



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

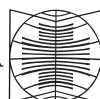
НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1923 году

ТОМ 88

№6. 2016

МЕДИА



СФЕРА

Магний — женский минерал №1*



Устранение дефицита магния способствует

Уменьшению симптомов предменструального синдрома

- раздражительность • депрессия
- головные боли • отечность
- боли внизу живота¹



Уменьшению риска прерывания беременности и преэклампсии

- нормализация тонуса матки
- улучшение маточно-плацентарного кровообращения
- предупреждение эндотелиальной дисфункции²

Коррекции психовегетативных расстройств при климактерическом синдроме³

Магне В₆[®] показан для устранения дефицита магния^{4, 5}



Удобная форма приема — одна таблетка вместо двух.**

на правах рекламы
Рег. МЗ РФ П № 013203/01, Рег.уд. ЛРС-007053/09 от 07.09.2009

*Тетрашвили Н.К. Магний: Женский минерал №1. Ждем ребенка. 12. М. 2010. Акарачкова Е.С. Стрессоустойчивость и дефицит магния у женщин. Проблемы женского здоровья, № 3, том 2, 2007, стр.67

**В отличие от формы приема Magne B₆ №50

¹Прилеская В. Н. и соавт. Роль магния в развитии предменструального синдрома. М, Гинекология Т5/№ 2, 2003, *Кошелева Н. Г. и соавт. Роль гипомagneмии в акушерской патологии. Применение препаратов магния. Метод, рекомендации, С, Петербург, 2007, 36 стр. *Сметник В. П. и соавт. Магне В₆ в коррекции психовегетативных расстройств у женщин в постменопаузе // Фарматека, 2004, стр. 15. *Инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆ forte.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆. Состав, Таблетки, покрытые оболочкой: магния лактата дигидрат** — 470 мг, пиридоксина гидрохлорид — 5 мг, Раствор для приема внутрь. Действующие вещества: магния лактата дигидрат** — 186,00 мг, магния пиридат** — 396,00 мг, пиридоксина гидрохлорид — 10,00 мг. **Эквивалентно содержанию магния (Mg++) 480 мг. *Эквивалентно суммарному содержанию магния (Mg++) 100 мг. **Показания к применению.** Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другим дефицитными состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), фенилкетонурия, детский возраст до 6 лет (для таблетированной лекарственной формы) и до 1 года (для раствора), при непереносимости фруктозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции, дефицит сахаразы - изомилазы (только для препарата в форме таблеток к-за наличия в составе сахарозы), одновременный прием псевдоэфедрина. **С осторожностью.** При умеренной недостаточности функции почек, так как существует риск развития гиперкалиемии. **Применение при беременности и в период кормления грудью.** Препарат Магне В₆ может применяться в период беременности только при необходимости, по рекомендации врача. Магний проникает в грудное молоко. Следует избегать применения препарата в период лактации и кормления грудью. **Способ применения и дозы.** Перед приемом препарата необходимо проконсультироваться с врачом. Таблетки, покрытые оболочкой. Взрослым рекомендуется принимать 6-8 таблеток в сутки. Детям старше 6 лет (массой тела более 20 кг) — 4-6 таблеток в сутки. Раствор для приема внутрь. Взрослым рекомендуется принимать 3-4 ампулы в сутки. Для детей старше 1 года (массой тела более 10 кг) суточная доза составляет 10-30 мг магния/кг веса (0,4-1,2 ммоль магния/кг) и равняется 1-4 ампулам. Суточную дозу следует разделить на 2-3 приема, принимать во время еды, запивая стаканом воды. Раствор в ампулах растворяют в 1/2 стакана воды для приема 2-3 раза в день во время еды. В среднем продолжительность лечения 1 месяц. Лечение следует прекратить сразу же после нормализации концентрации магния в крови. **Внимание.** Самонадлежащее ампулы с Магне В₆ не требуют использования пилочки. Чтобы открыть ампулу, возьмите ее за кончик, предварительно покрыв ее куском ткани, и отломите ее резким движением. **Побочное действие.** Нарушения со стороны иммунной системы: аллергические реакции, включая кожные реакции. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея, боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм. **Передозировка.** Симптомы. При нормальной функции почек передозировка магния при его приеме внутрь обычно не приводит к возникновению токсических реакций. Однако в случае почечной недостаточности возможно развитие отравления магнием. Симптомы передозировки, выраженность которых зависит от концентрации магния в крови: снижение артериального давления; тошнота, рвота; угнетение центральной нервной системы; снижение рефлексов; изменение на электрокардиограмме: угнетение дыхания; кома; остановка сердца и паралич дыхания; анурический синдром. **Лечение.** Регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** **Противопоказанные комбинации:** с рвотодой. **Нерекомендуемые комбинации:** одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция, может ухудшить всасывание магния в кишечнике. **Комбинации, которые следует принимать во внимание:** при назначении внутрь тетрациклинов необходимо соблюдать интервал не менее трех часов между приемом внутрь тетрациклина и Магне В₆, так как препараты магния уменьшают всасывание тетрациклинов. **Особые указания.** Препарат в форме таблеток предназначен только для взрослых и детей старше 6 лет. Для детей младшего возраста (старше 1 года) рекомендуется препарат в форме раствора для приема внутрь.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆ форте. Состав, Таблетки, покрытые оболочкой. Действующие вещества: магния цитрат — 618,43 мг, что соответствует 100 мг магния (Mg++) пиридоксина гидрохлорид — 10 мг. **Показания к применению.** Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другим дефицитными состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания в мышцах. Если через месяц лечения отсутствует уменьшение этих симптомов, продолжение лечения нецелесообразно. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), фенилкетонурия, возраст до 6 лет (растворной формы) и до 1 года (для таблетированной формы) или недостаточность лактазы (в связи с присутствием в составе препарата лактозы), одновременный прием псевдоэфедрина. **С осторожностью:** умеренная почечная недостаточность (опасность развития гиперкалиемии). **Применение при беременности и в период кормления грудью.** Препарат Магне В₆ форте может применяться в период беременности только при необходимости, по рекомендации врача. **Период грудного вскармливания.** Принимая во внимание, что магний проникает в материнское молоко, при необходимости приема препарата рекомендуется прекратить кормление грудью. **Способ применения и дозы:** таблетки следует принимать целиком, запивая стаканом воды. Взрослым: 3-4 таблетки в сутки, разведенные на 2-3 приема, во время еды. Дети в возрасте старше 6 лет (всего около 20 кг): 10-30 мг/сутки (0,4-1,2 ммоль/сутки), то есть детям старше 6 лет (всего около 20 кг) 2-4 таблетки в сутки, разведенные на 2-3 приема, во время еды. **Побочное действие.** Нарушения со стороны иммунной системы: аллергические реакции, включая кожные реакции. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея, боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм. **Передозировка.** Симптомы. При нормальной функции почек передозировка магния при его приеме внутрь обычно не приводит к возникновению токсических реакций. Однако в случае почечной недостаточности возможно развитие отравления магнием. Симптомы передозировки, выраженность которых зависит от концентрации магния в крови: снижение артериального давления; тошнота, рвота; угнетение центральной нервной системы; снижение рефлексов; изменение на электрокардиограмме: угнетение дыхания; кома; остановка сердца и паралич дыхания; анурический синдром. **Лечение.** Регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** **Противопоказанные комбинации:** с рвотодой. **Нерекомендуемые комбинации:** одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция, может ухудшить всасывание магния в кишечнике. **Комбинации, которые следует принимать во внимание:** при назначении внутрь тетрациклинов необходимо соблюдать интервал не менее трех часов между приемом внутрь тетрациклина и Магне В₆ форте, так как препараты магния уменьшают всасывание тетрациклинов. **Особые указания.** Таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет.



Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, 22.
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru

Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению



журнал
«Терапевтический архив»

***На XIII Международной
профессиональной выставке «ПРЕССА»
журнал удостоен Знака отличия
«Золотой фонд прессы»***

ООО «Терапевт 92»

«Терапевтический архив» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал. Выходит 12 раз в год. Основан в 1923 году.

«Terapevtičeskij arhiv» (Therapeutic Archive) is a monthly peer-reviewed medical journal published by MEDIA SPHERA Publishing Group. Founded in 1923.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index — RSCI), Web of Science Core Collection (Science Citation Index Expanded), PubMed/Medline, Index Medicus, Scopus/EMBASE, Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Терапевтический архив» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Издательство «Медиа Сфера»
127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
Отдел рекламы: (495) 482-0604
reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: (495) 482-5336
zakaz@mediasphera.ru
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Адрес редакции
127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-0047, (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
E-mail: terarkhiv@mediasphera.ru
Зав. редакцией В.М. Кочеткова
Адрес для корреспонденции
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера

Оригинал-макет изготовлен издательством «Медиа Сфера»



Индексы в каталоге Агентства «Роспечать»
71472 — для индивидуальных подписчиков
71473 — для предприятий и организаций

Подписано в печать 26.05.16
Формат 60×90 1/8. Тираж 5000 экз.
Усл. печ. л. 13,5. Заказ 8115
Отпечатано в ООО «ТИПОГРАФИЯ КС-ПРИНТ»

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

Том 88

6.2016

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН «Терапевтический архив»
награжден медалью С.П. Боткина

Вопросы нефрологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Е.И. ЧАЗОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.А. БОЙЦОВ, д.м.н., проф.

А.П. ГОЛИКОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

И.В. МАЕВ, член-корр. РАН, д.м.н., проф.

Н.А. МУХИН, акад. РАН, д.м.н., проф.

Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)

В.И. ПОКРОВСКИЙ, акад. РАН, д.м.н., проф.

В.Г. САВЧЕНКО, акад. РАН, д.м.н., проф.

В.В. ФОМИН, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)

И.Е. ЧАЗОВА, член-корр. РАН, д.м.н., проф.

А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.

М.В. ШЕСТАКОВА, член-корр. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск), А.И. ВОРОБЬЕВ (Москва),
Е.Е. ГОГИН (Москва), В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), А.Б. ЗБОРОВСКИЙ
(Волгоград), Р.С. КАРПОВ (Томск), В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев),
Ф.И. КОМАРОВ (Москва), В.В. МАЛЕЕВ (Москва),
А.И. МАРТЫНОВ (Москва), Ю.П. НИКИТИН (Новосибирск),
А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва), Г.Б. ФЕДОСЕЕВ (Санкт-
Петербург), В.В. ЧЕРНИН (Тверь), Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Мухин Н.А., Глыбочко П.В., Свистунов А.А., Фомин В.В., Киякбаев Г.Г.
Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Серов В.А., Шутлов А.М., Кузовенкова М.Ю., Иванова Я.В., Серова Д.В.
Прогностическое значение острого повреждения почек у больных внебольничной пневмонией

Добронравов В.А., Смирнов К.А., Афанасьев Б.В., Галкина О.В., Смирнов А.В.
Острое повреждение почек и тубулярные биомаркеры при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Милованов Ю.С., Мухин Н.А., Козловская Л.В., Милованова С.Ю., Маркина М.М.
Влияние коррекции анемии на продукцию циркулирующей формы морфогенетического белка α -Klotho у больных с 3Б–4 стадиями хронической болезни почек: новое направление кардионепропротекции

Каретникова В.Н., Калаева В.В., Евсеева М.В., Осокина А.В., Кашталап В.В., Груздева О.В., Шафранская К.С., Зыков М.В., Барбараш О.Л.
Роль хронической болезни почек в оценке риска неблагоприятного течения госпитального периода инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Руденко Т.Е., Васильева М.П., Соломахина Н.И., Кутырина И.М.
Факторы риска развития легочной гипертензии на диализном этапе хронической болезни почек

Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д., Соловьева А.Е., Моисеев В.С.
Сочетание нарушений функции почек и печени при декомпенсации сердечной недостаточности

Камышова Е.С., Швецов М.Ю., Кутырина И.М., Бурденный А.М., Чжэн А., Носиков В.В., Бобкова И.Н.
Клиническое значение полиморфных маркеров генов *TNF*, *IL6* и *IL10* при хроническом гломерулонефрите

Бровко М.Ю., Пулин А.А., Кустова Т.Ю., Шоломова В.И., Лошкарева О.А., Таранова М.В., Козловская Л.В.
Значение определения экскреции с мочой молекулы повреждения почек (KIM-1) в оценке активности и прогноза течения хронического гломерулонефрита

Богданова М.В., Рамеев В.В., Козловская Л.В., Федоров Е.С., Салугина С.О.
Сывороточный кальгранулин С — высокочувствительный показатель активности аутовоспаления у больных семейными периодическими лихорадками

Голубев Р.В., Папаян Г.В., Глазунова А.А., Коростелева Н.Ю., Петрищев Н.Н., Смирнов А.В.
Исследование автофлуоресценции кожи для определения содержания конечных продуктов гликирования у больных, находящихся на хроническом гемодиализе

EDITORIAL

4 Mukhin N.A., Glybochko P.V., Svistunov A.A., Fomin V.V., Kiyakbaev G.G.
Chronic kidney disease and atrial fibrillation as components of the cardiorenal continuum

ORIGINAL ARTICLES

9 Serov V.A., Shutov A.M., Kuzovenkova M.Yu., Ivanova Ya.V., Serova D.V.
Prognostic value of acute kidney injury in patients with community-acquired pneumonia

14 Dobronravov V.A., Smirnov K.A., Afanasiev B.V., Galkina O.V., Smirnov A.V.
Acute kidney injury and tubular biomarkers after hematopoietic stem cell transplantation

21 Milovanov Yu.S., Mukhin N.A., Kozlovskaya L.V., Milovanova S.Yu., Markina M.M.
Impact of anemia correction on the production of the circulating morphogenetic protein α -Klotho in patients with Stages 3B–4 chronic kidney disease: A new direction of cardioneuroprotection

26 Karetnikova V.N., Kalaeva V.V., Evseeva M.V., Osokina A.V., Kashtalap V.V., Gruzdeva O.V., Shafranskaya K.S., Zykov M.V., Barbarash O.L.
The role of chronic kidney disease in assessing the risk of the poor course of hospital ST-segment elevation myocardial infarction

33 Rudenko T.E., Vasilyeva M.P., Solomakhina N.I., Kutyryna I.M.
Risk factors for pulmonary hypertension at the predialysis stage of chronic kidney disease

40 Villevalde S.V., Kobalava Zh.D., Solovyeva A.E., Moiseev V.S.
The concurrence of kidney and liver dysfunctions in decompensated heart failure

45 Kamyshova E.S., Shvetsov M.Yu., Kutyryna I.M., Burdennyi A.M., Zheng A., Nosikov V.V., Bobkova I.N.
Clinical value of *TNF*, *IL-6*, and *IL-10* gene polymorphic markers in chronic glomerulonephritis

51 Brovko M.Yu., Pulin A.A., Kustova T.Yu., Sholomova V.I., Loshkareva O.A., Taranova M.V., Kozlovskaya L.V.
Significance of the determination of urinary excretion of kidney injury molecule-1 (KIM-1) in the assessment of the activity and prognosis of chronic glomerulonephritis

58 Bogdanova M.V., Rameev V.V., Kozlovskaya L.V., Fedorov E.S., Salugina S.O.
Serum calgranulin C is a highly sensitive autoinflammation activity indicator in patients with familial periodic fevers

65 Golubev R.V., Papayan G.V., Glazunova A.A., Korosteleva N.Yu., Petrishchev N.N., Smirnov A.V.
Examination of skin autofluorescence for the determination of glycation end-products in patients on chronic hemodialysis

Горяинов В.А., Каабак М.М., Бабенко Н.Н., Платова Е.Н., Аганесов А.Г., Морозова М.М., Панин В.В.
Резистентная цитомегаловирусная инфекция у реципиентов аллогенных почек от родственных доноров

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Козловская Н.Л., Чеботарева Н.В., Никогосова А.Д., Демьянова К.А., Варшавский В.А., Рощупкина С.В.
Неполная тромботическая микроангиопатия как вариант течения атипичного гемолитико-уремического синдрома

Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Столяревич Е.С., Гальцева И.В., Повилайтите П.Э., Бирюкова Л.С.
Вторичная моноклональная гаммапатия после ауто-трансплантации костного мозга как причина ухудшения функции почек при болезни депозитов легких цепей иммуноглобулинов

ОБЗОРЫ

Шестакова М.В.
Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: возможности прогнозирования, ранней диагностики и нефропротекции в XXI веке

Бобкова И.Н., Кахсурева П.А., Ставровская Е.В.
Идиопатическая мембранозная нефропатия: эволюция в понимании проблемы

Милованов Ю.С., Фомин В.В., Милованова Л.Ю.
Трудности коррекции гиперфосфатемии у больных хронической почечной недостаточностью. Место не содержащих кальций фосфорсвязывающих препаратов

Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р., Козина А.Н., Калинина О.В.
Эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С, инфицированных вирусами гепатита С рекомбинантных вариантов

73 *Goryainov V.A., Kaabak M.M., Babenko N.N., Platova E.N., Aganesov A.G., Morozova M.M., Panin V.V.*
Resistant cytomegalovirus infection in related donor kidney allograft recipients

CLINICAL NOTES

77 *Kozlovskaya N.L., Chebotareva N.V., Nikogosova A.D., Demyanova K.A., Varshavsky V.A., Roshchupkina S.V.*
Incomplete thrombotic microangiopathy as a variant of hemolytic-uremic syndrome

80 *Rekhtina I.G., Mendeleeva L.P., Stolyarevich E.S., Galtseva I.M., Povilaitite P.E., Biryukova L.S.*
Secondary monoclonal gammopathy after bone marrow autotransplantation as a cause of worse renal function in light chain immunoglobulin deposition disease

REVIEWS

84 *Shestakova M.V.*
Diabetes mellitus and chronic kidney disease: Possibilities of prediction, early diagnosis, and nephroprotection in the 21st century

89 *Bobkova I.N., Kakhsurueva P.A., Stavrovskaya E.V.*
Idiopathic membranous nephropathy: Evolution in understanding the problem

95 *Milovanov Yu.S., Fomin V.V., Milovanova L. Yu.*
Difficulties in correcting hyperphosphatemia in patients with chronic renal failure. A place of noncalcium-containing phosphate-binding drugs

101 *Yushchuk N.D., Znoyko O.O., Dudina K.R., Kozina A.N., Kalinina O.V.*
The efficiency of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C infected with hepatitis C virus recombinants

Читайте в следующем номере:

- Гепатолиенальные Т-клеточные лимфомы: проблемы диагностики и лечения
- Острые Ph-негативные лимфобластные лейкозы взрослых: факторы риска при использовании протокола ОЛЛ-2009
- Диагностика латентной истинной полицитемии (взгляд клинициста)

Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума

Н.А. МУХИН, П.В. ГЛЫБОЧКО, А.А. СВИСТУНОВ, В.В. ФОМИН, Г.Г. КИЯКБАЕВ

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье обсуждаются современные представления о взаимосвязи фибрилляции предсердий и хронической болезни почек, особенности терапевтической тактики, в частности место антитромботической терапии. На основании результатов популяционных исследований излагаются особенности сочетания нарушений ритма сердца с поражением почек, а также перспективные направления оптимизации схем ведения пациентов данной категории.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации.

Chronic kidney disease and atrial fibrillation as components of the cardiorenal continuum

N.A. MUKHIN, P.V. GLYBOCHKO, A.A. SVISTUNOV, V.V. FOMIN, G.G. KIYAKBAEV

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The paper discusses the present-day idea on a relationship between atrial fibrillation and chronic kidney disease, the specific features of therapeutic policy, and the place of antithrombotic therapy in particular. Based on the results of population-based studies, the authors set forth the specific features of cardiac arrhythmias concurrent with kidney injury, as well as promising directions to optimize management schemes for this category of patients.

Keywords: atrial fibrillation, chronic kidney disease, glomerular filtration rate.

АГ — артериальная гипертензия
АУ — альбуминурия
ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка
ДД — диастолическая дисфункция
КРС — кардиоренальный синдром
ЛЖ — левый желудочек
ЛП — левое предсердие
МК — мочевая кислота
НУП — натрийуретические пептиды
ОР — относительный риск
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТЭО — тромбоэмболические осложнения
ФВ — фракция выброса
ФП — фибрилляция предсердий
ФР — фактор риска
ХБП — хроническая болезнь почек
ЭхоКГ — эхокардиография
BNP — мозговой НУП
NT-proBNP — N-концевой фрагмент BNP

Кардиоренальные взаимоотношения по современным представлениям, в том числе согласно известной концепции А. Guyton (1990), являются гемодинамической моделью, в которой почки осуществляют контроль объема внеклеточной жидкости путем регуляции процессов экскреции и реабсорбции натрия, а сердце контролирует системную гемодинамику. Центральные звенья этой патофизиологической модели — ренин-ангиотензин-альдо-

стероновая система (РААС), факторы, зависимые от эндотелия, и их антагонисты — натрийуретические пептиды (НУП) и калликреин-кининовая система. При поражении одного из компонентов этой модели происходит активация РААС и симпатической части вегетативной нервной системы, развиваются дисфункция эндотелия и хроническое системное воспаление. При этом формируется порочный круг, в котором комбинированная дисфункция сердца и почек влияет на ускоренное прогрессирование дисфункции каждого из них вследствие нарастающего ремоделирования интерстициальной ткани почек, а также миокарда и стенки сосудов. Совокупность взаимоподдерживаемых процессов ведет к росту распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности. Возникновение и сохранение комбинированной дисфункции сердца и почек подкрепляется прямым и им-

Сведения об авторах:

Мухин Николай Алексеевич — д.м.н., проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета, акад. РАН

Глыбочко Петр Витальевич — д.м.н., проф., ректор, дир. НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, чл.-корр. РАН

Свистунов Андрей Алексеевич — д.м.н., проф., первый проректор — проректор по инновационной политике и международной деятельности, дир. НИИ фармации, проф. РАН

Фомин Виктор Викторович — д.м.н., проректор по лечебной работе, проф. кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета

Контактная информация:

Киякбаев Гайрат Гайратович — д.м.н., проф., ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета; e-mail: gajratki@mail.ru

опосредованным воздействием каждого из пораженных органов друг на друга путем сложных нейрогуморальных механизмов обратной связи [1], а также развивающейся анемией. Одним из актуальных вариантов кардиоренального синдрома (КРС) является сочетание фибрилляции предсердий (ФП) и хронической болезни почек (ХБП), в том числе на более ранних стадиях, не требующих проведения заместительной почечной терапии.

В крупных популяционных исследованиях [2, 3] показано, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) приводит к вторичному ремоделированию сердечно-сосудистой системы и изменению геометрических и функциональных характеристик гемодинамики, что в совокупности с метаболическими изменениями, прежде всего анемией и электролитными нарушениями, может способствовать развитию ФП. В свою очередь наличие ФП сопряжено с увеличением вероятности дальнейшего снижения СКФ и нарастания альбуминурии [4, 5]. Во многом это может быть объяснено тем, что как постоянная форма ФП, так и пароксизмы фибрилляции приводят к ухудшению внутривисочечной гемодинамики. Тромбоэмболии, источником которых является левое предсердие (ЛП) в условиях ФП, в основном известны и наглядно демонстрируются при локализации в головном мозге. Однако не исключено, что определенный вклад в нарушение внутривисочечной гемодинамики вносит и эмболия почечных сосудов [6].

По нашим данным, имеется взаимосвязь между снижением СКФ и персистенцией ФП: частота постоянной формы ФП выше у пациентов с ХБП III–IV стадии (15 и 1 соответственно; $p < 0,05$); это согласуется с результатами других исследований. Так, проспективное обсервационное когортное исследование Niigata [5], проведенное среди 235 518 жителей Японии, показало, что в среднем в течение $5,9 \pm 2,4$ года наблюдения у 2947 (1,3%) из них развилась ФП. Одной из наиболее мощных детерминант развития оказались исходный уровень креатинина в сыворотке крови и расчетной СКФ. ФП была ассоциирована с увеличением вероятности снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в 1,77 раза и появления протеинурии в 2,2 раза. Таким образом, ориентируясь на результаты исследования Niigata, можно констатировать, что, с одной стороны, наличие у больного признаков ХБП сопряжено с увеличением риска возникновения ФП, с другой — наличие последней также предрасполагает к развитию и прогрессированию ХБП.

В 2011 г. А. Alonso и соавт. [7] на основании данных, полученных в рамках популяционного проспективного исследования The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, включившим 10 328 человек, подтвердили повышенный риск развития ФП при диагностированной ХБП (микроальбуминурия, макроальбуминурия и/или снижение СКФ). В исследовании продемонстрировано повышение риска развития ФП у больных, имеющих признаки ХБП независимо от других факторов риска (ФР), например артериальной гипертензии (АГ) [7].

Уровень альбуминурии (АУ) наряду со СКФ рассматривается как независимый фактор развития КРС [8]. Среди обследованных нами 46 пациентов с сочетанием ФП и ХБП II–IV стадий АУ в целом был в пределах нормы, однако при сравнительном анализе у пациентов с постоянной формой ФП ее уровень был выше, чем у паци-

ентов с пароксизмальной формой. Возможно, в целом нормальные значения АУ связаны с нефропротективной терапией — более $\frac{3}{4}$ больных получали модуляторы РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина).

Наличие ХБП определяет риск возникновения и персистенции ФП в тесной взаимосвязи с другими ФР развития ССЗ. Так, в эпидемиологическом исследовании I-SEARCH [9], включившим 18,9 тыс. обследованных с синусовым ритмом и 1705 больных с ФП из 26 стран, продемонстрировало, что распространенность микроальбуминурии на 10% выше при наличии данного нарушения ритма сердца.

Известно, что АГ, практически неотъемлемый синдром ХБП, является и одной из частых причин нарушения ритма сердца [10]. Данные Фраменгемского исследования позволяют рассматривать длительный анамнез АГ и повышенное систолическое артериальное давление в качестве предикторов ремоделирования ЛП [11]. Известно также, что повышение пульсового артериального давления на каждые 20 мм рт.ст. повышает риск развития ФП на 34% [12]. Вероятнее всего, имеется ассоциация между увеличенной пульсовой нагрузкой на миокард левого желудочка (ЛЖ) и его диастолической дисфункцией (ДД) и гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ). Наряду с этим регистрируется повышение наполнения и дилатация ЛП, которые в свою очередь приводят к его морфологическому и электрофизиологическому ремоделированию, тем самым формируя основные субстраты ФП. Результаты крупного рандомизированного исследования LIFE, включавшего более 9 тыс. больных АГ, демонстрируют удвоение риска смерти, трехкратное увеличение риска развития инсульта и увеличение в 5 раз сроков пребывания больных в стационаре при развитии ФП [13].

В настоящее время наиболее частым независимым ФР развития ФП является АГ. Наличие АГ обуславливает сравнительно небольшой относительный риск — ОР (от 1,4 до 2,1) развития ФП по сравнению с сердечной недостаточностью (ОР от 6,1 до 17,5) и клапанными пороками (ОР от 2,2 до 8,3); однако в связи с высокой распространенностью в общей популяции АГ является основным ФР развития ФП [14]. По нашим данным, частота и степень тяжести АГ сопоставимы у пациентов с ХБП различных (II–IV) стадий — 19 (86,3%) при ХБП II; 22 (91,7%) при ХБП III–IV ($p > 0,05$) и форм ФП — 26 (86,6%) при пароксизмальной ФП; 15 (93,8%) при постоянной ФП ($p > 0,05$). Таким образом, можно сделать вывод, что распространенность АГ у пациентов с сочетанием ХБП и ФП сопоставима с таковой в общей популяции.

Среди пациентов нашей клиники более выраженное ремоделирование сердца обнаружилось у пациентов с ХБП III–IV стадии, в частности у них были большие размеры ЛП и чаще регистрировалась ДД ЛЖ. Наши результаты согласуются с данными, полученными другими исследователями. Так, А.М. Шутов и соавт. [15] при обследовании 340 больных с хронической сердечной недостаточностью, среди которых у 16,7% имелась ФП, показали, что ухудшение фильтрационной функции почек сопряжено с большим диаметром ЛП и большей частотой митральной регургитации. Кроме того, в проспективном исследовании, включившем 71 пациента с ХБП IV стадии, F. Lesaffre и соавт. [16] показали, что увеличение размеров

ЛП оказывает прогностически значимое влияние на развитие исходов ССЗ. W. Ananthapanyasut и соавт. [17] сообщают об увеличении риска развития и персистенции ФП по мере снижения уровня СКФ в результате увеличения размеров ЛП.

Вероятнее всего высокая частота развития ДД ЛЖ у пациентов с ХБП III—IV стадии обусловлена большей перегрузкой объемом, в том числе скрытой, вследствие более выраженной задержки жидкости; это позволяет сделать вывод о том, что на увеличение распространенности ДД в популяции пациентов с ФП дополнительное влияние оказывает снижение СКФ.

Статистически значимых различий по фракции выброса (ФВ) в исследуемых группах не было, и средний уровень ФВ из ЛЖ среди наших пациентов был более 50%. Этот факт можно расценивать как показатель того, что в условиях сохранной систолической функции сердца на снижение функции почек, вероятнее всего, влияет наличие постоянной формы ФП.

Мозговой НУП (BNP) является нейрогормоном, который выделяется из кардиомиоцитов в основном в ответ на повышение напряжения стенок сердца, в результате перегрузки объемом или давлением. Уровень BNP также возрастает вследствие развития состояний, сопровождающихся гемодинамическим стрессом (ГЛЖ, дилатация ЛЖ при сердечной недостаточности, острый коронарный синдром, ФП), а также с возрастом, нарушением функции почек и у женщин [18]. Натрийуретический пептид В синтезируется в виде неактивного прогормона, который расщепляется на два эквимольных фрагмента: биологически активный гормон — BNP, играющий важную роль в ремоделировании сердечно-сосудистой системы и регуляции объемного гомеостаза, и неактивный N-концевой фрагмент (NT-proBNP) [19].

По нашим данным, среди пациентов с сочетанием ФП и ХБП, намного более высокий уровень NT-proBNP имелся у пациентов с ХБП III—IV стадии и постоянной формой ФП. С учетом более выраженных изменений, выявленных при эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов этой категории, более высокий уровень NT-proBNP дополняет и отражает картину большего ремоделирования сердца, вероятнее всего, вследствие перегрузки объемом. Наши данные совпадают с данными других авторов, однако большая часть ранее проведенных исследований касалась пациентов либо с ФП и с синусовым ритмом, либо с ФП в сочетании с ХБП и ФП без ХБП. По данным различных исследований, выявлено повышение уровней НУП у пациентов с ФП по сравнению с контрольной группой с синусовым ритмом [20, 21]. Показано, что повышение уровня NT-proBNP определяет повышенный риск развития ФП независимо от других ФР, включая параметры ЭхоКГ [22, 23]. Рост концентрации BNP выступает как ФР развития ФП также у лиц с ХБП [24].

В связи с этим можно предположить, что уровень NT-proBNP в популяции пациентов с сочетанием ФП и ХБП III—IV стадии не только отражает степень ремоделирования сердца, но может быть использован в качестве предиктора успешного восстановления и удержания синусового ритма.

Среди метаболических изменений при ХБП в первую очередь следует отметить раннее развитие атеросклероза — по существу ХБП является «ускоренной» моделью атеро-

склероза и обусловлено нарушением элиминации проатерогенных факторов [25]. У обследованных нами пациентов различий по уровню липидов в крови не выявлено. По данным многих исследований, мочевиная кислота (МК) является независимым фактором сердечно-сосудистых катастроф [26]. По нашим данным, более высокий уровень МК имеют пациенты с ХБП III—IV стадии (334 ± 88 и 443 ± 100 мкмоль/л соответственно; $p < 0,001$) и постоянной формой ФП (352 ± 91 и 483 ± 106 мкмоль/л соответственно; $p < 0,01$). Эти данные подтверждаются и другими авторами, отмечавшими, что повышенный уровень МК является независимым фактором развития ГЛЖ [27, 28]. Вместе с тем в крупном популяционном исследовании ARIC достоверной взаимосвязи риска развития ССЗ и уровня МК не выявлено [29].

Общеизвестным является увеличение степени электролитных нарушений по мере прогрессирования ХБП [30]. У обследованных нами пациентов различий по средней концентрации калия и натрия в зависимости от стадии ХБП не выявлено. При этом у пациентов с постоянной формой ФП имелась достоверно более высокая калиемия по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП, что соответствует общепринятым представлениям о роли электролитных нарушений, в том числе связанных с прогрессирующим снижением функции почек, в возникновении и сохранении аритмий сердца [31].

Риск развития тромбэмболических осложнений (ТЭО) и эффективность антитромботической терапии при сочетании поражения почек и мерцательной аритмии имеет ряд особенностей, которые в настоящее время остаются недостаточно изученными. По нашим данным, частота развития ишемического инсульта достоверно преобладает в группе пациентов с ХБП III—IV стадии и не различается значительно в зависимости от формы ФП. Кроме того, при оценке индекса риска развития ТЭО ФП в целом в соответствии со шкалой CHA2DS2VASc, более высокий его уровень отмечен также у пациентов с ХБП III—IV стадии. Индекс риска ТЭО примерно в 1,5 раза выше у пациентов с более развернутыми додиализными стадиями ХБП. Кроме того, при оценке частоты приема антикоагулянтов выявлено, что пациенты с ХБП III—IV стадии получали антикоагулянты чаще независимо от формы ФП.

В отношении функции почек и ишемических осложнений ФП, A. Go и соавт. [32] сообщают о независимом увеличении риска их развития, связанного со снижением СКФ и наличием протеинурии. S. Hohnloser и соавт. [33] опубликовали сопоставимые данные на основании результатов популяционного исследования ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation), в котором частота развития инсульта и кровотечений повышалась вместе с ухудшением функции почек.

Систематизированный анализ имеющихся данных позволил выявить ключевые ФР развития ишемических осложнений у пациентов, страдающих мерцательной аритмией, такие как предшествующий инсульт/транзиторная ишемическая атака/тромбоэмболия, пожилой возраст, АГ, сахарный диабет и структурные заболевания сердца [34, 35]. Недавно к ФР развития ТЭО также отнесены сосудистые заболевания, возраст ≥ 65 лет и женский пол, которые в настоящее время составляют переменные в широко используемой шкале CHA2DS2-Vasc [31, 36]. Кроме того, в настоящее время для более точной оценки

риска развития осложнений у пациентов с ФП и ХБП возможно использование биомаркеров, таких как маркеры воспаления, активности свертывающей системы крови, сердечно-сосудистого стресса, повреждения миокарда и дисфункции сердца и почек.

О возможности применения НУП в прогнозировании риска развития ТЭО у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, впервые сообщается в исследовании RE-LY biomarker study [37]. В исследовании RE-LY повышение уровня NT-проBNP коррелировало с независимым возрастанием риска развития ТЭО и сердечно-сосудистой смертности. Добавление информации об уровне NT-проBNP к шкалам стратификации риска CHADS2 и CHA2-DS2-Vasc повышает их прогностическое значение, что также подтверждается результатами исследования ARISTOTLE [33]. Выявлена взаимосвязь уровня NT-проBNP с обоими подтипами инсульта (ишемическим и геморрагическим). Особенно сильная взаимосвязь отмечена между повышением уровня NT-проBNP и ишемическим инсультом.

Показано, что уровень НИП типа В позволяет предполагать с высокой долей вероятности наличие ФП у пациентов с криптогенным инсультом [38].

Помимо того что NT-проBNP является надежным маркером желудочковой дисфункции у больных сердечной недостаточностью, имеются доказательства, что повышение его уровня у пациентов с ФП отображает дисфункцию предсердий [39]. Предложенная модель позволяет также объяснить связь между НУП и ТЭО у больных ФП, так как дисфункция предсердий является доказанным ФР и механизмом тромбообразования.

Таким образом, в настоящее время можно утверждать, что прогрессирование ХБП и персистенция ФП — взаимно усугубляющие процессы. Вероятнее всего, у пациентов данной группы без очаговой коронарной патологии миокарда ЛЖ будет превалировать диастолическая сердечная недостаточность. Помимо этого измерение уровня NT-проBNP в сочетании клиническими шкалами стратификации риска развития ТЭО позволяет более точно прогнозировать развитие ТЭО ФП. Полученные данные свидетельствуют о вкладе снижения СКФ в формирование риска ТЭО у пациентов с неклапанной ФП, что позволит персонализировать профилактические мероприятия у пациентов данной категории.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- London GM, Fabiani F, Marchais SJ, de Vernejoul MC, Guerin AP, Safar ME, Metivier F, Llach F. Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int.* 1987;31:973-980. doi:10.1038/ki.1987.94.
- Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K et al. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate. *Am J Cardiol.* 2008;102(8):1056-1059. doi:10.1016/j.amjcard.2008.06.018.
- Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA, Lindhardsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367(7):625-635. doi:10.1056/NEJMoa1105594.
- Deo R, Katz R, Kestenbaum B, Fried L, Sarnak MJ, Psaty BM, Siscovick DS, Shlipak MG. Impaired kidney function and atrial fibrillation in elderly subjects. *J Card Fail.* 2010;16:55-60.
- Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J.* 2009;158(4):629-636.
- Ohara K, Inoue H, Nozawa T, Hirai T, Iwasa A, Okumura K, Lee JD, Shimizu A, Hayano M, Yano K. Accumulation of risk factors enhances the prothrombotic state in atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2008;126:316-321.
- Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, Soliman EZ, Astor BC, Coresh J. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 2011;123(25):2946-2953. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.020982.
- McManus DD, Corteville DC, Shlipak MG, Whooley MA, Ix JH. Relation of kidney function and albuminuria with atrial fibrillation (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol.* 2009;104:1551-1555. doi:10.1016/j.amjcard.2009.07.026.
- Tebbe U, Bramlage P, Thoenes M et al. Prevalence of microalbuminuria and its associated cardiovascular risk: German and Swiss results of the recent global i-SEARCH survey. *Swiss Med.* 2009;139(33-34):473-480.
- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray C. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet.* 2002;360:1347-1360. doi:10.1016/S0140-6736(02)11403-6.
- Vaziri SM. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study. *Hypertension.* 1995;25:1155-1160. doi:10.1161/01.HYP.25.6.1155.
- Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, D'Agostino RB, Kannel WB, Levy D, Emelia J. Benjamin Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2007;297:709-715. doi:10.1001/jama.297.7.709.
- Wachtell K. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the losartan intervention for end point reduction in hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:712-719. doi:10.1016/j.accreview.2005.05.064.
- Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation.* 1997;96:2455-2461. doi:10.1161/01.CIR.96.7.2455.
- Шутов А.М., Серов В.А., Курзина Е.В., Гердт А.М., Серова Д.В. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив.* 2009;12:23-26.
- Lesaffre F, Wynckel A, Nazeyrollas P, Rieu P, Metz D. Echocardiography to predict adverse cardiac and vascular events in pa-

- tients with severe chronic kidney disease(stage 4): a prospective study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(4):220-227. doi:10.1016/j.acvd.2013.01.005.
17. Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, Harindhanavudhi T, Ayash H, Guglielmi KE, Lerma EV. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:173-181. doi:10.2215/CJN.03170509.
 18. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2357-2368. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.021.
 19. Boomsma F, van den Meiracker AH. Plasma A- and B-type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use. *Cardiovasc Res.* 2001;51:442-449. doi:10.1016/S0008-6363(01)00195-X.
 20. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, Rigby AS, Cleland JG. The diagnostic utility of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for the detection of major structural heart disease in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2006;27:2353-2361. doi:10.1093/eurheartj/ehl233 2353-2361.
 21. Wozakowska-Kapłon B, Opolski G, Herman Z et al. Natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation. *J Cardiol.* 2008;15(6):525-529. doi:10.1111/j.1540-8159.2009.02360.x.
 22. Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, Christenson RH, DeFilippi C, Gottdiener JS, Kronmal RA. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2009;120:1768-1774. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.873265.
 23. Asselbergs FW, van den Berg MP, Bakker SJ et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels predict newly detected atrial fibrillation in a population-based cohort. *Neth Heart J.* 2008;16(6):73-78. doi:10.1007/bf03086122.
 24. Sakuma M, Nakamura M, Tanaka F et al. Plasma B-type natriuretic peptide level and cardiovascular events in chronic kidney disease in a community-based population. *Circ J.* 2010 Feb. doi:10.1007/bf03086122.
 25. Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В., Швецов М.Ю., Кутырина И.М., Зайцев А.Ю., Таронишвили О.И. Кардиоренальный синдром при ишемической болезни почек (атеросклеротической реноваскулярной гипертонии). *Терапевтический архив.* 2008;8:30-38.
 26. Мухин Н.А., Фомин В.В. Гиперурикемия, артериальная гипертония и хроническая болезнь почек: интерпретация взаимосвязи и стратегия действий. *Клиническая нефрология.* 2010;4:4-11.
 27. Mitsuhashi H, Yatsuya H, Matsushita K et al. Uric acid and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Circ J.* 2009;73(4):667-672. doi:10.1253/circj.CJ-08-0626.
 28. Yoshitomi R, Fukui A, Nakayama M et al. Sex differences in the association between serum uric acid levels and cardiac hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Hypertens Res.* 2014;37(3):246-252. doi:10.1038/hr.2013.134.
 29. Navaneethan SD, Beddhu S. Associations of serum uric acid with cardiovascular events and mortality in moderate chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(4):1260-1266. doi:10.1093/ndt/gfn621.
 30. Суворов А.В., Зубеева Г.Н., Сулова О.А., Кузьменко Ю.Н., Конюхова И.В., Вилков А.В. Нарушение сердечного ритма у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью как предиктор сердечно-сосудистого риска. *Медицинский альманах.* 2011;3(16):162-164.
 31. Wetmore JB, Mahnken JD, Rigler SK et al. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients. *Kidney Int.* 2012;81(5):469-476. doi:10.1038/ki.2011.416.
 32. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L, Singer DE. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation.* 2009;119:1363-1369. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816082.
 33. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, Keltai M, Lanan F, Lopes RD, Lopez-Sendon J, Granger CB, Wallentin L. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012;33:2821-2830. doi: 10.1093/eurheartj/ehs274 2821-2830.
 34. Group. SRiAFW. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology.* 2007;69:546-554. doi:10.1212/01.wnl.0000267275.68538.8d.
 35. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost.* 2008;99:295-304. doi:10.1160/TH07-08-0508.
 36. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137:263-272. doi:10.1378/chest.09-1584.
 37. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation.* 2014;129:961-970. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628.
 38. Shibazaki K, Kimura K, Fujii S, Sakai K, Iguchi Y. Brain natriuretic peptide levels as a predictor for new atrial fibrillation during hospitalization in patients with acute ischemic stroke. *Am J Cardiol.* 2012;109:1303-1307. doi:10.1016/j.amjcard.2011.12.022.
 39. Goetze JP, Friis-Hansen L, Rehfeld JF, Nilsson B, Svendsen JH. Atrial secretion of B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J.* 2006;27:1648-1650. doi:10.1093/eurheartj/ehl109 1648-1650.

Поступила 28.03.2016

Прогностическое значение острого повреждения почек у больных внебольничной пневмонией

В.А. СЕРОВ, А.М. ШУТОВ, М.Ю. КУЗОВЕНКОВА, Я.В. ИВАНОВА, Д.В. СЕРОВА

ФБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение частоты, тяжести и прогностического значения острого повреждения почек (ОПП) у больных внебольничной пневмонией (ВП).

Материалы и методы. Обследовали 293 больных ВП (185 мужчин, 108 женщин), средний возраст 54,3±17,1 года. ОПП диагностировали и классифицировали согласно Рекомендациям KDIGO (2012).

Результаты. При поступлении концентрация креатинина в сыворотке крови в среднем составила 104,5±73,3 мкмоль/л. ОПП диагностировано у 83 (28,3%) больных ВП. Больничное ОПП выявлено у 25 (8,5%) больных ВП, что составило 30,1% от всех случаев ОПП. Тяжесть заболевания как по шкале CURB-65, так и по шкале CRB-65, не учитывающей концентрацию азота мочевины крови, была выше у больных ВП, ассоциированной с ОПП (соответственно 1,4±1,0 балла против 0,4±0,6 балла; $p<0,0001$, и 0,8±0,7 балла против 0,3±0,5 балла; $p<0,0001$). У 16 (5,5%) больных заболевание закончилось летальным исходом. При наличии ОПП летальность была выше: в группе больных ВП, осложненной ОПП, умерли 9 (10,1%) больных, в отсутствие ОПП — 7 (5,2%; $\chi^2=4,78$; $p=0,03$), отношение шансов смерти у больных ВП, ассоциированной с ОПП, составило 3,4 при 95% доверительном интервале от 2,27 до 17,46. При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа выявлено независимое влияние на возникновение ОПП возраста ($p<0,001$), уровня систолического и диастолического артериального давления ($p=0,01$ и $p=0,01$ соответственно), наличия в анамнезе заболеваний мочевыводящей системы ($p=0,04$) и сахарного диабета ($p<0,001$).

Заключение. ОПП осложняет течение ВП в 28,3% случаев и увеличивает летальность больных ВП. Предикторами ОПП у больных ВП являются пожилой возраст, нарушения гемодинамики, сахарный диабет, предшествующие заболевания мочевой системы.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, острое повреждение почек, прогностическое значение.

Prognostic value of acute kidney injury in patients with community-acquired pneumonia

V.A. SEROV, A.M. SHUTOV, M.YU. KUZOVENKOVA, YA.V. IVANOVA, D.V. SEROVA

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Aim. To investigate the incidence, severity, and prognostic value of acute kidney injury (AKI) in patients with community-acquired pneumonia (CAP).

Subjects and methods. A total of 293 CAP patients (185 men and 108 women; mean age 54.3±17.1 years) were examined. AKI was diagnosed and classified in accordance with the 2012 KDIGO guidelines.

Results. On admission, the serum concentration of creatinine averaged 104.5±73.3 μmol/l. AKI was diagnosed in 83 (28.3%) patients with CAP. Hospital-acquired AKI was found in 25 (8.5%) patients, which amounted to 30.1% of all the AKI cases. The disease severity according to both the CURB-65 scale and the CRB-65 scale, which neglect blood urea nitrogen concentrations, was higher than that in patients with CAP associated with AKI (1.4±1.0 versus 0.4±0.6 scores; respectively; $p<0.0001$ and 0.8±0.7 versus 0.3±0.5 scores, respectively $p<0.0001$). The disease ended in a fatal outcome in 16 (5.5%) patients. The mortality in the presence of AKI was higher: 9 (10.1%) patients died in the AKI-complicated CAP group; that in the absence of AKI was 7 (5.2%; $\chi^2=4.78$; $p=0.03$), the odds ratio for death in the patients with CAP associated with AKI was 3.4; 95% confidence interval, 2.27 to 17.46. Multivariate logistic regression analysis revealed that the occurrence of AKI was independently influenced by age ($p<0.001$), systolic and diastolic blood pressures ($p=0.01$ and $p=0.01$, respectively), and a history of urinary tract diseases ($p=0.04$) and diabetes mellitus ($p<0.001$).

Conclusion. AKI complicates CAP in 28.3% of cases and increases mortality in patients with CAP. The predictors of AKI in CAP patients are old age, hemodynamic disorders, diabetes mellitus, and prior urinary tract diseases.

Keywords: community-acquired pneumonia, acute kidney injury, prognostic value.

ВП — внебольничная пневмония
ДАД — диастолическое артериальное давление
ДИ — доверительный интервал
ККСК — концентрация креатинина в сыворотке крови
ОПН — острая почечная недостаточность
ОПП — острое повреждение почек

САД — систолическое артериальное давление
ЧДД — частота дыхательных движений
ЧСС — частота сердечных сокращений
КИМ-1 — молекулы повреждения почек 1-го типа
NGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиной

В Российской Федерации в течение последнего десятилетия отмечается тенденция к росту заболеваемости внебольничной пневмонией (ВП). Так, по данным офици-

циальной статистики, заболеваемость пневмонией взрослого населения в России в 2007 г. составила 351,7 на 100 тыс., в 2008 г. — 366,8 на 100 тыс., в 2009 г. — 388,2 на 100 тыс.,

в 2010 г. — 403,4 на 100 тыс., в 2011 г. — 396,8 на 100 тыс. населения [1]. По недавно опубликованным данным международного многоцентрового исследования, в последнее десятилетие отмечается рост летальности при тяжелой ВП [2]. Несмотря на применение современных антибактериальных препаратов, летальность при ВП среди госпитализированных больных составляет 7,3–13,3% [3], а среди госпитализированных в отделения интенсивной терапии — 30–58% [4, 5].

Предикторами летального исхода ВП являются низкий социальный статус, позднее обращение больных за медицинской помощью, курение, злоупотребление алкоголем, нарушение сознания, нарушения статуса питания в форме как дефицита массы тела, так и ожирения, двусторонний характер пневмонии, плеврит, признаки дыхательной недостаточности и нарушения гемодинамики [6]. Одним из факторов, неблагоприятно влияющих на прогноз, является нарушение функции почек. Результаты исследований ряда авторов показывают увеличение риска летального исхода при ассоциации ВП с острым повреждением почек (ОПП) [7–9]. Однако распространенность и тяжесть ОПП у больных ВП изучена недостаточно.

Целью исследования явилось изучение частоты, тяжести и прогностического значения ОПП у больных ВП.

Материалы и методы

Обследовали 293 больных ВП, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении Центральной городской клинической больницы Ульяновска в период с января по декабрь 2014 г. Всего было 185 (63,1%) мужчин и 108 (36,9%) женщин, средний возраст составил $54,3 \pm 17,1$ года. ВП диагностировали согласно Рекомендациям Российского респираторного общества и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии [10]. Риск неблагоприятного прогноза оценивали по шкалам CURB-65 и CRB-65 [11]. ОПП диагностировали и классифицировали согласно Рекомендациям KDIGO [12]. За исходную принимали концентрацию креатинина в сыворотке (ККСК) в день госпитализации, если в процессе лечения наблюдалось увеличение его уровня или наименьшая концентрация в период пребывания в стационаре, если отмечалось снижение ККСК. Показаний к катетеризации мочевого пузыря у большинства обследованных больных не было, поэтому точное определение почасового диуреза было невозможно. Характеристика больных представлена в **табл. 1**.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica v. 6.0. Достоверность различий между параметрами определяли при распределении, близком к нормальному, по критерию *t* Стьюдента для несвязанных переменных и критерию *U* Манна–Уитни, если распределение отличалось от нормального. Для сравнения двух групп по качественному признаку использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Проводили многофакторный регрессионный анализ. В случае приближенно нормального распределения данные представлены в виде $M \pm SD$, где *M* — среднее арифметическое, *SD* —

стандартное отклонение. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

При поступлении ККСК в среднем составила $104,5 \pm 73,3$ мкмоль/л. ККСК $> 176,7$ мкмоль/л выявлена у 16 больных. Через 48 ч у 25 (8,5%) больных ККСК увеличилась до $\geq 26,5$ мкмоль/л, что соответствовало диагнозу больничного ОПП. У 58 (19,3%) пациентов с ВП наблюдалось снижение ККСК $\geq 50\%$ в течение первых 7 сут пребывания в стационаре. Всего в соответствии с критериями рекомендаций KDIGO [12] по больничной динамике ККСК ОПП диагностирована у 83 (28,3%) больных ВП, в том числе у 71 (24,2%) диагностировано ОПП I стадии, у 9 (3,1%) — II стадии, у 3 (1,0%) — III стадии. Обращает внимание, что преобладали случаи догоспитального ОПП. Больничное ОПП выявлено у 25 (8,5%) больных ВП, что составило 30,1% от всех случаев ОПП.

У 48 (16,4%) больных снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² сохранялось на протяжении всего периода пребывания в стационаре. У 8 из них в анамнезе имелись заболевания почек, поэтому можно предполагать наличие хронической болезни почек.

Тяжесть заболевания как по шкале CURB-65, так и по шкале CRB-65, не учитывающей концентрацию азота мочевины в крови, была выше у больных ВП, ассоциированной с ОПП ($1,4 \pm 1,0$ балла против $0,4 \pm 0,6$ балла; $p < 0,0001$, и $0,8 \pm 0,7$ балла против $0,3 \pm 0,5$ балла; $p < 0,0001$ соответственно).

У 16 (5,5%) больных заболевание закончилось летальным исходом. При наличии ОПП летальность была выше: в группе больных ВП, осложненной ОПП, умерли 9 (10,1%) больных, в отсутствие ОПП — 7 (5,2%; $\chi^2 = 4,78$; $p = 0,03$), отношение шансов смерти больных ВП, ассоциированной с ОПП, диагностированной в течение первых 48 ч после госпитализации, составило 3,4 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 2,27 до 17,46. Обращает внимание, что у 3 умерших больных, не имевших при поступлении признаков нарушения функции почек, ОПП развилось позже 72 ч с момента госпитализации.

Частота ОПП среди больных ВП была выше у женщин и при наличии в анамнезе заболеваний мочевыводящей системы, нарастала по мере увеличения возраста больных и длительности заболевания до момента госпитализации. Больные ВП, ассоциированной с ОПП, чаще жаловались на одышку и у них при поступлении отмечалась более выраженная дыхательная недостаточность и тахикардия, чаще выявлялась артериальная гипотония. В то же время следует отметить, что средние уровни артериального давления не различались в группах больных с нарушением и без нарушения функции почек (**табл. 2**). При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа выявлено независимое влияние на возникновение ОПП возраста ($p < 0,001$), уровня САД и ДАД при поступлении ($p = 0,01$ и $p = 0,01$ соответственно), наличия в анамнезе заболеваний мочевыводящей системы ($p = 0,04$) и сахарного диабета ($p < 0,001$).

Контактная информация:

Серов Валерий Анатольевич — д.м.н., профессор каф. терапии и профессиональных болезней; e-mail: Valery_serov@mail.ru

Сведения об авторах:

Шутов Александр Михайлович — зав. каф. терапии и профессиональных болезней, д.м.н., профессор

Кузовенкова Марина Юрьевна — аспирант каф. терапии и профессиональных болезней

Иванова Яна Витальевна — студентка VI курса медицинского факультета

Серова Диана Валерьевна — аспирант каф. терапии и профессиональных болезней

Таблица 1. Характеристика 293 больных ВП

Показатель	Значение
Мужчины	185 (63,1%)
Женщины	108 (36,9%)
Возраст, годы	54,2±17,1
Число больных ≥65 лет	83 (31,5%)
Длительность заболевания до госпитализации, дни	6,6±5,5
ЧДД при поступлении, в минуту	19,7±3,3
Число больных с ЧДД при поступлении ≥30 в минуту	4 (1,2%)
Число больных, находившихся на искусственной вентиляции легких	9 (3,1%)
ЧСС при поступлении, уд/мин	86,9±14,6
САД, мм рт.ст.	123,2±20,4
ДАД, мм рт.ст.	76,9±11,8
Число больных с САД ≤90 мм рт.ст. и/или ДАД ≤60 мм рт.ст. при поступлении в стационар	44 (15%)
Число больных с двусторонней или многодолевой пневмонией	83 (28,3%)
Число больных с оценкой по шкале CURB-65:	
0—1 балл	240 (81,9%)
2 балла	41 (14%)
≥3 баллов	12 (4,1%)
Число больных, имеющих в анамнезе заболевания мочевыводящей системы	21 (7,2%)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	73,5±24,9
Число больных с СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	83 (28,3%)

Примечание. Здесь и в табл. 2: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОПП — острое повреждение почек; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЧДД — частота дыхательных движений; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных ВП в зависимости от наличия ОПП

Показатель	Больные с ОПП (n=89)	Больные без ОПП (n=204)	p
Больные: мужчины/женщины	46/43	139/65	$\chi^2=6,52$ $p=0,01$
Возраст, годы	63,5±15,5	50,2±16,1	<0,0001
Число больных ≥65 лет	46	37	$\chi^2=32,72$ $p<0,0001$
Длительность заболевания до госпитализации, дни	8,7±11,9	6,2±5,1	0,01
Число больных с жалобами на одышку	49	52	$\chi^2=22,69$ $p<0,0001$
ЧДД при поступлении, в минуту	21,1±4,4	19,1±2,5	<0,0001
ЧСС при поступлении, уд. мин	91,3±18,0	84,9±12,4	0,0005
САД, мм рт.ст.	124,3±22,5	122,7±19,5	0,5
ДАД, мм рт.ст.	77,5±13,4	76,6±11,1	0,6
Число больных с САД ≤90 мм рт.ст. и/или ДАД ≤60 мм рт.ст. при поступлении в стационар	20	24	$\chi^2=4,76$ $p=0,03$
Число больных с полисегментарной пневмонией	28	55	$\chi^2=0,42$ $p=0,5$
Число больных с наличием в анамнезе заболеваний мочевыводящей системы	13	8	$\chi^2=9,09$ $p=0,003$

Обсуждение

О возможности острого нарушения функции почек при экстраренальных заболеваниях и о связанных с этим потенциальных опасностях известно давно. Однако ранее не существовало единого понимания, что надо принимать за «острую почечную недостаточность» (ОПН), и это затрудняло изучение эпидемиологии, прогностического значения и подходов к лечению данного состояния [13]. В 2004 г. экспертами ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative),

представителями нефрологических ассоциаций ASN (American Society of Nephrology, ASN), ISN (International Society of Nephrology, ISN), NKF (National Kidney Foundation, NKF) и Европейского общества интенсивной терапии (European Society of Intensive Care Medicine) предложен термин «острое повреждение почек», который является более широким понятием по сравнению с ранее использованным понятием ОПН. В 2007 г. специалисты Acute Kidney Injury Network (AKIN) уточнили критерии ОПП. ОПП определяется как повышение ККСК на ≥0,3

мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч или повышение ККСК до $\geq 1,5$ раза по сравнению с исходной (если это известно, или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней) или объем мочи $< 0,5$ мл/кг/ч за 6 ч [12]. Негативное влияние ОПП на прогноз выявлено у больных с инфарктом миокарда, инсультом, перенесших кардиохирургические вмешательства [14–16]. В последние годы наряду с такими «классическими» маркерами нарушения функции почек, как повышение ККСК и снижение диуреза, активно изучается прогностическая значимость других маркеров ОПП, отражающих как изменение функции (цистатин С), так и структурное повреждение почек (липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, — NGAL и молекулы повреждения почек 1-го типа — KIM-1) [17]. Повышение концентрации цистатина С в сыворотке крови и NGAL при нормальной ККСК может свидетельствовать о потенциально обратимом преклиническом ОПП [18].

Известно, что нарушение функции почек у больных ВП негативно влияет на прогноз заболевания [19, 20]. По данным ряда исследований, отношение шансов летального исхода у больных ВП при развитии ОПП составляет 4,7–5,1 [7, 9]. В настоящее время основные шкалы для оценки риска неблагоприятного прогноза при ВП (CURB-65, PORT) включают оценку функции почек [11, 20]. Однако оценка функции почек по этим шкалам проводится по концентрации мочевины (азота мочевины) в сыворотке крови, что может отражать не только нарушение функции почек, но и повышение белкового катаболизма при воспалительном процессе. Согласно отечественным клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ВП [10] одним из критериев тяжелого течения пневмонии считается ККСК $> 176,7$ мкмоль/л, что свидетельствует о выраженном снижении функции почек. В то же время в ряде исследований показано, что даже умеренное изменение ККСК ассоциируется с увеличением смертности госпитализированных больных [21]. Необходимость такого подхода к оценке функции почек подчеркнута в отечественных Рекомендациях нефрологов по ОПП [12].

Недостаточно изучена распространенность ОПП среди больных ВП. В многоцентровом исследовании среди 1836 больных ВП, из которых 1030 (56,1%) имели I–III класс риска неблагоприятного исхода по шкале PORT,

т.е. легкую и среднетяжелую форму заболевания, ОПП диагностировано у 34,4%, в том числе у 20,3% при нетяжелом течении ВП [22]. Среди больных ВП, находящихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии, распространенность ОПП колеблется от 22 до 39,2% [6, 23].

По результатам нашего исследования, распространенность ОПП среди больных, госпитализированных в пульмонологическое отделение городской больницы, составило 28,3%, причем догоспитальное ОПП составляло 69,9% от всех случаев ОПП. Наличие как догоспитального, так и больничного ОПП является существенным неблагоприятным прогностическим признаком. Возможность развития ОПП позже 3 сут с момента госпитализации диктует необходимость контроля ККСК в динамике у больных ВП даже при нормальных результатах первоначального исследования. Особую настороженность в отношении развития ОПП вызывают больные пожилого возраста, с выраженной дыхательной недостаточностью и нарушениями гемодинамики. Своевременная диагностика ОПП может помочь врачу в правильном выборе тактики ведения больных, избежать назначения потенциально опасных медицинских вмешательств и нефротоксичных препаратов, обеспечить адекватную дезинтоксикационную и регидратационную терапию. Следует отметить, что клинические симптомы и повышение ККСК появляются позже увеличения уровня некоторых других маркеров ОПП: NGAL, KIM-1, интерлейкина-18 (IL-18), печеночной формы белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP) [24]. Необходимы дальнейшие исследования для изучения диагностической и прогностической ценности повышения новых биомаркеров ОПП при ВП.

Заключение

ОПП осложняет течение ВП в 28,3% случаев, в том числе догоспитальное ОПП составляет 69,9% от всех его случаев у больных ВП. Предикторами ОПП у больных ВП являются пожилой возраст, нарушения гемодинамики, сахарный диабет, предшествующие заболевания мочеполовой системы. ОПП увеличивает летальность больных ВП.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Ефимов Е.И., Бруснигина Н.Ф., Малеев В.В., Тартаковский И.С., Биличенко Т.Н., Шкарин В.В., Ковалишена О.В., Чубукова О.А., Благодрава А.С. *Внебольничные пневмонии: классификация, патогенез, этиология, эпидемиология, лабораторная диагностика на современном этапе*. Аналитический обзор. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2013.
- Cavallazzi R, Wiemken T, Arnold FW, Luna CM, Bordon J, Kelley R, Feldman C, Chalmers JD, Torres A, Ramirez J. Outcomes in patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit. *Respir Med*. 2015;109(6):743-750. doi:10.1016/j.rmed.2015.04.007.
- Arnold FW, Wiemken TL, Peyrani P, Ramirez JA, Brock GN; CAPO authors. Mortality differences among hospitalized patients with community-acquired pneumonia in three world regions: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort Study. *Respir Med*. 2013;107(7):1101-1111. doi:10.1016/j.rmed.2013.04.003.
- Georges H, Journaux C, Devos P, Alfandari S, Delannoy PY, Meybeck A, Chiche A, Boussekey N, Leroy O. Improvement in process of care and outcome in patients requiring intensive care unit admission for community acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2013;13:196. doi:10.1186/1471-2334-13-196.

5. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин Е.И., Руднов В.А., Рачина С.А., Фесенко О.В. *Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых*. М.: Издательский дом «М-Вести»; 2014.
6. Хамитов Р.Ф. Внебольничная пневмония: немедикаментозные факторы риска летального исхода. *Пульмонология*. 2014;1:23-26.
7. Díaz A, Alvarez M, Callejas C, Rosso R, Schnettler K, Saldías F. Clinical picture and prognostic factors for severe community-acquired pneumonia in adults admitted to the intensive care unit. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(1):20-26.
8. Akram AR, Singanayagam A, Choudhury G, Mandal P, Chalmers JD, Hill AT. Incidence and prognostic implications of acute kidney injury on admission in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2010;138(4):825-832. doi:10.1378/chest.09-3071.
9. Sabatier C, Peredo R, Villagrà A, Bacelar N, Mariscal D, Ferrer R, Gallego M, Vallés J. Neumonía comunitaria grave. Estudio descriptivo de 7 años y utilidad de los criterios de la Infectious Diseases Society of America y la American Thoracic Society 2007 en la identificación de los pacientes que requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva*. 2010;34(4):237-245. doi:10.1016/j.medin.2009.11.008.
10. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин Е.И., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010;12(3):186-225.
11. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-382.
12. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*. 2012;2:5-138.
13. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А., Кучер А.Г. Острое повреждение почек — новое понятие в нефрологии. *Клиническая нефрология*. 2009;1:11-15.
14. Мензоров М.В., Шутов А.М., Макеева Е.Р., Серов В.А., Михайлова Е.В., Парфенова Е.А. Сложности диагностики острого повреждения почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Терапевтический архив*. 2014;86(4):25-29.
15. Мензоров М.В., Шутов А.М., Лукьянова В.А., Гердт А.М., Гришенин И.Ю. Острое повреждение почек у больных с инсультом. *Нефрология*. 2014;18(2):55-60.
16. Искендеров Б.Г., Сисина О.Н. Острое повреждение почек и его прогностическое значение у больных с метаболическим синдромом и сохранной клубочковой фильтрацией, подвергшихся аортокоронарному шунтированию. *Клиническая нефрология*. 2015;1:8-12.
17. Зайцева В.П., Нанчикеева М.Л., Козловская Л.В., Фомин В.В., Буланов Н.М., Красоткина Ю.В. Возможности современной диагностики острого почечного повреждения у больных острым коронарным синдромом. *Клиническая нефрология*. 2015;2:11-16.
18. Вельков В.В. Цистатин С и NGAL — маркеры преclinical ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек. *Лабораторная служба*. 2015;2:38-43.
19. Rodriguez A, Lisboa T, Blot S, Martin-Loeches I, Solé-Violan J, De Mendoza D, Rello J; Community-Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) Study Investigators. Mortality in ICU patients with bacterial community-acquired pneumonia: when antibiotics are not enough. *Intensive Care Med*. 2009;35(3):430-438. doi:10.1007/s00134-008-1363-6.
20. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336(4):243-250.
21. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maeseeneer J, Endre Z, Kellum JA, Liu KD, Mehta RL, Pannu N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet*. 2013;382(9887):170-179. doi:10.1016/S0140-6736(13)60647-9.
22. Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M, Yende S, Kong L, Carter M, Angus DC, Kellum JA; Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Investigators. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int*. 2010;77(6):527-535. doi:10.1038/ki.2009.502.
23. Mongardon N, Max A, Bouglé A, Pène F, Lemiale V, Charpentier J, Cariou A, Chiche JD, Bedos JP, Mira JP. Epidemiology and outcome of severe pneumococcal pneumonia admitted to intensive care unit: a multicenter study. *Crit Care*. 2012;16(4):R155. doi:10.1186/cc11471.
24. McCullough PA, Shaw AD, Haase M, Bouchard J, Waikar SS, Siew ED, Murray PT, Mehta RL, Ronco C. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol*. 2013;182:13-29. doi:10.1159/000349963.

Поступила 01.12.2015

Острое повреждение почек и канальцевые биомаркеры при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

В.А. ДОБРОНРАВОВ, К.А. СМІРНОВ, Б.В. АФАНАСЬЕВ, О.В. ГАЛКИНА, А.В. СМІРНОВ

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Определение значения молекулярных биомаркеров (БМ), ассоциированных с повреждением эпителия клубочков почек, в развитии и прогнозировании острой дисфункции почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Материалы и методы. В открытое наблюдательное проспективное исследование включены 90 больных (46 мужчин и 44 женщины), которым выполнена ТГСК. В образцах мочи за 7 дней до ТГСК (неделя 0), на 1, 2, 3, 4 и 5-й неделях измерены концентрации БМ (кальбинина, кластерина, интерлейкина-18 — IL-18, молекулы повреждения почек 1-го типа (KIM-1), глутатион-S-трансферазы (л-класс) (GST-л), протеина хемотаксиса моноцитов 1-го типа (MCP-1). Одновременно мониторировали основные клинические показатели. Диагностику и стратификацию тяжести острого повреждения почек (ОПП) проводили согласно рекомендациям KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes).

Результаты. Число случаев с ОПП на 1, 2, 3, 4 и 5-й неделях после ТГСК составило 7,8, 8,9, 12,5, 27,3 и 35,9% соответственно. Повышение содержания БМ в моче (больше медианы) выявляли существенно чаще, чем случаи ОПП. Экскреция с мочой большинства БМ резко увеличивалась в раннем периоде ТГСК. Медиана числа одновременно повышенных БМ составила 3 (2; 5) за весь период наблюдения. При множественном регрессионном анализе кластерин, MCP-1 и KIM-1 имели прямую достоверную независимую от других анализируемых параметров связь с концентрацией креатинина в сыворотке крови на неделе, следующей за определением БМ. Повышение мочевого экскреции KIM-1 и (или) MCP-1 не зависело от других клинических показателей и ассоциировано с увеличением относительного риска (ОР) развития ОПП (ОР ОПП возрастал в 2,3 раза при повышении одного из этих показателей и 3,4 раза при увеличении обоих).

Заключение. Множественные ренотоксичные воздействия при ТГСК приводят к существенному и одновременному повышению экскреции с мочой БМ повреждения канальцев почек; среди изученных БМ KIM-1 и MCP-1 представляются наиболее подходящими для оценки риска ОПП у данного контингента больных в рамках предиктивного диагностического подхода.

Ключевые слова: острое повреждение почек, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, биомаркеры.

Acute kidney injury and tubular biomarkers after hematopoietic stem cell transplantation

V.A. DOBRONRAVOV, K.A. SMIRNOV, B.V. AFANASIEV, O.V. GALKINA, A.V. SMIRNOV

I.P. Pavlov First Saint Petersburg Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Aim. To determine the value of molecular biomarkers (BMs) associated with tubular epithelial damage in developing and predicting acute kidney injury (AKI) after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Subjects and methods. The open-label observational prospective study enrolled 90 patients (46 males and 44 females) who had undergone HSCT. The concentrations of BMs (calbindin, clusterin, interleukin-18 (IL-18), kidney injury molecules-1 (KIM-1), glutathione S-transferase-л (GST-л), and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) were measured in urinary samples 7 days before HSCT (week 0) and at weeks 1, 2, 3, 4, and 5. Main clinical parameters were simultaneously monitored. AKI was diagnosed and stratified according to the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines.

Results. At weeks 1, 2, 3, 4, and 5 after HSCT, the proportion of AKI cases was 7.8, 8.9, 12.5, 27.3, and 35.9%, respectively. The elevated urinary levels of BMs (above the median) were found to be substantially more common than AKI cases. The urinary excretion of the majority of BMs dramatically increased in the early HSCT period. The median number of simultaneously elevated BMs was 3 (2; 5) during the entire follow-up period. Clusterin, MCP-1 and KIM-1 positively and significantly correlated with serum creatinine at the week following the determination of BMs in the multivariate linear regression models adjusted for other confounders. The higher urinary KIM-1 and/or MCP-1 excretion regardless of other clinical indicators was associated with the higher relative risk (RR) of AKI, which increased by 2.3 times with a rise in one of these indicators and by 3.4 times with a rise in both indicators.

Conclusion. Multiple renal toxic effects after HSCT result in a substantial and simultaneous elevation of urinary excretion of BMs for tubular damage. Among the BMs studied, KIM-1 and MCP-1 seem to be the most suitable molecules for assessing the risk of AKI in this cohort of patient within the predictive diagnostic approach.

Keywords: acute kidney injury, hematopoietic stem cell transplantation, biomarkers.

АД — артериальное давление
АлАТ — аланинаминотрансфераза
БМ — биомаркеры
ДИ — доверительный интервал
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ОПП — острое повреждение почек
ОР — относительный риск

ОРТПХ — острая реакция трансплантат против хозяина
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ХБП — хроническая болезнь почек
∑Vжидк — суммарный объем введенной жидкости за сутки
GST-л — глутатион-S-трансфераза л-класса

IL-18 — интерлейкин-18
KIM-1 — молекула повреждения почек 1-го типа

MSP-1 — протеин хемотаксиса моноцитов 1-го типа
PCr — концентрация креатинина в сыворотке крови

Острое повреждение почек (ОПП) — существенная проблема современной медицины, частое осложнение больничного течения различных заболеваний и фактор риска смерти [1]. Кроме того, известно о роли ОПП как предиктора, ассоциированного с развитием и прогрессированием хронической болезни почек (ХБП) [2] — распространенной медицинской и социальной проблемы.

Общепринятыми критериями диагностики и тяжести ОПП, в том числе у больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), являются концентрация креатинина в сыворотке крови (PCr) и темпы снижения диуреза [3], что отражено в зарубежных и отечественных рекомендациях [4, 5]. Вместе с тем PCr и диурез, отражая развитие выраженного ОПП, не являются достаточно специфичными [6, 7] и чувствительными [8] маркерами начальных стадий повреждения органа. Данные показатели скорее позволяют констатировать развитие существенного и, как правило, необратимого ОПП, но не позволяют решать задачи превентивной медицины [4].

В то же время между повреждающим воздействием и развитием дисфункции органа лежит целый ряд молекулярных реакций, которые происходят в жизнеспособных клетках и могут служить основой развития подходов к ранней диагностике обсуждаемого состояния [9—11]. Известно, что резидентными и иммунными клетками почки увеличивается экспрессия ряда молекул, которые могут служить биомаркерами (БМ) ранних стадий повреждения органа, когда изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и PCr еще отсутствуют [10—12]. Высокая эффективность определения БМ для прогнозирования некоторых этиопатогенетических вариантов ОПП показана в ряде исследований [13—17], однако подобные данные для ОПП при ТГСК ограничены.

Цели настоящего исследования: а) проверка гипотезы о молекулярных изменениях, возникающих в ответ на действие ренотоксичных факторов и опережающих развитие острой дисфункции органа; б) оценка возможности применения БМ повреждения почек для предиктивной диагностики в клинической модели ОПП, развивающегося при ТГСК.

Материалы и методы

Клинико-демографическая характеристика больных. В открытое обсервационное проспективное исследование включили 90 больных, которым выполнена ТГСК, не имевших существенных

Сведения об авторах:

Смирнов Кирилл Алексеевич — очный аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней, врач-нефролог отделения хронического гемодиализа

Афанасьев Борис Владимирович — д.м.н., проф., дир. НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой

Галкина Ольга Владимировна — к.б.н., доц., зав. лаб. биохимического гомеостаза НИИ нефрологии

Смирнов Алексей Владимирович — д.м.н., проф., директор НИИ нефрологии, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней

Таблица 1. Клинические и демографические данные 90 больных с ТГСК

Показатель	Значение
Пол (ж/м)	44/46 (49/51)
Средний возраст, годы	33,8±11,9
Тип трансплантации (алло/ауто)	88/2 (98/2,3)
Режим кондиционирования (МА/НМА)	26/64 (29/71)
Основной диагноз:	
ХЛ	7 (8)
ОМЛ	37 (41)
ОЛЛ	22 (25)
МДС	9 (10)
ХМЛ	9 (10)
другие	6 (6)
Ремиссия основного заболевания (да/нет):	
полная	56/34 (62/38)
неполная	37 (41)
неполная	19 (21)
Совместимость донора и реципиента по HLA:	
полная	66 (73,3)
неполная	24 (26,7)
Пол донора:	
мужской	68 (75,6)
женский	22 (24,4)
ТГСК в анамнезе (да/нет)	3/86 (3,5/96,5)
Артериальная гипертензия до ТГСК (да/нет)	14/76 (15,6/84,4)
рСКФ до ТГСК, мл/мин/1,73 м ²	94,9±23,5
Число курсов химиотерапии до ТГСК	6,3±5,6

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или $M \pm SD$. Алло — аллогенная трансплантация; ауто — аутологичная трансплантация; МА — миелоаблативный режим кондиционирования; НМА — немиелоаблативный режим кондиционирования; ХЛ — лимфома Ходжкина; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; МДС — миелодиспластический синдром; ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз; НХЛ — неходжкинская лимфома; HLA — human leucocyte antigen; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; SD — стандартное отклонение.

изменений мочевыделительной системы. Основные клинические и демографические показатели обследуемой группы представлены в табл. 1.

Период наблюдения составил 6 нед и включал: неделю 0 (до выполнения процедуры кондиционирования и ТГСК), 1—5-ю неделю после трансплантации.

Клинические данные. На каждой неделе (0—5-я) у всех больных анализировали уровни систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), суммарный объем введенной жидкости за сутки ($\Delta V_{\text{жидк.}}$), развитие мукозита, клинически значимые инфекционные осложнения (локальные и системные), острую реакцию трансплантат против хозяина (ОРТПХ), применение потенциально нефротоксичных препаратов. В пери-

Контактная информация:

Добронравов Владимир Александрович — д.м.н., проф., зам. дир. НИИ нефрологии; 197089 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17; тел.: +7(812)234-6656; e-mail: dobnonravov@nephrolog.ru

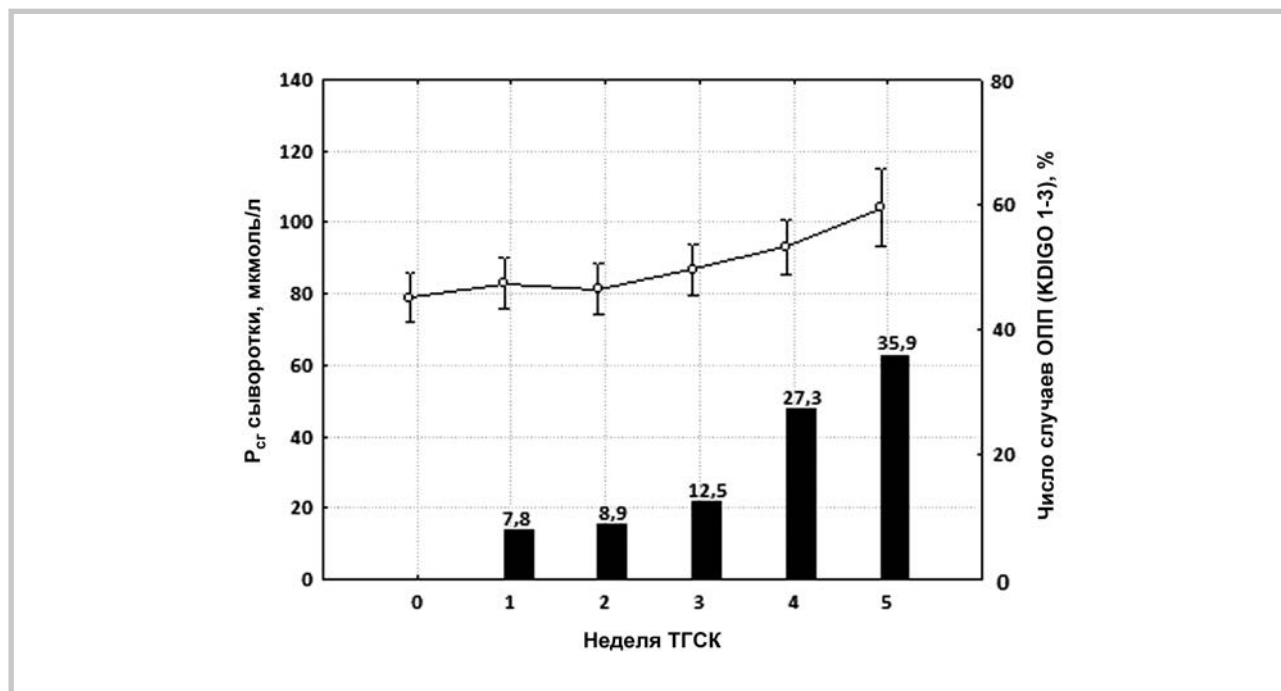


Рис. 1. Число случаев клинического ОПП (KDIGO 1—3) и PCr в посттрансплантационном периоде.

од наблюдения у всех больных проводили мониторинг PCr, аланинаминотрансферазы (АлАТ), альбумина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гемоглобина, а также числа эритроцитов и лейкоцитов. Диагностику и стратификацию тяжести ОПП осуществляли в соответствии с рекомендациями KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2012) [5].

Определение БМ. Согласно общепринятой методике у больных брали образцы утренней мочи, центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин, аликвотировали и криоконсервировали при температуре -80°C до выполнения анализов. В образцах мочи на каждой неделе (0—5-я) периода проспективного наблюдения определяли концентрацию кальбиндина, кластерина, интерлейкина-18 (IL-18), молекулы повреждения почек 1-го типа (KIM-1), глутатион-S-трансферазы π -класса (GST- π), протеина хемотаксиса моноцитов 1-го типа (MCP-1) с применением реагентов BIO-RAD («Laboratories, Inc.», США) на анализаторе Bio-Plex 200 того же производителя. Концентрации всех БМ скорректированы на креатинин мочи. Повышением уровня БМ считали уровни, превышающие медиану всех значений периода наблюдения. БМ определены в контрольной группе здоровых добровольцев (24 мужчины и 9 женщин) в возрасте от 17 до 40 лет.

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием стандартных пакетов прикладных статистических программ. Каждую временную точку периода проспективного наблюдения включали в анализ как отдельный случай (всего 474 с вычетом неполных наблюдений). Для сравнительного межгруппового анализа применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Множественный линейный регрессионный анализ использовали для выявления связи БМ с непрерывными переменными типа PCr. Для оценки прогностической значимости БМ применяли многофакторный логистический регрессионный анализ, в котором они служили независимыми переменными. Регрессионные модели скорректированы по другим потенциальным клиническим факторам риска ОПП путем их принудительного включения с последующим пошаговым исключением в модель логистической регрессии. Данные представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), медиана с интерквартильным размахом — Me (25-й перцентиль; 75-й перцентиль), среднее и 95% доверительный интервал (95% ДИ), среднее и стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$). Межгрупповые различия или регрес-

сионные коэффициенты (при многофакторном анализе) считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Доля случаев ОПП по критериям KDIGO (стадия 1—3), в раннем посттрансплантационном периоде увеличилась в динамике, достигнув максимума на 5-й неделе (рис. 1). Одновременно отмечали закономерную тенденцию к нарастанию PCr, однако 95% ДИ его средних значений оставался в пределах нормы.

В то же время число случаев с повышением содержания БМ в моче выше медианы существенно превышало число случаев ОПП. Характерным являлось синхронное повышение нескольких БМ: медиана их числа составила 3 (2; 5) за весь период наблюдения и незначительно варьировала на разных его сроках (табл. 2).

Экскреция большинства БМ с мочой кратно возрастала на 1—5-й неделе в сравнении с исходными показателями на неделе 0, хотя их вариабельность была существенной. Обращало внимание, что концентрации большинства БМ на неделе 0 выше соответствующих показателей контрольной группы (рис. 2).

При применении моделей множественной линейной регрессии, скорректированных по ряду основных клинических показателей, отражающих течение раннего посттрансплантационного периода, выявлено, что кластерин, MCP-1 и KIM-1 имеют прямую достоверную связь с показателями PCr, независимую от других анализируемых параметров (табл. 3). Экскреция IL-18 отрицательно связана с PCr на неделе, следующей за определением БМ.

При множественном логистическом регрессионном анализе относительный риск (ОР) ОПП на неделе, следующей за определением БМ, достоверно увеличивался при повышении концентрации KIM-1 и (или) MCP-1 выше

Таблица 2. Частота выявления повышения молекулярных БМ в зависимости от сроков после ТГСК

Неделя ТГСК	Кальбиндин, %	Кластерин, %	GST-п, %	IL-18, %	KIM-1, %	MCP-1, %	N БМ, Me (25-й процентиль; 75-й процентиль)
0	16,7	70,4	66,7	24,1	38,9	44,4	3 (1; 3)
1-я	32,4	89,7	91,2	30,9	58,8	48,5	3 (2; 5)
2-я	42,6	86,8	88,2	32,4	60,3	50,0	4 (2; 5)
3-я	30,0	90,0	78,6	28,6	67,1	58,6	4 (2; 5)
4-я	23,5	92,6	86,8	23,5	60,3	70,6	3 (3; 4)
5-я	46,9	96,9	90,6	34,4	62,5	93,8	4 (4; 5)

Примечание. GST-п— глутатион-S-трансфераза (π-класс); IL-18 — интерлейкин-18; KIM-1 — молекула повреждения почек-1; MCP-1 — протеин хемотаксиса моноцитов-1; N БМ — медиана числа БМ со значениями больше медианы.

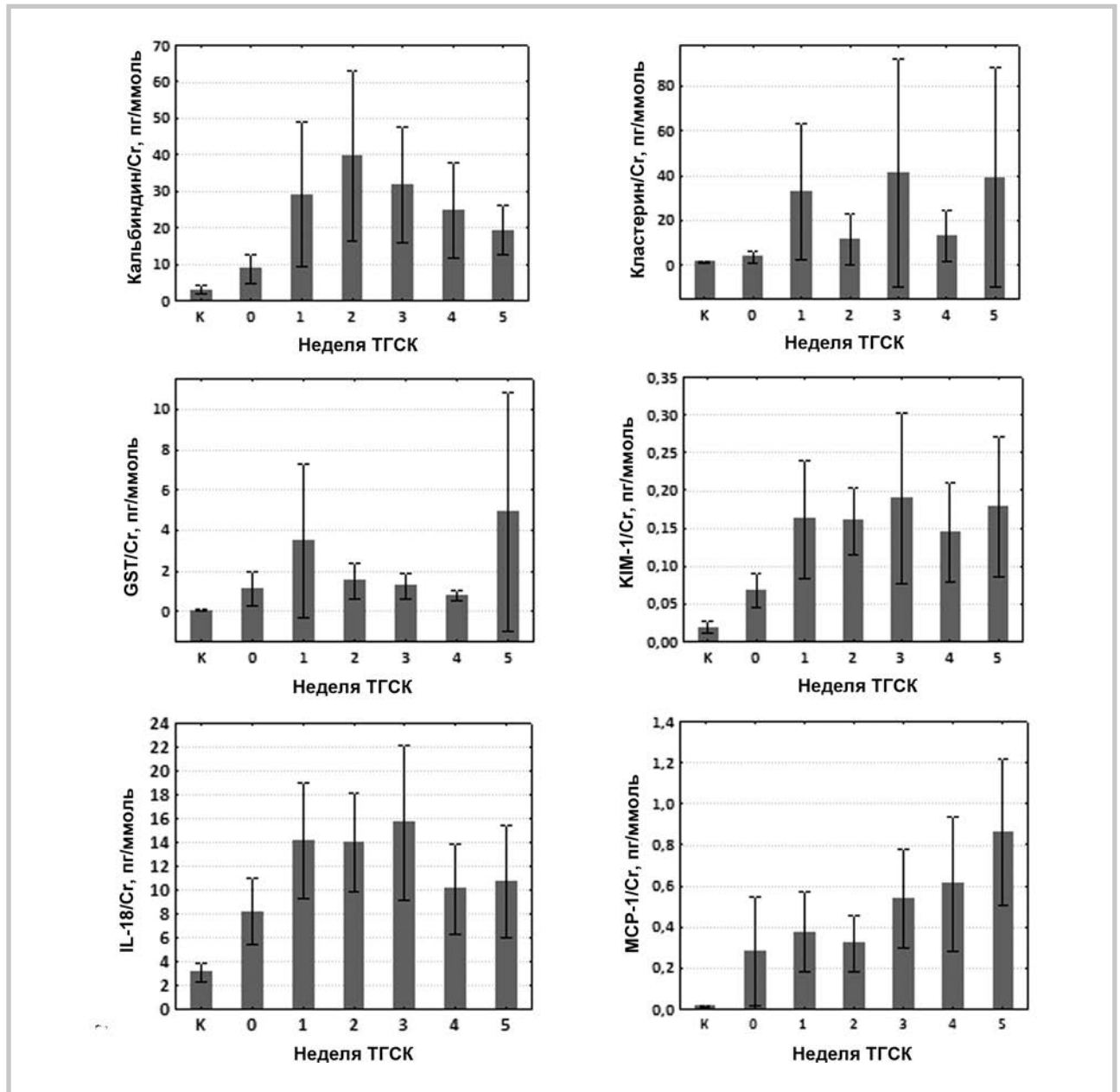


Рис. 2. Динамика концентраций мочевых БМ в раннем посттрансплантационном периоде*.

* — для всех БМ PANOVA <0,001.

Таблица 3. Связь БМ и показатели РСг (результаты множественного линейного регрессионного анализа)*

Зависимая переменная	БМ	Beta±SEM	p
РСг на следующей неделе	Кластерин	0,162±0,057	0,005
	МСР-1	0,194±0,058	0,001
	КИМ-1	0,153±0,057	0,008
	IL-18	-0,143±0,056	0,012
Абсолютное увеличение РСг по сравнению с предыдущей неделей	Кластерин	0,348±0,057	<0,001
	МСР-1	0,185±0,061	0,002
	КИМ-1	0,135±0,060	0,026
Абсолютное увеличение РСг по сравнению с неделей 0	Кластерин	0,351±0,057	<0,001
	МСР-1	0,372±0,057	<0,001
	КИМ-1	0,149±0,060	0,014

Примечание. * — все модели скорректированы по следующим показателям: возраст на момент трансплантации; пол; САД; ДАД; SVжидк.; гемоглобин; лейкоциты; эритроциты; альбумин крови; АЛАТ; ЛДГ; мукозит степень (0–3); инфекция (0 — нет инфекции, 1 — локальная инфекция; 2 — системная инфекция); оРТПХ (да/нет); сумма нефротоксичных лекарственных препаратов (n).

медианы (табл. 4). ОР ОПП возрастал в 2,3 раза при повышении одного из этих показателей и в 3,4 раза при увеличении обоих. Связь повышения концентрации КИМ-1 и (или) МСР-1 с ОР ОПП не зависела от действия других потенциальных предикторов, в том числе тех, которые имели достоверную связь с ОР в финальной модели. Другие исследованные БМ не ассоциированы с риском развития ОПП, ни по отдельности, ни в различных комбинациях.

Обсуждение

ОПП является распространенным осложнением раннего посттрансплантационного периода, ассоциированным с ухудшением ближайших и отдаленных исходов ТГСК [18, 19]. Одна из особенностей патогенеза дисфункции почек при ТГСК — одновременное воздействие множества ренотоксичных факторов, включающих лекарственные препараты, нарушение системной гемодинамики, инфекции, дисрегуляцию иммунитета и другие с возможностью реализации разных механизмов повреждения эпителия клубочков почек. Массивная гидратация, лекарственное увеличение канальцевой секреции, потеря массы тела — не полный перечень обстоятельств, снижающих эффективность применения обычных критериев ОПП для этого контингента больных [18]. Известны данные о клинической информативности определения БМ — молекул, экспрессируемых резидентными и иммунными клетками почек в ответ на повреждение, при различных этиопатогенетических вариантах их повреждения [11–16]. Вместе с тем представлены только единичные публикации, касающиеся сравнительного анализа роли разных БМ в развитии ОПП, в том числе при ТГСК [17, 20].

Полученные результаты позволили определить направления развития предиктивной диагностики ОПП после ТГСК. В частности, отбор БМ путем применения регрессионных моделей позволил впервые установить, что КИМ-1 и МСР-1 являются перспективными кандидатами молекулами для оценки риска ОПП при ТГСК и определения соответствующих превентивных мер. Это заключение основано также на том, что повышение concentra-

ции КИМ-1 и (или) МСР-1 связано с риском ОПП независимо от других существенных клинических факторов (см. табл. 3).

В отличие от «скромных» изменений РСг анализируемые БМ в этом исследовании реагировали на множественные воздействия посттрансплантационного периода значительно более выражено, а эта реакция предшествовала возникновению ОПП. Представленные данные с применением широкой панели молекулярных БМ, отражающих различные ответы клетки на повреждение, определенно подтверждают базовые клинико-физиологические представления о последствиях острого действия ренотоксичных факторов на эпителий почки [9, 11]. Последние предполагают наличие стадийности клеточного ответа: первичной стадии, когда резидентные клетки органа в условиях повреждения сохраняют жизнеспособность, и вторичной — развития собственно дисфункции почек (т.е. ОПП), в основе которой лежат механизмы гибели клеток [11]. Повышение БМ, опережающее рост РСг и развитие ОПП, очевидно, отражает начальные фазы клеточного ответа на повреждение в примененной клинической модели.

Данные о большей распространенности случаев повышения БМ в сравнении с частотой ОПП также делают понятным, что не все клеточные реакции канальцевого эпителия, оцениваемые по экспрессии БМ, заканчиваются развитием дисфункции почек. Полученные данные не удивительны с физиологических позиций, поскольку адаптация клетки к внешнему воздействию предшествует ее гибели и развитию функционального дефекта. Можно предполагать, что для развития ОПП имеет значение баланс разных механизмов адаптации. Вероятно, некоторые клеточно-молекулярные механизмы адаптации связаны с развитием неблагоприятных событий, индуцируя апоптоз/некроптоз; другие являются отражением «физиологических» реакций, направленных на сохранение жизнеспособности клетки. В частности, удалось установить, что КИМ-1 и МСР-1 достоверно и независимо связаны с показателями РСг, и с риском развития последующего ОПП. В то же время мочевая экскреция кластерина не ассоциирована с прогнозом развития ОПП, несмотря на существенное повышение и связь с РСг. Кальбиндин, GST-л-

Таблица 4. Результаты логистического регрессионного анализа факторов, ассоциированных с риском ОПП (пошаговое исключение переменных*)

Показатель, ед	$V \pm SD$	Статистика Вальда	p	Exp(β)	95% ДИ для Exp(β)
KIM/МСР (0–1–2)	—	10,330	0,006	—	—
KIM/МСР (1)	0,819 \pm 0,392	4,374	0,036	2,269	От 1,053 до 4,892
KIM/МСР (2)	1,212 \pm 0,378	10,273	0,001	3,361	От 1,602 до 7,054
АДср, мм рт.ст.	0,025 \pm 0,012	4,513	0,034	1,025	От 1,002 до 1,048
SVжидк., л	-0,335 \pm 0,101	11,068	0,001	0,716	От 0,587 до 0,871
Гемоглобин, г/л	-0,019 \pm 0,008	6,180	0,013	0,981	От 0,966 до 0,996
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л	0,096 \pm 0,049	3,873	0,049	1,101	От 1,000 до 1,212

Примечание. * — переменные включенные в модель на шаге 1: возраст на момент трансплантации, пол, РСг, тип кондиционирования, SVжидк., гемоглобин, лейкоциты, АлАТ, мукозит (степень 0–3), оРТПХ (да/нет), сумма нефротоксичных лекарственных препаратов (n), KIM/МСР, АДср.

не связаны с дисфункцией почек, а IL-18 имел негативную связь с РСг. Это указывает на возможную связь его экспрессии с реализацией протективных механизмов в канальцевом эпителии при ТГСК. Подобные данные с клинических позиций подтверждают некоторые наблюдения о цитопротективности или ассоциации исследуемых молекул с типичными морфологическими изменениями, отражающими совершившееся ОПП [21, 22].

Заключение

Таким образом, реализация множественных ренотоксических воздействий в раннем периоде ТГСК приводит к существенному повышению экскреции с мочой ряда мо-

лекулярных БМ повреждения канальцев почек. Данные о прогностическом значении KIM-1 и МСР-1 в отношении развития ОПП представляются перспективными для применения в клинической практике в рамках предиктивного диагностического подхода.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке и высшей школе правительства Санкт-Петербурга и ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Конкурс инновационных научных проектов ПСПбГМУ 2015 г.).

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM et al. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(1):12–20. doi:10.2215/CJN.02730313.
- Haase M, Kellum JA, Ronco C. Subclinical AKI—an emerging syndrome with important consequences. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(12):735–739. doi:10.1038/nrneph.2012.197.
- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med.* 2004;30(1):33–37. doi:10.1007/s00134-003-2078-3.
- Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Шилов Е.М., Ватазин А.В. и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть 1. *Нефрология.* 2016; 20(1):79–104.
- Kellum JA, Aspelin P, Barsoum RS et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements.* 2012;(2):1. doi:10.1038/kisup.2012.1.
- Hjortrup PB, Haase N et al. Clinical review: Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients. *Critical Care.* 2013;17(2):211. doi:10.1186/cc11855.
- Martensson J, Martling CR, Bell M Novel Biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Br J Anaesth.* 2012;109(6):843–850. doi:10.1093/bja/aes357.
- Coca SG, Parikh CR Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):481–490. doi:10.2215/CJN.03520807.
- Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of Acute Kidney Injury. *Compr Physiol.* 2012;2(2):1303–1353. doi:10.1002/cphy.c110041.
- Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48:463–493. doi:10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094615.
- Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. *Острое повреждение почек.* М.: Медицинское информационное агентство; 2015.
- Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А., Кучер А.Г. Острое повреждение почек и острая почечная недостаточность: некоторые уроки международных инициатив. *Нефрология.* 2008;12(3):7–12.
- Soni SS, Cruz D, Bobek I NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *Int Urol Nephrol.* 2010; 42(1):141–150. doi:10.1007/s11255-009-9608-z.

14. Ghatanatti R, Teli A, Tirkey SS et al. Role of renal biomarkers as predictors of acute kidney injury in cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014;22(2):234-241.
doi:10.1177/0218492313502028.
15. Field M, Dronovalli V, Mistry P et al. Urinary biomarkers of acute kidney injury in deceased organ donors—kidney injury molecule-1 as an adjunct to predicting outcome. *Clin Transplant.* 2014;28(7):808-815.
doi:10.1111/ctr.12383.
16. Мензоров М.В., Шутов А.М., Макеева Е.Р., Михайлова Е.В., Парфенова Е.А. Роль липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов в раннем прогнозировании острого повреждения почек у больных с острым коронарным синдромом. *Фундаментальные исследования.* 2013;9(4):698-702.
17. Shingai N, Morito T. Urinary Liver-Type Fatty Acid-binding Protein Linked with Increased Risk of Acute Kidney Injury after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(12):2010-2014.
doi:10.1016/j.bbmt.2014.08.022.
18. Lopes JA, Jorge S. Acute kidney injury following HCT: incidence, risk factors and outcome. *Bone Marrow Transplantation.* 2011;46(11):1399-1408.
doi:10.1038/bmt.2011.46.
19. Sawinski D. The Kidney Effects of Hematopoietic stem Cell Transplantation. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2014;21(1):96-105.
doi:10.1053/j.ackd.2013.08.007.
20. Metzger J, Kirsch T, Schiffer E et al. Urinary excretion of twenty peptides forms an early and accurate diagnostic pattern of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2010;78(12):1252-1262.
doi:10.1038/ki.2010.322.
21. Kuwata K, Nakamura I, Ide M, Sato H, Nishikawa S, Tanaka M. Comparison of changes in urinary and blood levels of biomarkers associated with proximal tubular injury in rat models. *J Toxicol Pathol.* 2015;28(3):151-164.
doi:10.1293/tox.2014-0039.
22. Alnasser HA, Guan Q, Zhang F, Gleave ME, Nguan CY, Du C. Requirement of clusterin expression for prosurvival autophagy in hypoxic kidney tubular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;310(2):F160-F173.
doi:10.1152/ajprenal.00304.2015.

Поступила 15.02.2016

Влияние коррекции анемии на продукцию циркулирующей формы морфогенетического белка α -Klotho у больных с 3Б—4 стадиями хронической болезни почек: новое направление кардионефропротекции

Ю.С. МИЛОВАНОВ, Н.А. МУХИН, Л.В. КОЗЛОВСКАЯ, С.Ю. МИЛОВАНОВА, М.М. МАРКИНА

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние коррекции анемии препаратами, стимулирующими эритропоэз, на уровень в сыворотке крови циркулирующей формы морфогенетического белка α -Klotho у больных хронической болезнью почек (ХБП) 3Б—4 стадии.

Материалы и методы. Обследовали 64 больных ХБП недиабетической этиологии 3Б—4 стадии в возрасте 42 ± 8 лет, которых распределили в 2 группы: 1-я — 32 больных с анемией (у 20 с помощью эритропоэтина и железа сахара́та удалось достичь и поддерживать целевой уровень гемоглобина — группа 1А, и 12, которым назначенная терапия не позволила достичь целевого уровня гемоглобина — группа 1Б). Группу контроля (2-я) составили 32 больных без анемии, сопоставимых с больными 1-й группы по полу, возрасту и степени снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). У всех 64 больных во время скрининга и через 1 год после окончания исследования наряду с показателями обмена железа изучена динамика уровня Klotho в сыворотке. Для коррекции анемии 32 пациента с анемией (группы 1А и 1Б) получали эпоэтин короткого действия (рекормон по 2000 ЕД 3 раза в неделю подкожно) + железо (венофер 5 мл 100 мг 1 раз в неделю внутривенно) под контролем уровня гемоглобина, насыщения трансферрина железом и ферритина сыворотки. После достижения целевого уровня гемоглобина 110—120 г/л для его поддержания всем пациентам вместо эпоэтина короткого действия вводили эпоэтин длительного действия дабепоэтин- α 1,5 мкг на 1 кг 1 раз в 2 мес подкожно и железа сахара́та 100 мг 1 раз в 2 нед внутривенно.

Результаты. Среди 32 больных 1-й группы с анемией у 20 (63%) (группа 1А) терапия эпоэтином- β + железа сахара́том позволила достигнуть целевого уровня гемоглобина (110—120 г/л) и поддерживать его в этом диапазоне; у 12 (37%) больных (группа 1Б), несмотря на введение эпоэтина и железа сахара́та, сохранялась анемия (уровень гемоглобина < 110 г/л). У больных группы 1А отмечено увеличение концентрации α -Klotho в среднем на $100 \pm 11,6$ пг/мл по сравнению с таковой у больных группы 1Б (только на $72 \pm 4,2$ пг/мл). В то же время в контрольной группе к концу наблюдения уровень α -Klotho уменьшился в среднем на $210 \pm 12,9$ пг/мл по сравнению с таковой до скрининга. Отмечена прямая связь между концентрацией гемоглобина, ферритина в сыворотке крови и процентом насыщения железом трансферрина и уровнем α -Klotho. Выявлено, что концентрация гемоглобина ≥ 110 г/л с чувствительностью 89% и специфичностью 75% позволяет прогнозировать выявление более высокого уровня α -Klotho в сыворотке крови при ХБП. У тех же больных обнаружена обратная связь между уровнем α -Klotho в сыворотке крови и риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение. Концентрация белка Klotho в сыворотке является не только маркером тяжести ХБП и ее осложнений (анемия, гипертрофия левого желудочка сердца, сердечная недостаточность), но и патогенетическим фактором прогрессирования ХБП. Показана возможность усиления продукции α -Klotho в почках и внепочечно через коррекцию анемии средствами, стимулирующими эритропоэз.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, анемия, стимуляторы эритропоэза, циркулирующая форма α -Klotho.

Impact of anemia correction on the production of the circulating morphogenetic protein α -Klotho in patients with Stages 3B—4 chronic kidney disease: A new direction of cardioprotection

YU.S. MILOVANOV, N.A. MUKHIN, L.V. KOZLOVSKAYA, S.YU. MILOVANOVA, M.M. MARKINA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To investigate the impact of anemia correction with erythropoiesis stimulants on the serum level of the circulating morphogenetic protein α -Klotho in patients with Stages 3B—4 chronic kidney disease (CKD).

Subjects and methods. 64 patients aged 42 ± 8 years with Stages 3B—4 nondiabetic CKD were examined and divided into 2 groups: 1) 32 patients with anemia (the target hemoglobin levels could be achieved and kept with erythropoietin and iron saccharate in 20 patients (Group A) and those could not be done in 12 patients (Group 1B). A control group (Group 2) consisted of 32 non-anemic patients matched for gender, age, and degree of a glomerular filtration rate (GFR) reduction. Along with iron exchange indicators, the time course of changes in serum Klotho levels were examined in all the 64 patients during screening and one year after the end of the study. For correction of anemia, 32 patients with this condition (Groups 1A and 1B) took short-acting epoetin (hypodermic recormon 2,000 IU thrice per week + iron (intravenous venofer 5 ml of 100 mg once per week)) under control of hemoglobin levels and serum transferrin iron and ferritin saturation. After achieving the target hemoglobin level of 110–120 g/l, for its keeping, all the patients received, instead of short-acting epoetin, long-acting hypodermic darbepoetin- α 1.5 μ g once every 2 months and intravenous iron saccharate 100 mg once every 2 weeks.

Results. Among the 32 anemic patients in Group 1, 20 (63%) (Group 1 A) could achieve the target hemoglobin level (110—120 g/l) and maintain it within this range, by performing therapy with epoetin- β + iron saccharate; anemia (the hemoglobin level of < 110 g/l) persisted in 12 (37%) patients (Group 1B) despite the fact that epoetin and iron saccharate had been administered. Group

1A was noted to have an increase in α -Klotho concentrations by an average of 100 ± 11.6 pg/ml as compared to Group 1B (by only 72 ± 4.2 pg/ml). At the same time, the α -Klotho levels in the control group by the end of the follow-up decreased by an average of 210 ± 12.9 pg/ml as compared to the prescreening value. There was a direct correlation between hemoglobin and serum ferritin concentrations and iron ferritin saturation percentage and α -Klotho levels. It was ascertained that the hemoglobin concentration of ≥ 110 g/l with a sensitivity of 89% and a specificity of 75% could predict higher serum α -Klotho levels in CKD. The same patients were found to have an inverse relationship between the serum level of α -Klotho and the risk of cardiovascular events.

Conclusion. The serum level of the protein Klotho is not only a marker for the severity of CKD and its complications (anemia, left ventricular hypertrophy, and heart failure), but also a pathogenetic factor of CKD progression. Anemia correction with erythropoiesis stimulants has been shown to enhance the renal and extrarenal production of α -Klotho.

Keywords: chronic kidney disease, anemia, erythropoiesis stimulants, circulating α -Klotho.

СКФ — клубочковая фильтрация
ССО — сердечно-сосудистые осложнения

ХБП — хроническая болезнь почек
TRPVs — рецептор кальциевых каналов

В последние годы пристальное внимание исследователей привлечено к многофункциональной роли в организме морфогенетического белка Klotho*. На основе накопленных научных данных стало очевидным, что циркулирующая форма Klotho существенным образом влияет на продолжительность жизни и связанные с этим физиологические процессы [1–3].

В экспериментальных исследованиях дефект экспрессии гена Klotho сокращал продолжительность жизни животных в результате замедления роста, атрофии кожи и мышц, кальцификации сосудов, остеопении, эмфиземы легких, а также когнитивных дисфункций и дегенерации моторных нейронов [2]. У животных с таким фенотипом выявляли повышение в сыворотке крови уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, фосфора и кальция, кальцификацию сердца и сосудов [3]. Напротив, при инфузии экзогенного белка Klotho пациентам с острым повреждением почек отмечалось значительное улучшение гистологической картины при повреждении как канальцев, так и клубочков почки [3]. Установлено, что с возрастом и при развитии хронической болезни почек (ХБП) продукция Klotho значительно уменьшается [4].

Белок Klotho существует в двух формах — трансмембранной и экстрацеллюлярной (секретируемой) — α -Klotho [2]. Обе формы белка Klotho продуцируются клетками проксимальных почечных канальцев, трансмембранная форма синтезируется также клетками околотитовидных желез [1]. Трансмембранный белок Klotho формирует комплекс с рецептором FGF-23 (FGFR) и функционирует как облигантный корецептор FGF-23, обуславливая фосфатурию [1, 3]. В отличие от трансмембранной формы растворимая форма белка Klotho (α -Klotho) проявляет преимущественно гормональные качества, действуя как эндо- и паракринный фактор. В спектр паракринных функций

α -Klotho входит активация потенциала рецепторов кальциевых каналов (TRPVs), особенно TRVP5 и TRVP6 [3]. TRVP5 располагаются преимущественно в дистальных почечных канальцах и принимают участие в реабсорбции кальция в почках, обеспечивая баланс кальция в организме. К гормональным функциям α -Klotho относят его антивозрастной и кардиопротекторные эффекты. Установлено, что α -Klotho снижает окислительный стресс посредством блокирования инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1-го типа, а также стимулирования продукции оксида азота, что приводит к улучшению зависимой от эндотелия вазодилатации [4].

Разработка стратегий повышения продукции α -Klotho в организме может затормозить темпы прогрессирования ХБП и формирования обусловленных почечной недостаточностью костно-минеральных и сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Мы изучили влияние коррекции анемии препаратами, стимулирующими эритропоэз, на уровень в сыворотке крови циркулирующей формы морфогенетического белка Klotho (α -Klotho) у больных ХБП с 3Б–4 стадиями.

Материалы и методы

Обследовали 64 больных с ХБП 3Б–4 стадии в возрасте от 20 до 65 лет (42 ± 8 лет), большинство составили лица среднего возраста с некоторым преобладанием мужчин. В зависимости от наличия или отсутствия анемии всех больных, вошедших в исследование, распределили в 2 группы. Первую группу составили 32 больных с анемией, среди которых у 20 с помощью эритропоэтина и железа сахарата удалось достичь и поддерживать целевой уровень гемоглобина (группа 1А), и 12 больных, которым терапия не позволила достигнуть целевого уровня гемоглобина (группа 1Б). Во 2-ю группу (контроля) вошли 32 больных без анемии, сопоставимых с больными 1-й группы по полу, возрасту и степени снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

У большинства больных (38%) причиной ХБП служил хронический гломерулонефрит латентного течения, а также хронический тубулоинтерстициальный нефрит (31%) и гипертензивный нефросклероз (31%). Из исследования исключены пациенты с нефротическим синдромом, активными формами гломерулонефрита, системными васкулитами.

У всех 64 больных с ХБП 3Б–4 стадии во время скрининга и через 1 год после окончания исследования наряду с общеклиническими показателями, а также показателями обмена железа

*Белок Klotho назван в честь богини Клото (Klotho), согласно древнегреческой мифологии прядущей нить человеческой жизни.

Сведения об авторах:

Мухин Николай Алексеевич — проф., зав. каф. терапии, внутренних болезней и пульмонологии, акад. РАН

Козловская Лидия Владимировна — проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

Милованова Светлана Юрьевна — д.м.н., в.н.с. научно-образовательного клинического центра Здоровьесберегающих технологий
Маркина Марина Михайловна — асп. каф. нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования

Контактная информация:

Милованов Юрий Сергеевич — д.м.н., в.н.с. отд. нефрологии научно-исследовательского центра Института профессионального образования; e-mail. yurijmilovanov@mail.ru

(ферритин сыворотки, насыщение трансферрина железом) изучена динамика уровня в сыворотке крови Klotho (Human alpha — KI ELISA с использованием анти-Klotho-антител). Исследование циркулирующей формы Klotho (α -Klotho) проводили по стандартному протоколу специалисты диагностической лаборатории «Вера».

Для коррекции анемии 32 пациента с анемией (группы 1А и 1Б) получали эпоэтин короткого действия (рекормон по 2000 ЕД 3 раза в неделю подкожно) + железо (венофер 5 мл 100 мг 1 раз в неделю внутривенно) под контролем уровня гемоглобина, насыщения трансферрина железом и ферритина сыворотки. После достижения целевого уровня гемоглобина 110 — 120 г/л в дальнейшем для поддержания его целевого значения всем пациентам вместо эпоэтина короткого действия вводили эпоэтин длительного действия — дабепоэтин- α 1,5 мкг на 1 кг 1 раз в 2 мес подкожно и железа сахарат 100 мг 1 раз в 2 нед внутривенно.

Статистическую обработку данных исследования выполняли при помощи программ SPSS 10 for Windows. При статистическом анализе для протяженных переменных в зависимости от соответствия данных нормальному распределению рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ). Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями применяли непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для оценки чувствительности и специфичности изменений уровня α -Klotho в сыворотке крови в зависимости от уровня гемоглобина проведен ROC-анализ.

Результаты

Среди 32 больных 1-й группы с анемией у 20 (63%) (группа 1А) терапия эпоэтином- β + железа сахаратом позволила достигнуть целевого уровня гемоглобина (110—120 г/л) и поддерживать его в этом диапазоне; у 12 (37%) больных (группа 1Б), несмотря на введение эпоэтина и железа сахарата, сохранялась анемия (уровень гемоглобина < 110 г/л).

Мы сравнили концентрацию α -Klotho в сыворотке крови больных (группа 1А) с достигнутым целевым уровнем гемоглобина и больных, которым не удалось достичь целевого уровня гемоглобина (группа 1Б), а также с концентрацией α -Klotho в сыворотке крови больных без анемии (2-я группа) в начале исследования и через 12 мес после его окончания (рис. 1).

У больных, которым удалось достичь и поддерживать целевой уровень гемоглобина (группа 1А) отмечено увеличение концентрации α -Klotho в среднем на $100 \pm 11,6$ пг/мл по сравнению с таковой у больных, которые в период лечения анемии не достигли целевой уровень гемоглобина (группа 1Б), увеличение концентрации α -Klotho составило только $72 \pm 4,2$ пг/мл. В то же время в контрольной группе больных к концу наблюдения уровень α -Klotho уменьшился в среднем на $210 \pm 12,9$ пг/мл по сравнению показателем скрининга (см. рис. 1).

По данным корреляционного анализа, у больных ХБП ЗБ—4 стадии отмечена прямая связь между концентрацией гемоглобина и уровнем α -Klotho (рис. 2).

При анализе показателей обмена железа отмечена корреляция концентрации ферритина в сыворотке крови и процентом насыщения железом трансферрина и уровнем α -Klotho у больных ХБП ЗБ—4 стадии с анемией (см. таблицу).

Для определения уровня гемоглобина, при котором возможно прогнозировать повышение уровня α -Klotho в сыворотке крови больных с ЗБ—4 стадиями ХБП и анемией, мы провели ROC-анализ (рис. 3).

Связь показателей обмена железа с концентрацией α -Klotho в сыворотке крови у больных ХБП ЗБ—4 стадии

Показатель	α -Klotho, пг/мл	
	r	p
Ферритин, мкг/л	0,429	0,05
Насыщение трансферрина железом, %	0,480	0,05

Площадь под кривой (AUC) гемоглобина ≥ 110 г/л составила 0,74 (при 95% доверительном интервале от 0,646 до 0,852; $p < 0,001$), т.е. уровень гемоглобина ≥ 110 г/л с чувствительностью 89% и специфичностью 75% позволяет прогнозировать выявление более высокого уровня α -Klotho в сыворотке крови при ХБП.

У тех же больных выявлена обратная связь между уровнем α -Klotho в сыворотке крови и риском развития ССО (рис. 4).

Обсуждение

По данным проведенного нами исследования, у 50% больных ХБП ЗБ—4 стадии диагностирована анемия. Выявлены ассоциации уровня ферритина в сыворотке, насыщением железом трансферрина и концентрации гемоглобина с уровнем циркулирующей формы белка Klotho. Отмечено, что связь α -Klotho с достижением целевого уровня гемоглобина (110—120 г/л) значительно сильнее ($p < 0,01$), чем с уровнем ферритина в сыворотке ($p < 0,05$) и насыщением железом трансферрина ($p < 0,05$). Уровень α -Klotho прямо коррелировал с целевым уровнем гемоглобина ($r = 0,736$; $p < 0,001$) и обратно с СКФ ($r = -0,420$; $p < 0,05$). Установлена обратная связь уровня α -Klotho в сыворотке с риском развития у наблюдаемых нами больных ХБП ССО.

Возможны различные механизмы уменьшения продукции α -Klotho при снижении СКФ. Уменьшенную продукцию α -Klotho большинство авторов связывают с нарушением структурной целостности почечной паренхимы [1—3]. В нашем исследовании коррекция анемии позволяла увеличивать уровень α -Klotho в сыворотке при достижении целевой концентрации гемоглобина. Возможно, это связано с влиянием таких факторов, как уменьшение гипоксии тубулоинтерстициальной ткани почек при коррекции анемии. Эти данные позволяют предположить, что уровень гемоглобина у больных ХБП обладает прогностической информацией в отношении сохранности или усиления способности почек к продукции Klotho как возможного гомеостатического фактора в условиях нарастания дисфункции почек.

Установлено, что Klotho синтезируется не только в почках, но и в сосудистых сплетениях головного мозга и в менее значительных количествах в гипофизе, околотитовидных железах, плаценте, скелетных мышцах, кишечнике и миокардиоцитах [1, 2]. Мы допускаем, что выявленное нами повышение уровня α -Klotho в сыворотке крови у больных ХБП может происходить хотя бы частично за счет внепочечного усиления продукции белка Klotho, возможно, и в миокардиоцитах в условиях устранения гипоксии. В этом плане заслуживают внимания результаты исследования К. Takeshita и соавт. [5], в котором обнаруже-

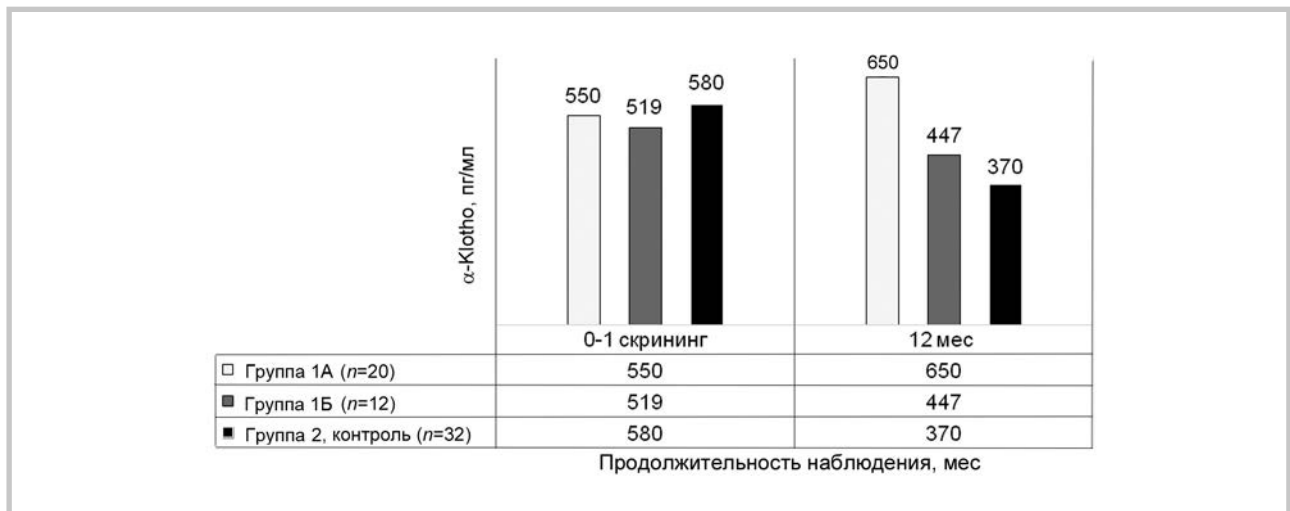


Рис. 1. Динамика уровня α -Klotho в сыворотке крови больных ХБП ЗБ—4-й стадии с анемией (группы 1А и 1Б), которым проводилось лечение анемии, и без анемии (2-я группа).

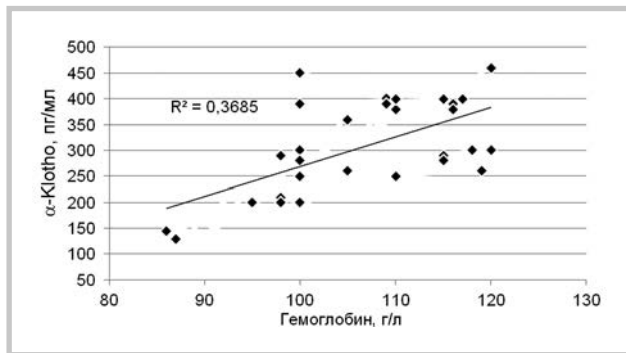


Рис. 2. Корреляция между концентрацией гемоглобина и уровнем α -Klotho у больных ХБП ЗБ—4-й стадии с анемией ($p < 0,01$).

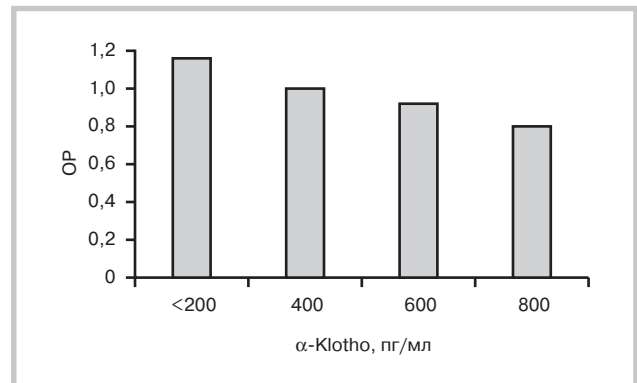


Рис. 4. Риск развития ССО в зависимости от уровня α -Klotho в сыворотке крови больных ХБП ЗБ—4-й стадии. ОР — относительный риск.

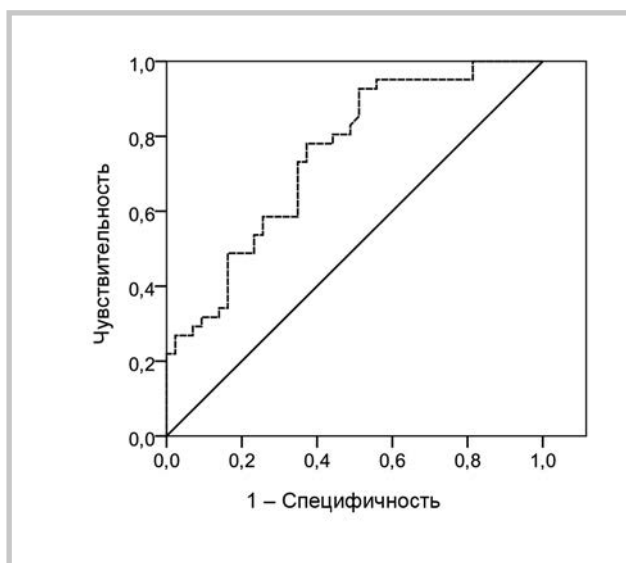


Рис. 3. ROC-кривая взаимосвязи концентрации гемоглобина и уровня α -Klotho у пациентов с ХБП ЗБ—4-й стадии.

на экспрессия гена Klotho в синоатриальном узле сердца и выявлена высокая частота внезапной сердечной смерти мышей с блокированным геном Klotho вследствие дисфункции синоатриального узла.

Что касается эффекта экзогенного эритропоэтина у больных ХБП, то кроме поддержания синтеза белка Klotho, можно обсуждать и его плеiotропные эффекты, в частности на активацию стволовых эндотелиальных клеток и миокардиального неоангиогенеза, торможение апоптоза миокардиоцитов и, возможно, других клеток [2, 4]. Это согласуется с полученными нами данными о положительном влиянии экзогенного эритропоэтина на снижение риска развития ССО у больных ХБП, коррелирующее с повышением уровня циркулирующей формы белка Klotho.

Заключение

Таким образом, уровень белка Klotho в сыворотке крови является не только маркером тяжести ХБП и ее ос-

ложнений (анемия, гипертрофия левого желудочка сердца, сердечная недостаточность), но и, по-видимому, патогенетическим фактором прогрессирования ХБП.

Необходимо продолжение изучения изменений продукции циркулирующей формы Klotho при ХБП для определения путей стимуляции ее продукции. В проведенном нами исследовании показана возможность усиления продукции белка Klotho в почках с учетом установ-

ленной обратимости нарушенной его продукции и внепочечно через коррекцию анемии средствами, стимулирующими эритропоэз.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда грант №14-15-00947 2014 г.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuro-o M. Klotho in chronic kidney disease-What is new? *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(6):1705-1708. doi:10.1093/ndt/gfp069.
2. Wang Y, Kuro-o M, Sun Zhongjie. Klotho Gene Delivery Suppresses Nox2 Expression and Attenuates Oxidative Stress in Rat Aortic Smooth Muscle Cells via the cAMP-PKA Pathway. *Aging Cell*. 2012;11(3):410-417. doi:10.1111/j.1474-9726.2012.00796.x.
3. Sowers KM, Hayden MR. Calcific uremic arteriopathy. Pathophysiology, reactive oxygen species and therapeutic approaches. *Oxid Med Cell Longev*. 2010;3(2):109-121. doi:10.4161/oxim.3.2.5.
4. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H et al. Mutation of the mouse Klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997;390(6655):45-51. doi:10.1038/36285.
5. Takeshita K, Fujimori T, Kurotaki Y et al. Sinoatrial node dysfunction and early unexpected death of mice with defect of Klotho gene expression. *J Circulation*. 2004;109:1776-1782. doi:10.1161/01.CIR.0000124224.48962.32.

Поступила 25.02.2016

Роль хронической болезни почек в оценке риска неблагоприятного течения госпитального периода инфаркта миокарда с подъемом сегмента *ST*

В.Н. КАРЕТНИКОВА^{1,2}, В.В. КАЛАЕВА^{1,2}, М.В. ЕВСЕЕВА², А.В. ОСОКИНА^{1,2}, В.В. КАШТАЛАП^{1,2}, О.В. ГРУЗДЕВА¹, К.С. ШАФРАНСКАЯ¹, М.В. ЗЫКОВ¹, О.Л. БАРБАРАШ^{1,2}

¹ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Кемерово, Россия; ²ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка влияния хронической болезни почек (ХБП) на прогноз во время пребывания в стационаре у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* (ИМпST), уточнение факторов, реализующих неблагоприятное влияние ХБП.

Материалы и методы. Обследовали 954 больных ИМпST, у 338 (35,4%) верифицирован диагноз ХБП. У всех рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формулам СКД-EPI с учетом уровня креатинина в сыворотке крови при поступлении в стационар и перед выпиской (на 10—12-е сутки). У пациентов, подвергшихся рентгеноконтрастному вмешательству, дополнительно определен уровень креатинина в сыворотке крови на 2—3-е сутки после исследования с целью выявления нефропатии, вызванной рентгеноконтрастными веществами (КИН). В госпитальный период проведена оценка сердечно-сосудистых осложнений.

Результаты. Больным с ХБП значительно реже проводились эндоваскулярные вмешательства на коронарных сосудах, но в 2 раза чаще зарегистрированы случаи КИН. В госпитальном периоде у пациентов с ХБП в 1,5 раза чаще отмечались нефатальные сердечно-сосудистые осложнения. Шансы развития смертельных исходов как в общей выборке больных ИМпST, так и при наличии ХБП возрастали в 3,5 и 3,1 раза соответственно в возрастной категории старше 60 лет, а при наличии клинически выраженной острой сердечной недостаточности (ОСН) II—IV класса по Killip — в 7,9 и 5,8 раза. Независимыми предикторами смертельного исхода в общей выборке явились снижение СКФ при поступлении менее 60 мл/мин/1,73 м², КИН и ОСН Killip II—IV. Несмертельные осложнения госпитального периода ассоциировались также со снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² при поступлении.

Заключение. Независимым предиктором неблагоприятного течения госпитального периода ИМпST, включая летальные исходы, явилось снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² при поступлении в стационар; наличие ХБП не имело самостоятельного клинического значения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, хроническая болезнь почек, дисфункция почек.

The role of chronic kidney disease in assessing the risk of the poor course of hospital ST-segment elevation myocardial infarction

V.N. KARETNIKOVA^{1,2}, V.V. KALAEVA^{1,2}, M.V. EVSEEVA², A.V. OSOKINA^{1,2}, V.V. KASHTALAP^{1,2}, O.V. GRUZDEVA¹, K.S. SHAFRANSKAYA¹, M.V. ZYKOV¹, O.L. BARBARASH^{1,2}

¹Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia; ²Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia

Aim. To evaluate the prognostic impact of chronic kidney disease (CKD) during hospital stay in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and to specify factors showing a negative impact of CKD.

Subjects and methods. 954 patients with STEMI were examined. The diagnosis of CKD was verified in 338 (35.4%). In all the patients, glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the CKD-EPI formula with regard to serum creatinine levels on admission and before discharge (on days 10—12). In the patients who had undergone X-ray contrast intervention, serum creatinine levels were additionally determined on days 2—3 of this procedure in order to identify contrast-induced nephropathy (CIN). Cardiovascular events were assessed in the hospital period.

Results. Endovascular interventions into the coronary vessels were made much more rarely in the patients with CHD; but CIN cases were twice more commonly recorded. Nonfatal cardiovascular events were 1.5 times more frequently observed in the CKD patients in the hospital period. The odds of fatal outcomes in both the total sample of STEMI patients and in those with CKD increased by 3.5 and 3.1 times, respectively, in the over 60 age group and by 7.9 and 5.8 times in the presence of Killip Classes II—IV clinically relevant acute heart failure (AHF). In the total sample, the independent predictors for a fatal outcome were a decreased admission GFR less than 60 ml/min/1.73 m², CIN, and Killip II—IV AHF. The hospital nonfatal complications were also associated with a decreased admission GFR less than 60 ml/min/1.73 m².

Conclusion. The independent predictor of a poor hospital period of STEMI, including fatal outcomes, was a decreased admission GFR less than 60 ml/min/1.73 m²; the presence of CKD was of no independent value.

Keywords: myocardial infarction; chronic kidney disease, kidney dysfunction.

АГ — артериальная гипертензия
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
ДП — дисфункция почек

ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST*
КИН — нефропатия, индуцированная контрастным веществом

ОКС — острый коронарный синдром
 ОСН — острая сердечная недостаточность
 ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
 РПИС — ранняя постинфарктная стенокардия
 СД — сахарный диабет
 СКФ — скорость клубочковой фильтрации
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ССО — сердечно-сосудистые осложнения
 ТЛГ — тромболитическая терапия
 ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка
 ХБП — хроническая болезнь почек
 ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
 ЭКГ — электрокардиограмма
 ЭхоКГ — эхокардиография

На рубеже XX—XXI века мировое сообщество столкнулось с проблемой хронических неинфекционных заболеваний, имеющих не только медицинское, но и большое социально-экономическое значение. Среди них заболевания почек занимают одно из первых мест в виду значительной распространенности в популяции, высокой смертности и резкого снижения качества жизни пациентов [1]. В 2002 г. сформулирована концепция хронической болезни почек (ХБП) [2], которая включает как повреждение почечной паренхимы, так и степень снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а также собственно почечную недостаточность [3].

По данным ряда авторов, снижение функции почек отмечается у 36% лиц старше 60 лет, а у лиц трудоспособного возраста — в 16% случаев [4]. При наличии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) частота развития дисфункции почек (ДП) возрастает до 26% [3], превышая 30% у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [5]. Смерть, обусловленная ССЗ, во много раз чаще встречается среди больных с ХБП, чем в популяции, а вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в 25 раз выше, чем риск развития терминальной стадии почечной недостаточности [6]. Данные факты, а также общность патогенетических звеньев, составляющих основу ХБП и ССЗ, позволили сформулировать концепцию кардиоренального континуума [7]. Однако в связи с неоднородностью ХБП продолжается активное обсуждение ее значения в формировании неблагоприятных исходов у больных с различной патологией сердца, в частности острым коронарным синдромом (ОКС). Верное обозначение позиции ХБП при данной патологии имеет боль-

шое значение не только с точки зрения эффективного прогнозирования, но и выбора оптимальной лечебно-диагностической тактики. В этой связи целью настоящего исследования явились оценка влияния ХБП на прогноз в период пребывания в стационаре у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* (ИМп*ST*), а также уточнение факторов, реализующих неблагоприятное влияние ХБП.

Материалы и методы

В исследование включены 954 больных ИМп*ST* в рамках регистрового исследования ОКС с подъемом сегмента *ST*, основанного на принципе российского регистра ОКС «РЕКОРД», в сроки до 24 ч от момента развития симптомов [8]. Исследование проводилось в период с 2008 по 2010 г. на базе Кемеровского кардиологического диспансера. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Кемеровского кардиологического диспансера. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в нем.

Критерии включения в исследование: возраст пациента старше 18 лет, диагноз ИМп*ST* давностью до 24 ч, установленный, согласно критериям ВНОК от 2007 г. Критерии исключения: онкологические заболевания, наличие терминальной стадии почечной, гепатоцеллюлярной недостаточности, острые инфекционные заболевания или обострение хронических, психические заболевания, ИМ, осложнивший чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Всем пациентам проведено стандартное клинико-анамнестическое обследование: запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 16 отведениях, эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и зон нарушения локальной сократимости; анамнестическое обследование для выявления структурных изменений почек, верифицированных инструментальными методами, и снижения СКФ в анамнезе в течение как минимум 3 мес согласно данным амбулаторной медицинской документации.

Лабораторные методы включали определение уровня тропонина Т, креатинфосфокиназы общей и ее изоформы МВ в крови, гемоглобина, глюкозы, общего холестерина и липидного состава крови. Уровень креатинина в сыворотке крови определяли при поступлении больного в стационар и перед выпиской (на 10—12-е сутки) с последующим расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [2].

У всех пациентов, подвергшихся рентгеноконтрастному вмешательству, дополнительно оценивали концентрацию креатинина в сыворотке крови в динамике на 2—3-е сутки после исследования с целью определения возможного развития нефропатии, индуцированной контрастным веществом (КИН). Случаи нефропатии, вызванной рентгеноконтрастными веществами, диагностированы при повышении концентрации креатинина в сыворотке крови более чем на 25% или на 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л)

Контактная информация:

Калева Виктория Владимировна — врач отделения кардиологии ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», аспирант ГБОУ ВПО КГМА; e-mail: kalavv@kemtcardio.ru

Сведения об авторах:

Каретникова Виктория Николаевна — д.м.н., зав. лаб. патологии кровообращения ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», проф. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КГМА

Евсеева Мария Владимировна — аспирант ГБОУ ВПО КГМА

Осокина Анастасия Вячеславовна — к.м.н., с.н.с. лаб. патологии кровообращения

Капталан Василий Васильевич — д.м.н., зав. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза, доц. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КГМА

Груздева Ольга Викторовна — к.м.н., зав. лаб. исследований го-меостаза

Шафранская Кристина Сергеевна — к.м.н., н.с. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза

Зыков Михаил Валерьевич — к.м.н., н.с. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза

Барбараш Ольга Леонидовна — д.м.н., проф., дир. ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КГМА

по сравнению с исходной в течение 48–72 ч после внутрисосудистого введения контраста, в отсутствие альтернативной причины (S.K. Morgos и соавт., 1999).

Консервативное лечение включало применение антикоагулянтов, дезагрегантов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), β -адреноблокаторов, статинов (в отсутствие противопоказаний); нитратов, антагонистов кальциевых каналов, диуретиков, инотропных и антиаритмических препаратов (по показаниям).

На госпитальном этапе проводили оценку клинических исходов — ССО (смерть, ранняя постинфарктная стенокардия — РПИС, рецидив ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения — ОНМК), степени острой сердечной недостаточности (ОСН) по классификации Killip I–IV.

Всю выборку разделили на 2 группы в зависимости от наличия и отсутствия ХБП в анамнезе, критериями которой служили анатомические или структурные повреждения почек и/или снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м², которые прослеживались в течение 3 мес и более независимо от их характера и этиологии [1, 2]. Таким образом, 1-ю группу составили 616 (64,5%) пациентов без ХБП, 2-ю группу — 338 (35,4%) больных ИМПСТ с ХБП.

Статистическую обработку данных исследования осуществляли с помощью программы Statistica 7.0. Проверку статистической гипотезы о нормальности распределения проводили с использованием критерия Колмогорова—Смирнова. Для анализа данных применяли методы непараметрической статистики. Две независимые группы по количественному признаку сравнивали с помощью критерия *U* Манна—Уитни. Для описания данных проводили расчет медианы, нижнего и верхнего квартилей. Для анализа различий частот использовали метод Пирсона. Корреляционный анализ выполняли по Спирмену. Для оценки связи признака с одним или несколькими количественными или качественными признаками применяли логистический регрессионный анализ. В многофакторный регрессионный анализ пошагово методом исключения включали переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли меньше 0,1. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Проведено сравнение пациентов с ХБП и в ее отсутствие по клинико-anamnestическим, некоторым лабораторным и инструментальным данным (табл. 1). Группы достоверно различались по половому составу — с большим числом женщин среди лиц с ХБП по сравнению с группой без патологии почек. Больные с ХБП были старше пациентов группы сравнения, с наибольшей частотой у них встречались СД-2, ПИКС, АГ, стенокардии в анамнезе. Выявлены различия по тяжести ОСН по классификации Killip при поступлении в стационар — класс II–IV в большинстве случаев встречался у пациентов с ХБП. Сократительная способность ЛЖ была заметно снижена у пациентов обеих групп, однако во 2-й группе данный показатель оказался наименьшим.

КГ при поступлении и стентирование процедуры в большинстве случаев выполняли пациентам без ХБП. Однако в отношении частоты проведения ТЛТ не выявлено достоверных различий. Эпизоды КИН почти в 2 раза чаще регистрировались у пациентов с ХБП. При поступлении и на момент выписки СКФ у пациентов с ХБП была значительно ниже, чем у пациентов без патологии почек.

В течение всего периода пребывания в стационаре в обеих группах регистрировали развитие клинических исходов (табл. 2). Достоверные различия отмечены при сравнении количества нефатальных осложнений ИМ и инсультов. Несмертельных осложнений было в 1,5 раза

больше во 2-й группе. Во всей выборке всего зарегистрировано 7 случаев ОНМК, все у пациентов 1-й группы. В отношении прочих клинических исходов достоверных различий не зарегистрировано.

Для выявления факторов, связанных с развитием летального исхода в период пребывания больных в стационаре у больных ИМПСТ как с ХБП, так и без нее, проведен логистический регрессионный анализ (табл. 3). Факторами, ассоциированными с наступлением летального исхода в общей выборке при однофакторном анализе, оказались возраст >60 лет, женский пол, ПИКС, клиническая картина стенокардии в анамнезе, ОСН Killip \geq II, СКФ $\leq 59,9$ мл/мин/1,73 м² при поступлении, анемия при поступлении, ФВ ЛЖ $<40\%$, КИН. По результатам многофакторного анализа, СКФ $\leq 59,9$ мл/мин/1,73 м² при поступлении в стационар увеличивает риск летального исхода в период госпитального этапа лечения в 2,7 раза, развитие КИН в 3,3 раза, возраст >60 лет в 3,5 раза, ОСН Killip II и более в 7,9 раза.

Логистический регрессионный анализ с целью выявления факторов, связанных с развитием летального исхода в период пребывания в стационаре у больных с ИМПСТ и ХБП (табл. 4), показал прогностическую значимость возраста >60 лет, ПИКС, наличия застойной СН, ОСН Killip \geq II, СКФ $\leq 59,9$ мл/мин/1,73 м² при поступлении, анемии, ФВ ЛЖ $<40\%$. Оценка шансов по результатам многофакторного анализа показала, что ФВ ЛЖ $<40\%$ увеличивает риск смерти в период госпитального этапа лечения в 2,1 раза, возраст >60 лет в 3,07 раза, ОСН Killip II–IV в 5,8 раза.

Несмертельные ССО у пациентов с ИМПСТ в общей выборке были ассоциированы с возрастом >60 лет, ПИКС, стенокардией в анамнезе, СД-2, АГ, наличием ХБП, ОСН Killip II–IV, СКФ $\leq 59,9$ мл/мин/1,73 м² при поступлении, снижением ФВ ЛЖ $<40\%$ (табл. 5). По результатам многофакторного анализа оказалось, что возраст >60 лет увеличивает риск развития неблагоприятных несмертельных клинических исходов в 2,1 раза, СД-2 в 1,5 раза, СКФ $\leq 59,9$ мл/мин/1,73 м² при поступлении в 1,4 раза.

Для выявления факторов, ассоциированных с развитием несмертельного осложнения в период пребывания в стационаре у больных ИМПСТ с наличием ХБП, проведен логистический регрессионный анализ (табл. 6).

Факторами, ассоциированными с развитием неблагоприятных несмертельных исходов у пациентов с ИМПСТ и ХБП при однофакторном анализе, оказались возраст >60 лет, ПИКС, ОСН Killip II–IV, СКФ $\leq 59,9$ мл/мин/1,73 м² при поступлении, СКФ $\leq 59,9$ мл/мин/1,73 м² перед выпиской, снижение ФВ ЛЖ $<40\%$. По результатам многофакторного анализа установлено значение возраста >60 лет — увеличение риска развития нефатальных клинических исходов в 1,7 раза и ПИКС — в 1,8 раза.

Обсуждение

Проблема влияния ХБП на прогноз у кардиологических пациентов различных групп остается актуальной и продолжает широко обсуждаться [9]. Популяционные исследования свидетельствуют о повышении частоты развития ИБС у пациентов с нарушением функции почек. Например, у пожилых пациентов с ХБП заболеваемость ИБС

Таблица 1. Клинико-anamnestические характеристики пациентов с ИмпСТ с ХБП и в ее отсутствие

Показатель	1-я группа (больные ИмпСТ без ХБП; n=616)	2-я группа больные ИмпСТ с ХБП (n=338)	p
Женщины	179 (29,5)	155 (45,8)	0,000
Мужчины	437 (70,9)	183 (54,1)	0,000
Возраст, годы	61 (54;7)	66 (57;75)	0,000
СД-2	90 (14,6)	85 (25,2)	0,000
Курение	307 (49,8)	122 (36,1)	0,000
Индекс массы тела, кг/м ²	27,4 (24,4; 30,8)	28,04 (24; 62)	0,205
Инсульт в анамнезе	49 (7,9)	39 (11,5)	0,067
ПИКС	129 (20,9)	98 (28,9)	0,005
АГ в анамнезе	500 (81,2)	309 (91,4)	0,000
Стенокардия в анамнезе	313 (50,8)	247 (64,2)	0,000
Передняя локализация ИМ	327 (53,1)	154 (45,6)	0,026
Класс ОСН по Killip I	487 (79,1)	227 (67,2)	0,000
Класс ОСН по Killip II—IV	129 (20,9)	111 (32,8)	0,000
Анемия	123 (19,9)	76 (22,5)	0,359
Уровень глюкозы в крови при поступлении, ммоль/л	7,7 (6,2; 10,0)	8,6 (6,9; 12,0)	0,000
Гиперхолестеринемия	181 (34,3)	82 (28,3)	0,078
ФВ ЛЖ, %	49 (42;57)	48 (40;53)	0,008
КГ	485 (78,7)	237 (70,1)	0,003
КИН	26 (4,2)	26 (7,7)	0,023
ЧКВ	378 (61,4)	178 (52,7)	0,009
ТЛТ	90 (14,6)	40 (11,8)	0,231
Повторная КГ	57 (9,2)	29 (8,6)	0,728
СКФ при поступлении, мл/мин/1,73 м ²	74,6 (61,6; 88,6)	54,61 (42,1; 74,2)	0,000
СКФ при выписке, мл/мин/1,73 м ²	74,2 (59,4; 89,1)	56,80 (41,3; 73,9)	0,000
Повышение СКФ на 12—14-е сутки	88 (41,7)	61 (51,3)	0,091
Снижение СКФ на 12—14-е сутки	123 (58,3)	58 (48,7)	0,075
Без динамики СКФ на 12—14-е сутки	388 (75,9)	215 (78,7)	0,371
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	90 (77; 104)	104 (89; 128)	0,000
Креатинин при выписке, мкмоль/л	91 (78; 104)	104 (88; 127)	0,000

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или медианы (нижний квартиль; верхний квартиль). СД-2 — сахарный диабет 2-го типа; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; АГ — артериальная гипертензия; КГ — коронарография; ТЛТ — тромболитическая терапия.

Таблица 2. ССО в госпитальном периоде у больных ИмпСТ с ХБП и в ее отсутствие

Показатель	1-я группа (больные ИмпСТ без ХБП; n=616)	2-я группа больные ИмпСТ с ХБП (n=338)	p
Несмертельные осложнения	144 (23,4)	120 (35,5)	0,000
Рецидив ИМ	59 (9,6)	25 (7,4)	0,257
РПИС	61 (9,9)	34 (10,1)	0,938
Инсульт в стационаре	7 (1,7)	0	0,041
Смерть в стационаре	79 (12,8)	35 (10,4)	0,260

на 22%, а новых коронарных осложнений — в 3,4 раза выше, чем у пациентов без нарушения функции почек [10].

Увеличение числа больных ИБС с ХБП может быть объяснено как увеличением доли пациентов старшего возраста, учитывая известную ассоциацию снижения функции почек с возрастом [8, 11], так и влиянием сопутствующей патологии. В проведенном исследовании пациенты с ХБП характеризовались более старшим возрастом, наибольшей распространенностью СД, АГ, стенокардии и перенесенного ИМ в анамнезе. Клинические особенности данной группы заключались и в более тяжелых проявлениях систолической дисфункции миокарда ЛЖ и до-

стоверно низких уровнях СКФ как при поступлении, так и при выписке из стационара.

На основании результатов эпидемиологических исследований, опубликованных в последние годы, показано, что ХБП, сопровождающаяся снижением СКФ, является важным, так называемым независимым фактором риска неблагоприятного исхода у больных ИБС. Несмотря на доказанную ассоциацию старшего возраста с ХБП и риском осложненного течения ИБС, тем не менее, как было показано ранее, риск смерти от ССО у пациентов с ХБП на 10—20% выше, чем у их сверстников без поражения почек [12].

Таблица 3. Факторы, ассоциированные с развитием летального исхода на госпитальном этапе у больных ИМпСТ независимо от наличия ХБП (данные логистического регрессионного анализа)

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Однофакторный анализ			
Возраст >60 лет	5,8	От 3,4 до 9,7	0,0000
Женский пол	1,55	От 1,06 до 2,3	0,023
ПИКС	2,25	От 1,5 до 3,5	0,0000
Стенокардия в анамнезе	2,15	От 1,4 до 3,2	0,0002
ОСН Killip II–IV	10,2	От 6,7 до 15,5	0,0000
СКФ (СКД-ЕРІ) $\leq 59,9$ мл/мин/1,73 м ² при поступлении	4,15	От 2,8 до 6,1	0,0000
Анемия при поступлении	1,95	От 1,3 до 2,9	0,0015
ФВ ЛЖ <40%	5,2	От 3,5 до 7,6	0,0000
КИН	3,1	От 1,7 до 5,6	0,0000
Многофакторный анализ			
Возраст >60 лет	3,5	От 1,9 до 6,3	0,0000
ОСН Killip II–IV	7,9	От 5,1 до 12,5	0,0000
СКФ (СКД-ЕРІ) $\leq 59,9$ мл/мин/1,73 м ² при поступлении	2,7	От 1,57 до 4,6	0,0002
КИН	3,3	От 1,6 до 6,5	0,0007

Таблица 4. Факторы, ассоциированные с развитием летального исхода на госпитальном этапе лечения у больных ИМпСТ с ХБП (данные логистического регрессионного анализа)

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Однофакторный анализ			
Возраст >60 лет	4,5	От 1,8 до 11,06	0,0008
ПИКС	2,3	От 1,2 до 4,6	0,011
Застойная сердечная недостаточность	2,16	От 1,12 до 4,2	0,021
ОСН Killip >II	9,02	От 4,2 до 19,1	0,0000
СКФ (СКД-ЕРІ) $\leq 59,9$ мл/мин/1,73 м ² при поступлении	4,5	От 2,1 до 9,5	0,0000
Анемия при поступлении	2,3	От 1,1 до 4,9	0,019
ФВ ЛЖ <40%	4,7	От 2,4 до 9,2	0,0000
Многофакторный анализ			
ОСН Killip >II	5,8	От 2,6 до 13,02	0,0000
Возраст >60 лет	3,07	От 1,2 до 7,7	0,017
ФВ ЛЖ <40%	2,1	От 1,0 до 4,38	0,048

Таблица 5. Факторы, ассоциированные с развитием несмертельных осложнений на госпитальном этапе лечения у больных ИМпСТ независимо от наличия ХБП (данные логистического регрессионного анализа)

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Однофакторный анализ			
Возраст >60 лет	1,8	От 1,37 до 2,48	0,0000
ПИКС	1,6	От 1,16 до 2,2	0,0037
Стенокардия в анамнезе	1,8	От 1,4 до 2,5	0,0000
СД-2	1,6	От 1,2 до 2,4	0,0039
АГ	2,12	От 1,3 до 3,4	0,0014
ХБП в анамнезе	1,6	От 1,2 до 2,1	0,0012
ОСН Killip >II	10,1	От 7,2 до 14,1	0,0000
СКФ (СКД-ЕРІ) $\leq 59,9$ мл/мин/1,73 м ² при поступлении	1,7	От 1,3 до 2,04	0,0001
ФВ ЛЖ <40%	2,24	От 1,6 до 3,1	0,0000
Многофакторный анализ			
Возраст >60 лет	2,1	От 1,5 до 3,1	0,015
СД-2	1,5	От 1,04 до 2,1	0,025
СКФ (СКД-ЕРІ) $\leq 59,9$ мл/мин/1,73 м ² при поступлении	1,4	От 1,05 до 1,9	0,023

Кроме того, важной позицией, заслуживающей обсуждения, является неоднородность наднозологического понятия ХБП, объединяющей их структурные и функцио-

нальные нарушения. Между тем с позиции оценки риска развития ССО наибольшее значение приобретает именно снижение фильтрационной функции почек. Так, по дан-

Таблица 6. Факторы, ассоциированные с развитием несмертельного осложнения на госпитальном этапе у больных ИМпСТ с ХБП (данные логистического регрессионного анализа)

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Однофакторный анализ			
Возраст >60 лет	1,8	От 1,2 до 2,8	0,004
ПИКС	2,01	От 1,3 до 3,1	0,002
ОСН Killip >II	12,4	От 7,6 до 20,4	0,000
СКФ (СКД-ЕРП) <59,9 мл/мин/1,73 м ² при поступлении	1,6	От 1,1 до 2,5	0,015
СКФ (СКД-ЕРП) <59,9 мл/мин/1,73 м ² перед выпиской	1,5	От 1,0 до 2,3	0,049
ФВ ЛЖ <40%	2,8	От 1,8 до 4,4	0,000
Многофакторный анализ			
Возраст >60 лет	1,7	От 1,1 до 2,6	0,014
ПИКС	1,8	От 1,2 до 2,9	0,007

ным исследований, увеличение смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы происходит даже при незначительном снижении СКФ [13]. По результатам исследования NOPE, легкая ДП (креатинин плазмы 124–200 мкмоль/л) независимо от других факторов риска и лечения ассоциировалась с увеличением числа ССО на 40%, а снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² связано с повышением сердечно-сосудистой смертности на 50% [14]. В рамках выполненного исследования установлено достоверное влияние снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² на риск развития как несмертельных, так и летальных осложнений в течение госпитального этапа лечения больных ИМ, в то время как наличие ХБП не вошло в многофакторные модели оценки рисков. Таким образом, большее значение для прогнозирования ССО и неблагоприятных исходов у больных ИМпСТ имеют не структурные, а именно функциональные нарушения почек.

В то же время наличие ХБП нередко служит критерием исключения больных из клинических исследований в связи с так называемым терапевтическим нигилизмом, который подразумевает вероятность нарушения соотношения риска и пользы инвазивных диагностических и лечебных процедур у пациентов с ХБП, учитывая прежде всего потенциальный риск ухудшения функции почек. В результате адекватная терапия, включая реваскуляризацию миокарда, таким пациентам проводится не всегда или подбор лекарственных препаратов ограничивается субоптимальными терапевтическими дозами по сравнению с таковыми у больных в общей популяции [15, 16]. Наряду с недостаточным использованием антиагрегантов, статинов, β-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ у пациентов с ишемической болезнью сердца и ХБП, им реже проводят ЧКВ [16, 17]. Этим отчасти можно объяснить высокую частоту развития ССО и неблагоприятных клинических исходов при ХБП. Так, в нашем исследовании и диагностическая КГ, и ЧКВ в большинстве случаев выполнялись пациентам, не страдающим ХБП. Причем статистически значимые различия по частоте выполнения рентгеноконтрастных вмешательств на коронарном русле выявлена именно по факту наличия/отсутствия ХБП, а не только снижения СКФ. Данный факт, безусловно, мог сыграть свою роль в снижении числа несмертельных осложнений в период пребывания в стационаре у больных ИМпСТ без ХБП.

Однако следует отметить, что в настоящее время продолжает активно обсуждаться роль КИН как одной из форм острой ДП в реализации неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза [17]. Установлено, что летальность при остром повреждении почек среди больных, подвергшихся КГ, составляет 35,7%, а смертность в течение двухлетнего периода — 18,8%. Нами показаны двукратное увеличение эпизодов КИН после проведения рентгеноконтрастного вмешательства у больных ИМпСТ и ХБП, а также ее значительный вклад в летальность (повышение риска смерти в 3,3 раза по результатам многофакторного анализа).

Рассматривая связь между наличием ХБП и развитием летальных исходов в период пребывания в стационаре у больных ИМпСТ, следует еще раз подчеркнуть данные некоторых авторов об ассоциации между ХБП и неблагоприятным прогнозом в ранние сроки ИМ: так, летальность у пациентов с ХБП достигает 21%, что почти в 4 раза выше, чем в общей популяции пациентов, перенесших ИМ [18]. У пациентов с ИМ летальность при нормальной функции почек, легкой, умеренной, тяжелой и терминальной стадии болезни почек составила 2, 6, 11, 21 и 30% соответственно [19]. По результатам некоторых исследований, на долю смертельных осложнений в раннем постинфарктном периоде приходилось до 9, 4 и 25% случаев в общей популяции больных ИМ, для когорты с нормальной функцией почек и ДП соответственно. Причем летальность увеличивалась пропорционально снижению СКФ. Самый низкая летальность в течение 30 дней от момента развития ИМ наблюдалась в группе с СКФ более 90 мл/мин/1,73 м², тогда как в группе с СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² она составил 40% [20].

Однако, анализируя имеющиеся данные, необходимо подчеркнуть выявленную связь между риском развития летальных исходов и степенью снижения функциональной активности почек, что отражается стадией ХБП, а не только ее наличием.

Заключение

В проведенном исследовании фактором, ассоциированным с развитием как летальных исходов, так и других ССО в период пребывания больных в стационаре и вошедшим в многофакторную модель для общей выборки

пациентов, явилось снижение СКФ при поступлении в стационар менее 60 мл/мин/1,73 м². В то же время наличие ХБП не явилось независимым фактором риска развития ССО. Таким образом, можно предполагать, что именно нарушение фильтрационной функции почек играет

ведущую роль во влиянии на сердечно-сосудистый прогноз, а не структурные изменения при сохранной функции органа.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рабочая группа Научного общества нефрологов России. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению. Доступно по: <http://journal.nephrolog.ru/ckd/> Ссылка активна на: 25.07.2015.
2. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T Lash, JP, Peralta CA, Tamura MK, Feldman HI; KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):713-735. doi:10.1053/j.ajkd.2014.01.416.
3. Шилов Е.М., Швецов М.Ю., Бобкова И.Н., Колина И.Б., Камышова Е.С. *Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Руководство для врачей.* [2012 г., PDF, RUS]. Доступно по: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/Рекомендации-для-врачей-ХБП-март-2012.pdf>. Ссылка активна на: 25.07.2015.
4. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек. *Нефрология.* 2008;2:7-9. Доступно по: <http://journal.nephrolog.ru/getarticle.php?aid=86>. Ссылка активна на: 25.07.2015.
5. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998—2007 гг. (по данным регистра Российского диализного общества). *Нефрология и диализ.* 2009;11(3):144-233. doi:10.15825/1995-1191-2015-1-35-58.
6. Segura J, Garcia-Donaire JA, Praga M, Ruilope LM. Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(2):136-140. doi:10.1681/ASN.2005121330.
7. Рабочая группа Российского кардиологического общества (РКО), Научного общества нефрологов России (НОНП). Национальные рекомендации; Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Москва; 2013. Доступно по: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/crdvnpok.pdf>. Ссылка активна на: 25.07.2015.
8. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. «Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. *Кардиология.* 2009;7:4-12. Доступно по: <http://www.cardio-journal.ru/ru/archive/article/2345>. Ссылка активна на: 25.07.2015.
9. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int.* 2003;64(Suppl 87):24-31. doi:10.1046/j.1523-1755.64.s87.5.x.
10. Aronow WS. Use of Statins in the Treatment of Chronic Kidney Disease. *J Clin Nephrol Res.* 2014;1(1):1001. Available at: <http://www.jscimedcentral.com/Nephrology/nephrology-1-1001.pdf>. Accessed July 25, 2015.
11. Шафранская К.С., Быкова И.С., Калаева В.В., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л. Связь почечной дисфункции с госпитальными осложнениями у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. *Креативная кардиология.* 2013; 2:11-13. Доступно по: http://heart-master.com/wp-content/uploads/2014/05/2013_02_5-14.pdf. Ссылка активна на: 25.07.2015.
12. Макарычева О.В., Хмара Т.Н., Якушева Н.В., Магомедова И.Н., Назаров А.В., Скрыпник Д.В., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Дисфункция почек при поступлении в блок кардиореанимации — фактор риска госпитальной летальности у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Креативная кардиология.* 2010;2:35-40. Доступно по: http://heart-master.com/wp-content/uploads/2013/04/2010_02_35-40.pdf. Ссылка активна на: 25.07.2015.
13. Owczarek A, Babińska M, Szyguła-Jurkiewicz B, Chudek J. Przewlekły proces zapalny u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi i przewlekłą chorobą nerek. *Kardiologia Polska.* 2011;69(4):388-393. Доступно по: http://www.kardiologiapolska.pl/darmowy_pdf.phtml?indeks=114&indeks_art=2829. Ссылка активна на: 25.07.2015.
14. Белялов Ф.И. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца при хронической болезни почек. Гемодиализ для специалистов. 2010. Доступно по: <http://www.hd13.ru/article/1403/>. Ссылка активна на: 25.07.2015.
15. Bailie GR., Eisele G, Liu L, Roys E, Kiser M, Finkelstein F, Wolfe R, Port F, Burrows-Hudson S, Saran R. Patterns of medication use in the RRI-CKD Study: focus on medication with cardiovascular effects. *Nephrol Dial. Transplant.* 2005;20(6):1110-1115. doi:10.1093/ndt/gfh771.
16. Claudio Ronco, Mikko Haapio, Andrew A. House, Nagesh Anavekar, Rinaldo Bellomo; The Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1527-1539. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.051.
17. Калаева В.В., Каретникова В.Н., Осокина А.В., Груздева О.В., Кашталап В.В., Евсеева М.В., Быкова И.С., Зыков М.В., Шафранская К.С., Барбараш О.Л.; Факторы риска контраст-индуцированной нефропатии у больных инфарктом миокарда. *Клиническая медицина.* 2014;9(92):39-45. Доступно по: <http://elibrary.ru/item.asp?id=21993347>. Ссылка активна на: 25.07.2015.
18. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Int Med.* 2002;137(7):563-570. doi:10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00007.
19. Mark Y Chan, Richard C Becker, Virlynn Tan, Chi-Hang Lee, Adrian F H Low, Swee-Guan Teo, Kheng-Siang Ng, Huay-Cheem Tan, Tiong-Cheng Yeo; Reperfusion Strategy and Mortality in ST-Elevation Myocardial Infarction among Patients with and without Impaired Renal Function. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Int Med.* 2002;137(7):563-570. Available at: <http://www.annals.edu.sg/pdf/39VolNo3Mar2010/V39N3p179.pdf>. Accessed July 25, 2016.
20. Herzog C, Asinger R, Berger A. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011;6:572-586. doi:10.1038/ki.2011.223.

Поступила 01.08.2015

Факторы риска развития легочной гипертензии на додиализном этапе хронической болезни почек

Т.Е. РУДЕНКО, М.П. ВАСИЛЬЕВА, Н.И. СОЛОМАХИНА, И.М. КУТЫРИНА

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение частоты и факторов риска развития легочной гипертензии (ЛГ) у больных хронической болезнью почек (ХБП).

Материалы и методы. Обследовали 86 больных ХБП недиабетической этиологии (53% мужчин, 47% женщин, средний возраст 45 ± 13 лет). В зависимости от степени снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) всех больных разделили на 3 группы. В 1-ю группу включили 33 пациентов с СКФ $89—45$ мл/мин, во 2-ю группу — 33 больных с СКФ $44—15$ мл/мин, в 3-ю группу — 20 больных со СКФ <15 мл/мин, получающих лечение гемодиализом. Контрольную группу составили 20 лиц с сохранной функцией почек (СКФ >90 мл/мин). Всем проведено общеклиническое обследование и трансторакальная эхокардиография. Определяли концентрацию N-концевого предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) и цистатина С в сыворотке крови.

Результаты. ЛГ выявлена у 21 (24,4%) из 86 пациентов с ХБП. По мере прогрессирования ХБП ее распространенность в 1, 2 и 3-й группах нарастала, составляя 18,2, 24,2 и 35% соответственно. Наиболее прогностически значимыми факторами развития ЛГ были артериальная гипертензия — АГ ($p=0,35$; $p=0,001$) и нарушение функции почек (креатинин $p=0,23$; $p=0,02$). Повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) коррелировало с индексом размера правого желудочка — ПЖ ($p=0,45$; $p<0,0001$), индексом объема правого предсердия ($p=0,3$; $p=0,02$), индексом объема левого предсердия ($p=0,3$; $p=0,009$), индексом массы миокарда левого желудочка ($p=0,35$; $p=0,03$). У всех пациентов с ХБП при ЛГ уровень NT-proBNP был достоверно выше, чем в ее отсутствие, — 37,43 (5,83; 59,84) и 8,54 (5,1; 20,43) фмоль/мл соответственно ($p=0,01$). Обнаружены положительные корреляции между уровнем цистатина С и наличием ЛГ ($p=0,32$; $p=0,003$). При анализе ROC-кривой (AUC=0,718; $p=0,03$) в группах с додиализными стадиями ХБП ($n=66$) уровень цистатина С >1045 нг/мл с чувствительностью 71% и специфичностью 60% свидетельствовал о наличии ЛГ. При многофакторном анализе факторами, коррелирующими с наличием ЛГ, были NT-proBNP ($\beta=0,34$; $p=0,008$) и индекс размера ПЖ ($\beta=0,3$; $p=0,002$).

Заключение. По данным ЭхоКГ ЛГ выявляется почти у 25% больных ХБП, возникая на додиализной стадии. Повышение СДЛА сопряжено со структурными изменениями миокарда. На развитие ЛГ влияют традиционные факторы риска (АГ) и снижение функции почек.

Ключевые слова: легочная гипертензия, хроническая болезнь почек.

Risk factors for pulmonary hypertension at the predialysis stage of chronic kidney disease

T.E. RUDENKO, M.P. VASILYEVA, N.I. SOLOMAKHINA, I.M. KUTYRINA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To investigate the incidence and risk factors of pulmonary hypertension (PH) in patients with chronic kidney disease (CKD).

Subjects and methods. 86 patients (53% men, 47% women; mean age, 45 ± 13 years) with nondiabetic CKD were examined. According to the magnitude of glomerular filtration rate (GFR) decrease, all the patients were divided into 3 groups: 1) 33 patients with a GFR of $89—45$ ml/min; 2) 33 with a GFR of $44—15$ ml/min; 3) 20 with a GFR of <15 ml/min who were treated with hemodialysis. A control group consisted of 20 individuals with preserved kidney function (a GFR of >90 ml/min). Physical examination and transthoracic echocardiography were performed in all the patients. The serum concentrations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and cystatin C were determined.

Results. PH was detected in 21 (24.4%) of the 86 patients with CKD. As CKD progressed, its prevalence in Groups 1, 2, and 3 increased, amounting to 18.2, 24.2, and 35%, respectively. The most predictably significant risk factors for PH were hypertension ($p=0.35$; $p=0.001$) and kidney dysfunction (creatinine ($p=0.23$; $p=0.02$). Elevated pulmonary artery systolic pressure (PASP) correlated with right ventricular (RV) dimension index ($p=0.45$; $p<0.0001$), right atrial volume index ($p=0.3$; $p=0.02$), left atrial volume index ($p=0.3$; $p=0.009$), and left ventricular mass index ($p=0.35$; $p=0.03$). In all the patients with CKD in the presence of PH, the NT-proBNP level was significantly higher than in its absence: 37.43 (5.83; 59.84) and 8.54 (5.1; 20.43) fmol/ml, respectively ($p=0.01$). Positive correlations were found between the level of cystatin C and the presence of PH ($p=0.32$; $p=0.003$). Analysis of the ROC curve (AUC=0.718; $p=0.03$) in the predialysis-stage CKD groups ($n=66$) revealed that the cystatin C level of >1045 ng/ml with a sensitivity of 71% and a specificity of 60% suggested that PH was present. Multivariate analysis showed that the factors correlating with the presence of PH were NT-proBNP ($\beta=0.34$; $p=0.008$) and RV dimension index ($\beta=0.3$; $p=0.002$).

Conclusion. EchoCG reveals PH in almost 25% of the patients with CKD, which occurs at its predialysis stage. Elevated PASP is associated with myocardial structural changes. Traditional risk factors (hypertension) and diminished kidney function affect the development of PH.

Keywords: pulmonary hypertension, chronic kidney disease.

АГ — артериальная гипертензия
ГД — гемодиализ
ГМЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка

ДЛА — давление в легочной артерии
КДО — конечный диастолический объем
КСО — конечный систолический объем

ЛГ — легочная гипертония
 ЛЖ — левый желудочек
 ЛП — левое предсердие
 ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ
 ПЖ — правый желудочек
 ПП — правое предсердие
 СДЛА — систолическое ДЛА

СКФ — скорость клубочковой фильтрации
 ТЗСЛЖ — задняя стенка ЛЖ
 ФВ — фракция выброса
 ХБП — хроническая болезнь почек
 ЭхоКГ — эхокардиография
 NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида

В последние годы при исследовании развития ренокардиального синдрома внимание исследователей привлекает легочная гипертония (ЛГ) — новый аспект поражения сердечно-сосудистой системы у больных с поражением почек. Первые сообщения о развитии ЛГ у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих лечение гемодиализом (ГД), появились в 2003 г. [1]. С 2008 г. этот контингент больных включен в раздел «ЛГ с неясной или многофакторной этиологией» [2]. В 2013 г. в классификацию ЛГ включены пациенты с повышенным давлением в легочной артерии (ДЛА) уже на додиализных стадиях хронической болезни почек (ХБП) [3]. Точных эпидемиологических данных о распространенности ЛГ при ХБП нет. По разным сведениям, она обнаруживается в 18,8—68,8% случаев у больных, получающих лечение ГД, и в 12—42% случаев при лечении перитонеальным диализом [1, 4—12]. У больных ХБП V стадии, не получающих терапию, замещающую функцию почек, распространенность ЛГ варьирует от 9 до 39% [13—16]. Разброс значений может быть связан с тем, что для ее определения у больных с дисфункцией почек в исследованиях используют не катетеризацию правых отделов сердца — «золотой стандарт» диагностики ЛГ, а расчетные показатели, получаемые с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ). Пороговый уровень систолического давления в легочной артерии (СДЛА) в разных исследованиях варьирует от 25 до 45 мм рт.ст. [4—16]. Дополнительное значение для больных, леченных ГД, имеет время измерения ДЛА вследствие перегрузки объемом. В целом у больных с нарушением функции почек ЛГ констатируют от 2 до 8 раз чаще, чем в общей популяции [4—16]. Механизмы развития ЛГ при нарушении функций почек нуждаются в дальнейшем изучении.

Цель исследования состояла в изучении частоты и факторов риска развития ЛГ у больных ХБП на додиализной стадии.

Материалы и методы

В исследование включили 86 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет, страдающих ХБП II—V стадий недиабетической этиологии. У 56% больных причиной ХБП служил хронический гломерулонефрит, в остальных случаях — хронический тубулоинтерстициальный нефрит (22%), артериальная гипертония — АГ (9%), хронический пиелонефрит (7%), поликистозная бо-

лезнь почек (6%). Из исследования исключены пациенты с нефротическим синдромом, активными формами гломерулонефрита, системными васкулитами, злокачественной АГ, хронической сердечной недостаточностью, заболеваниями легких и дыхательной недостаточностью.

В связи с тем что риск развития сердечно-сосудистых осложнений, по данным литературы, резко возрастает, начиная с ХБП IIIБ стадии (скорость клубочковой фильтрации — СКФ <45 мл/мин), в нашем исследовании пациенты с ХБП IIIА стадии (СКФ 45—59 мл/мин) объединены в одну группу с пациентами с ХБП II стадии (СКФ 60—89 мл/мин), а пациенты с ХБП IIIБ стадии (СКФ 30—44 мл/мин) — в одну группу с пациентами с ХБП IV стадии (СКФ 15—29 мл/мин). Пациенты с ХБП V диализной стадии (СКФ <15 мл/мин) составляли 3-ю группу; в контрольную группу включены лица с сохранной СКФ (>90 мл/мин). Таким образом, все пациенты разделены на 3 группы и контрольную группу (табл. 1).

Всем больным проведено общеклиническое обследование с определением уровня гемоглобина, креатинина в сыворотке, концентраций в крови мочевой кислоты, холестерина, триглицеридов. СКФ определяли по клиренсу креатинина в пробе Реберга—Тареева. Для оценки толерантности к физической нагрузке и исключения хронической сердечной недостаточности проводили тест с 6-минутной ходьбой.

Уровень цистатина С в сыворотке крови определяли «сэндвич»-методом иммуноферментного анализа набором Human Cystatin C ELISA, BioVendor. Референсные значения цистатина С (595,54—1044,62 нг/мл) определяли в контрольной группе.

Уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови определяли «сэндвич»-методом иммуноферментного анализа набором NT-proBNP ELISA, Biomedica Gruppe. Референсные значения (0—23,67 фмоль/мл) определяли в контрольной группе.

Для оценки функции сердца всем пациентам проведена трансторакальная ЭхоКГ в М- и В-режимах. Нарушения гемодинамики сердца оценивали по данным ЭхоКГ, проводимой по стандартному протоколу с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества. Определяли морфометрические показатели сердца: конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ЛЖ) — ТЗСЛЖ, переднезадний размер левого предсердия (РЛП) и размер правого желудочка (РПЖ). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г) рассчитывали по формуле Devereux: $\text{ММЛЖ} = 0,8 \cdot [1,04 \cdot (\text{ТМЖП} + \text{ТЗС} + \text{КДР})^3 - (\text{КДР})^3] + 0,6$. Все перечисленные показатели разделены на площадь поверхности тела (S тела, м^2). Объемные показатели ЛЖ: конечный диастолический (КДО, мл) и конечный систолический объемы (КСО, мл) определяли по методу Simpson. Гипертрофию миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) диагностировали при индексе массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) более 95 г/м^2 у женщин и более 115 г/м^2 у мужчин. Показатель систолической функции ЛЖ рассчитывали по следующей формуле: фракция выброса

Сведения об авторах:

Васильева Мария Павловна — асп. каф. нефрологии и гемодиализа ИПО

Соломахина Нина Иосифовна — д.м.н., проф., каф. госпитальной терапии №1 лечебного факультета

Кутырина Ирина Михайловна — д.м.н., проф., каф. нефрологии и гемодиализа ИПО

Контактная информация:

Руденко Татьяна Евгеньевна — с.н.с., к.м.н., НИО нефрологии НИЦ; 119991 Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 4; тел.: +7(499)246-6176; e-mail: atatianer@yandex.ru

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов с ХБП

Параметр	Группа (СКФ, мл/мин)				p
	1-я группа (89–45)	2-я группа (44–15)	3-я группа (<15)	4-я, или контрольная (>90)	
<i>Анамнестические и физические данные</i>					
Возраст, годы	n=33 46,18±14,59	n=33 44,97±12,69	n=20 46,6±13,63	n=20 40,1±10,34	>0,05**
Мужчины	19 (57,6)	17 (51,5)	13 (65)	11 (55)	>0,05**
Женщины	14 (42,4)	16 (48,5)	7 (35)	9 (45)	>0,05**
ИМТ, кг/м ²	27,16±4,15	26,35±4,25	25,98±3,54	23,11±2,83	>0,05**
Курение	11 (33,3)	11 (33,3)	11 (55,5)	7 (35)	>0,05**
Гиперлипидемия	16 (48,5)	18 (64,5)	9 (45)	6 (30)	>0,05**
АГ в анамнезе	26 (78,8)	29 (87,9)	16 (80)	0	>0,05**
САД на момент исследования*, мм рт.ст.	131,06±18,1	133,94±20,65	136,75±19,62	114,51±10,12	>0,05***; 0,04#
ДАД на момент исследования*, мм рт.ст.	81,67±11,64	84,71±10,75	85,5±10,99	70,5±5,71	>0,05***; <0,01#
<i>Лабораторные данные</i>					
Гемоглобин, г/л Ме [22%;75%]	n=33 133 (126,5; 151,95)	n=33 119 (106,5; 131,55)	n=20 112 (94,25; 120,25)	n=20 126,5 (122,25; 138,75)	<0,05**
Креатинин, мг/дл	1,48±0,55	2,95±1,04	10,13±3,7	0,98±0,11	<0,001**
Мочевая кислота, мкмоль/л	428,55±40,99	505,14±60,62	476,57±115,98	296,40±119,57	<0,001# 0,05##
Холестерин, ммоль/л	5,37±1,19	5,48±1,22	5,03±1,11	5,84±0,77	>0,05**
Фосфор, ммоль/л	1,32±0,19	1,48±0,37	2,26±0,45	1,09±0,13	<0,05###
Кальций, ммоль/л	2,38±0,17	2,32±0,18	2,15±0,23	2,25±0,08	>0,05**
ПТГ, пмоль/л Ме [22%;75%]	10,6 (6,05; 17,67)	19,7 (16,0; 28,0)	51,55 (26,62; 98,52)	Не определяли	<0,01***

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), $M \pm \sigma$ или медианы (25-й перцентиль; 75-й перцентиль). * — все больные с АГ получали комбинированную антигипертензивную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и/или блокаторы кальциевых каналов, β -адреноблокаторы); ** — для различий в 1-й и 2-й, 2-й и 3-й, 3-й и контрольной группах; *** — для различий в 1-й и 2-й, 2-й и 3-й группах; # — для различий в 1-й и 4-й, 2-й и 4-й, 3-й и контрольной группах; ## — для различий в 1-й и 2-й группах; ### — для различий в 1-й и 3-й, 2-й и 3-й, 3-й и контрольной группах.

Таблица 2. Средний уровень АД (в мм рт.ст.) в зависимости от наличия или отсутствия ЛГ у пациентов с ХБП

Уровень	ЛГ есть (n=21)	ЛГ нет (n=65)	p(t)
САД	143,33±4,34	126,59±1,95	0,001
ДАД	88,10±2,45	80,12±1,15	0,006

(ФВ)=КДО–КСО/КДО·100,%. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали в импульсно-волновом доплеровском режиме у больных с синусовым ритмом (частота сердечных сокращений 60–80 уд/мин) по типу трансмитрального диастолического кровотока. ЛГ диагностировали при СДЛА более 25 мм рт.ст., которое оценивали в постоянном волновом доплеровском режиме у больных с синусовым ритмом путем расчета суммы систолического трансстрикцидального градиента давления и давления в правом предсердии (ПП) [2].

При статистической обработке данных для протяженных переменных рассчитывали в зависимости от соответствия данных нормальному распределению среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ), стандартную ошибку среднего (m) или медиану, 25-й и 75-й перцентили и 95% доверительный интервал. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями применяли непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена (ρ). При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий χ^2 Пирсона. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

ЛГ по данным ЭхоКГ выявлена у 21 (24,4%) из 86 пациентов с ХБП. При этом выраженность ЛГ (СДЛА) в 1, 2 и 3-й группах достоверно не различалась: 29,0 (28,0; 34,0),

29,2 (27,0; 36,88) и 31,0 (28,05; 36,25) мм рт.ст. соответственно. В контрольной группе ЛГ не выявлена.

Вместе с тем по мере прогрессирования ХБП (от 1-й к 3-й группе) отмечается достоверное увеличение распространенности ЛГ: в 1-й группе у 6 (18,2%) из 33, во 2-й группе у 8 (24,2%) из 33, в 3-й группе у 7 (35%) из 20 ($p=0,02$) (рис. 1). В целом на додиализных стадиях ХБП (1-я и 2-я группы) ЛГ выявлена у 14 (21%) из 66 пациентов.

При корреляционном анализе выявлена положительная связь АГ и ЛГ ($\rho=0,35$; $p=0,001$). Связи ЛГ с длительностью течения АГ не выявлено.

У пациентов с ЛГ средний уровень САД и ДАД был достоверно выше, чем у пациентов без ЛГ (табл. 2).

Связи ЛГ с другими традиционными и почечными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (курение, пол, возраст, ожирение, гиперлипидемия, протеинурия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена) не получено.

При корреляционном анализе у всех пациентов с ХБП также выявлена связь ЛГ с уровнем цистатина С ($\rho=0,32$; $p=0,003$), которая является более сильной и значимой, чем связь ЛГ с концентрацией креатинина ($\rho=0,23$; $p=0,02$).

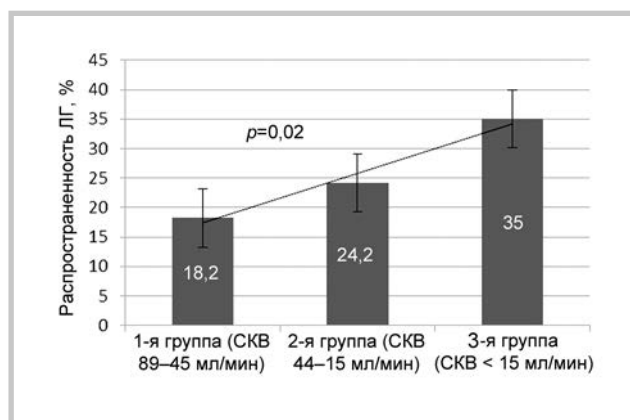


Рис. 1. Распространенность ЛГ в зависимости от СКФ.

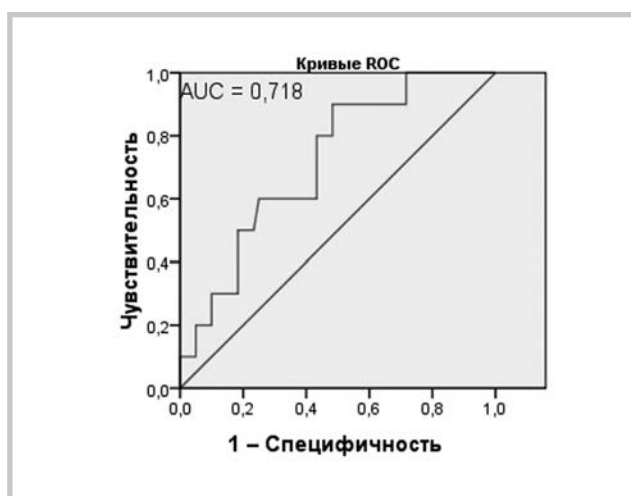


Рис. 2. ROC-кривая прогностического значения цистатина С в развитии ЛГ у пациентов с ХБП.

Таблица 3. Корреляции ЛГ (СДЛА) с параметрами морфометрии сердца и показателями гемодинамики сердца у пациентов с ХБП

Параметр	СДЛА	
	ρ	p
Индекс РПЖ, см/м ²	0,45	<0,0001
Индекс объема ПП, мл/м ²	0,3	0,02
Индекс объема ЛП, мл/м ²	0,3	0,009
ИММЛЖ, г/м ²	0,35	0,03
Е/А	-0,15	0,12

При анализе ROC-кривой (AUC=0,718; $p=0,03$) в группах с додиализными стадиями ХБП ($n=66$) показано, что уровень цистатина С в сыворотке более 1045 нг/мл с чувствительностью 71% и специфичностью 60% свидетельствует о наличии ЛГ. При анализе ROC-кривой у пациентов диализной группы ($n=20$) прогностической значимости уровня цистатина С в развитии ЛГ не выявлено (AUC=0,621; $p>0,05$) (рис. 2).

В настоящем исследовании частота развития ГМЛЖ составляла 58,1%, дилатации левого предсердия (ЛП) — 22,1% и дилатации правого желудочка (ПЖ) — 13,9%, нарушения диастолической функции миокарда ЛЖ 1-го типа — 46,5%. При корреляционном анализе по Спирмену у всех пациентов с ХБП выявлены положительные связи ЛГ с дилатацией правого желудочка, ЛП, ГМЛЖ. При этом связи ЛГ с диастолической дисфункцией миокарда ЛЖ не выявлено (табл. 3).

При наличии ГМЛЖ во всех 3 группах больных частота выявления ЛГ была почти в 3 раза чаще по сравнению с больными с нормальным ИММЛЖ (27,3, 30 и 23,1% и 8,3, 10 и 5% соответственно в 1, 2 и 3-й группах; $p<0,05$) (рис. 3, а). В 1-й и 3-й группах больных ХБП повышение СДЛА чаще ассоциировалось с дилатацией ЛП ($r=0,3$; $0,05<p<0,1$) (см. рис. 3, б).

На додиализной стадии выявлялась тесная корреляция между ЛГ и дилатацией ПЖ (в 1-й группе $\rho=0,7$; $p<0,0001$ и во 2-й группе $\rho=0,35$; $p<0,03$). При этом у пациентов, получающих лечение ГД, связь ЛГ с дилатацией ПЖ выражена слабее ($\rho=0,2$; $p<0,05$).

У всех 86 пациентов с ХБП при наличии ЛГ уровень NT-proBNP был достоверно выше, чем без ЛГ, — 37,43 (5,83; 59,84) по сравнению с 8,54 (5,1; 20,43; $p=0,01$). У всех пациентов с ХБП при корреляционном анализе выявлена положительная связь уровня NT-proBNP в сыворотке крови с СДЛА ($\rho=0,35$; $p=0,001$). Следует отметить, что взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и СДЛА у 20 пациентов 3-й группы выражена сильнее ($\rho=0,5$; $p=0,02$), чем в 1-й и 2-й группах ($n=66$; $\rho=0,3$; $p=0,03$).

По данным однофакторного анализа факторами, коррелирующими с ЛГ у пациентов ХБП додиализной стадии, являются индекс РПЖ, уровень в сыворотке NT-proBNP, цистатина С, ГМЛЖ, индекс объема ЛП, АГ. При многофакторном анализе сохраняют свою прогностическую значимость уровень NT-proBNP в сыворотке ($\beta=0,34$; $p=0,008$) и индекс РПЖ ($\beta=0,3$; $p=0,002$) (табл. 4).

В то же время, по данным многофакторного анализа, СДЛА ($\beta=0,37$; $p=0,004$) и системная АГ ($\beta=0,3$; $p=0,02$) являлись предикторами развития дилатации ПЖ сердца.

Обсуждение

В нашем исследовании по данным ЭхоКГ развитие ЛГ у больных ХБП выявлено в 24,4% случаев, частота ее развития увеличивалась по мере утраты функции почек. Наличие ЛГ ассоциировано с АГ ($\rho=0,35$; $p=0,001$) и нарушением функции почек (повышение концентрации креатинина в сыворотке крови; $\rho=0,23$; $p=0,02$). Обнаружены корреляции между повышенным СДЛА с уровнем биологических маркеров: цистатина С ($\rho=0,32$; $p=0,003$) и NT-proBNP ($\rho=0,35$; $p=0,001$). Повышение СДЛА коррелировало с показателями гемодинамики и морфометрии сердца: дилатацией ЛП и ПЖ и ГМЛЖ. При многофакторном анализе предикторами развития ЛГ являлись уровень NT-proBNP в сыворотке крови ($\beta=0,34$; $p=0,008$) и индекс РПЖ ($\beta=0,3$; $p=0,002$).

В большинстве работ оценивалась частота развития ЛГ у больных, получающих терапию, замещающую функцию почек. Имеются единичные работы, охватывающие додиализный период. В крупном китайском исследовании ($n=2351$) при широком спектре нарушения функций

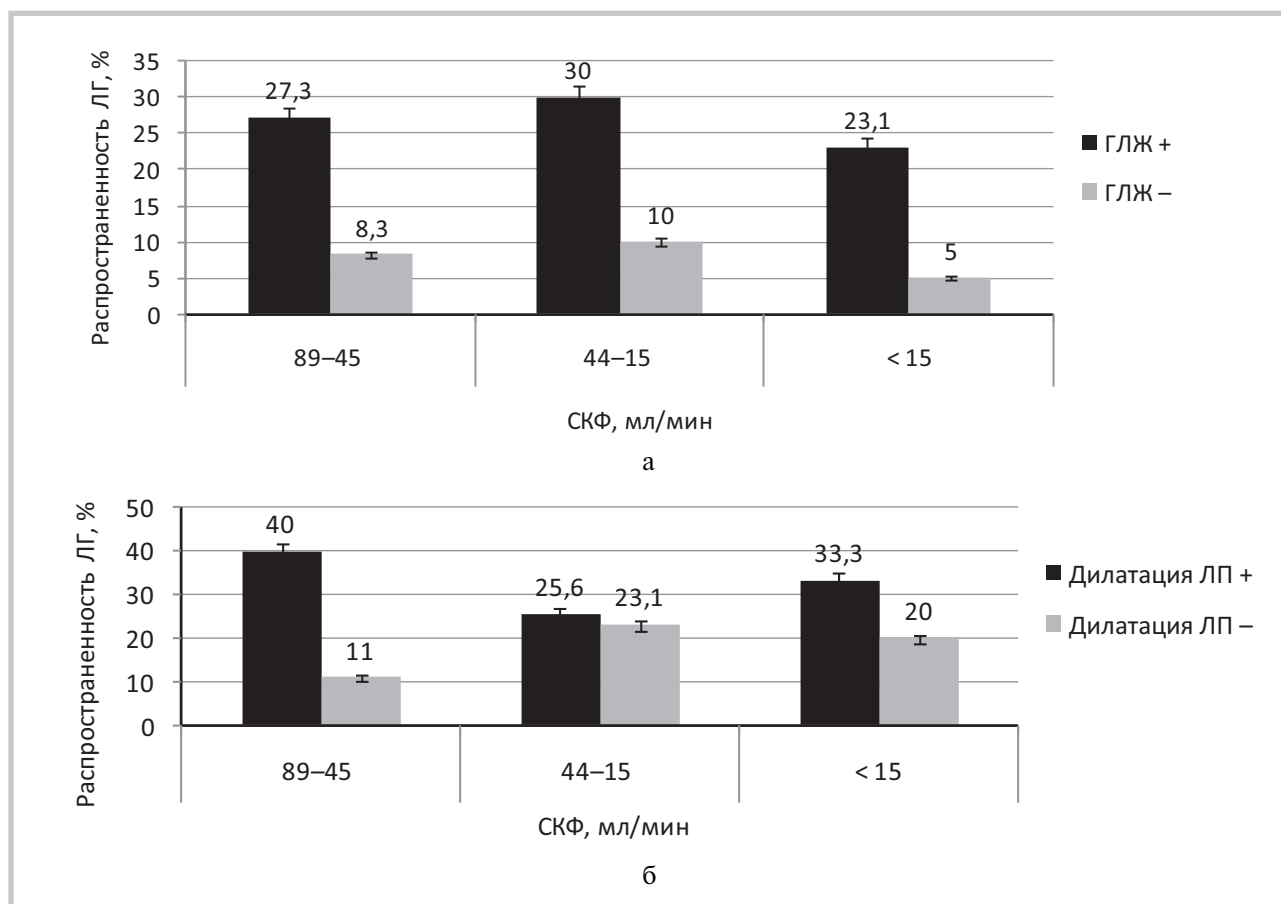


Рис. 3. Частота развития ЛГ в зависимости от наличия ГМЛЖ (а) и дилатации ЛП (б).

Таблица 4. Факторы, коррелирующие с ЛГ у 66 пациентов с ХБП додиализной стадии по данным регрессионного анализа

Показатель	Линейный однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	β	t	p	β	t	p
Индекс РПЖ	0,38	3,25	0,002	0,3	2,42	0,002
Индекс объема ЛП	0,23	1,9	0,05	0,11	0,74	>0,05
ГМЛЖ	0,2	1,9	0,05	0,11	0,35	>0,05
САД	0,2	1,86	0,05	0,13	1,04	>0,05
NT-proBNP	0,35	2,7	0,009	0,34	2,77	0,008
Цистатин С	0,26	2,27	0,02	0,043	0,37	>0,05

почек на I—VD стадиях ХБП повышение ДЛА обнаружилось в 18,1% случаев. Причем ее частота на IV—V стадиях ХБП (15,2—20%) была в 2—3 раза выше, чем при умеренном нарушении функции почек у больных ХБП II—III стадиях (6,7—7,9%), а с началом гемодиализной терапии она обнаруживалась у 37% больных [17]. В другой работе при снижении СКФ <60 мл/мин частота выявления ЛГ была в 2 раза выше, чем у лиц ХБП (48,5 и 23,7% соответственно; $p < 0,05$) [18]. По нашим данным, у больных на додиализных стадиях ХБП ее частота составляла 21%.

Точные механизмы развития ЛГ у больных данной категории неизвестны. Она может быть индуцирована и/или усилена за счет дисфункции ЛЖ, а также воздействия факторов, типичных для уремии: перегрузка объемом, на-

личие артериовенозной фистулы, дисфункции эндотелия, жесткостью крупных сосудов, сосудистой кальцификацией, выраженной анемией, типом диализной мембраны, хроническим воспалением [19—21].

Большинство исследователей отмечают связь между структурными и функциональными показателями сердца по данным ЭхоКГ и повышением ДЛА, что совпадает с нашими данными [8, 10, 12, 18]. В исследовании R. Agarwal и соавт. [10], у пациентов, получающих лечение ГД, при многофакторном анализе детерминантами ЛГ были следующие диаметр ЛП, коэффициент снижения концентрации мочевины и недостаточное использование активаторов рецепторов витамина D. При этом самая сильная ассоциация наблюдалась между повышением СДЛА и уве-

личением диаметра ЛП. В другой работе у больных ХБП I—III стадии независимыми детерминантами повышения СДЛА были увеличение РЛП, снижение СКФ и уровень NT-proBNP [18]. Эти результаты согласуются с нашими данными. По мнению авторов этих исследований, дилатация ЛП может отражать нарушение сократительной способности миокарда ЛЖ, вследствие наличия системной АГ и/или ГМЛЖ, приводящих к диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, что способствует обратной передаче давления на легочные вены, приводя к пассивному повышению давления в легочной артерии. Либо дилатация ЛП может быть связана с наличием гипергидратации, степень которой трудно определить, поскольку нет консенсуса в отношении маркеров хронической перегрузки жидкостью. В работе R. Agarwal и соавт. [10], у больных, находящихся на ГД с нормальной сократительной функцией сердца, авторы считают, что дилатация ЛП обусловлена наличием гипергидратации, косвенным маркером которой служило увеличение диаметра нижней полой вены. Перегрузка объемом ассоциирована как с усилением кровотока в легких с развитием легочной венозной гипертензии, так и с высоким венозным возвратом крови к сердцу, повышая нагрузку на миокард.

В свою очередь повышение ДЛА приводит к увеличению посленагрузки на ПЖ, при длительном сохранении которой формируется его дилатация, что соответствует данным нашего исследования: у пациентов с ХБП додиализной стадии выявлена сильная корреляция между ЛГ и дилатацией ПЖ. При этом у пациентов, получающих лечение ГД, связь ЛГ с дилатацией ПЖ выражена слабее. По-видимому, это обусловлено проведением ЭхоКГ в данной группе после процедуры ГД при достижении стойкой нормотензии и нормоволемии («сухого» веса), играющих одну из ведущих ролей в перегрузке ПЖ и развитии ЛГ у больных данной группы.

В нашем исследовании наличие ЛГ ассоциировано с повышением уровня мозгового NT-proBNP, схожие данные получены в работе у пациентов с 1—3-й стадией ХБП [18]. Кроме того, этот показатель служил независимым предиктором развития ЛГ. Известно, что секреция NT-proBNP повышается в ответ на перегрузку давлением или объемом в камерах сердца, а также при снижении функции почек. Можно предположить, что NT-proBNP играет важную роль в развитии ЛГ на фоне дисфункции почек. У больных с ЛАГ уровень натрийуретических пептидов рассматриваются как один из факторов, влияющих на

прогноз и параметр динамического наблюдения за этими пациентами [22].

В нашем исследовании мы продемонстрировали тесную связь между ЛГ и уровнем цистатина С в сыворотке крови. В небольшом исследовании у 14 больных с ЛАГ и сохранной функцией почек отмечалось повышение уровня цистатина С по сравнению с контролем [23]. Данный биомаркер коррелировал со структурными и функциональными параметрами ПЖ сердца. Авторы считают, что эта связь может быть опосредована за счет влияния цистатина С на процессы внутриклеточного протеолиза вследствие дисбаланса между цистеиновыми протеазами и их ингибитором цистатином С.

Имеются данные о неблагоприятном прогностическом значении ЛГ у больных, получающих терапию, замещающую функцию почек. При проспективном 5-летнем наблюдении за больными, у которых повышение ДЛА либо диагностировали до начала лечения ГД, либо сформировалось во время лечения, выживаемость оказалась сопоставимой, но была значительно ниже, чем у больных с нормальным ДЛА [13]. У кандидатов на пересадку почки повышение давления в ПЖ сердца более 50 мм рт.ст. до операции приводило почти к 4-кратному снижению их выживаемости после трансплантации почки (отношение риска 3,75 при 95% ДИ от 1,17 до 11,97; $p=0,016$) [14]. В другой работе у реципиентов почечного трансплантата наличие ЛГ до операции являлось предиктором раннего отторжения трансплантата, в основном при пересадке трупного донорского органа [24].

Заключение

Суммируя имеющиеся сведения, можно предположить, что повышение СДЛА отмечается уже в додиализном периоде у больных ХБП. Наличие ЛГ при ХБП ассоциировано с наличием традиционных факторов риска (АГ) и нарушением функций почек и сопряжено с развитием структурных изменений сердца (ГМЛЖ, дилатацией ЛП, ПЖ).

Необходимы дальнейшие исследования механизмов развития ЛГ с учетом ее вклада в выживаемость больных, получающих терапию, замещающую функцию почек; предупреждение ЛГ может улучшать прогноз таких больных.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yigla M, Nakhoul F, Sabag A, Tov N, Gorevich B, Abassi Z, Reiser SA. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest*. 2003;123:1577-1582. doi:10.1378/chest.123.5.1577.
2. Galie N, Hoyer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G, Vahanian (Chairperson) A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano Christian, Hobbs R, Kearney P, McDonagh Th, Mc-

Gregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Sechtem U, Al Attar N, Andreotti F, Aschermann M, Asteggiano R, Benza R, Berger R, Bonnet D, Delcroix M, Howard L., Kitsiou AN, Lang I., Maggioni A, Nielsen-Kudsk JE, Park M, Perrone-Filardi P, Price S, Domenech MTS, Vonk-Noordegraaf A, Zamorano JL. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of

- Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009; 30:2493-2537.
doi:10.1093/eurheartj/ehp297.
3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Sanchez MAG, Kumar RK, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D34-D41.
doi:10.1016/j.jacc.2013.10.029.
 4. Bozbas SS, Akcay S, Altin C, Bozbas H, Karacaglar E, Kanyilmaz S, Sayin B, Muderrisoglu H, Haberal M. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease undergoing renal transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2009;41:2753-2756.
doi:10.1016/j.transproceed.2009.07.049.
 5. Etemadi J, Zolfaghari H, Firoozi R, Ardalan MR, Toufan M, Shoja MM, Ghabili K. Unexplained pulmonary hypertension in peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2012;18:10-14.
doi:10.1016/j.rppneu.2011.07.002.
 6. Unal A, Sipahioglu M, Oguz F, Kaya M, Kucuk H, Tokgoz B, Buyukoglan H, Oymak O, Utas C. Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients: prevalence and risk factors. *Peritoneal Dial Int*. 2009;29:191-198.
 7. Casas-Aparicio G, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Abastá Jiméne z M, Keirns-Davies C, Rebollar-González V. The effect of successful kidney transplantation on ventricular dysfunction and pulmonary hypertension. *Transplant Proceed*. 2010;42:3524-3528.
doi:10.1016/j.transproceed.2010.06.026.
 8. Fabbian F, Cantelli S, Molino C, Pala M, Longhini C, Portaluppi F. Pulmonary hypertension in dialysis patients: a cross-sectional Italian study. *Int J Nephrol*. 2011;2011:ID 283475,4.
doi:10.4061/2011/.
 9. Kumbar L, Fein PA, Rafiq MA, Borawski C, Chattopadhyay J, Avram MM. Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients. *Advanc Peritoneal Dial*. 2007;23:127-131.
 10. Agarwal R. Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3908-3914.
doi:10.1093/ndt/gfr661.
 11. Kiykim AA, Horoz M, Ozcan T, Yildiz I, Sari S, Genctoy G. Pulmonary hypertension in hemodialysis patients without arteriovenous fistula: the effect of dialyzer composition. *Renal Fail*. 2010;32:1148-1152.
doi:10.3109/0886022X.2010.516854.
 12. Бородулина Е.О., Карпунин С.А., Шутов А.М. Легочная гипертензия у больных на гемодиализе. *Клиническая нефрология*. 2015;1:19-22.
 13. Yigla M, Fruchter O, Aharonson D, Yanay N, Reisner SA, Lewin M, Nakhoul F. Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2009;75:969-975.
doi:10.1038/ki.2009.10.
 14. Issa N, Krowka MJ, Griffin MD, Hickson LJ, Stegall MD, Cosio FG. Pulmonary hypertension is associated with reduced patient survival after kidney transplantation. *Transplantation*. 2008;86:1384-1388.
doi:10.1097/TP.0b013e318188d640.
 15. Abdelwhab S, Elshinnawy S. Pulmonary hypertension in chronic renal failure patients. *Am J Nephrol*. 2008;28:990-997.
doi:10.1159/000146076.
 16. Havlucu Y, Kursat S, Ekmekci C, Celik P, Serter S, Bayturan O, Dinc G. Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure. *Respiration*. 2007;74:503-510.
doi:10.1159/000102953).
 17. Li Z, Liang X, Liu S, Ye Z, Chen Y, Wang W, Li R, Xu L, Feng Z, Shi W. Pulmonary hypertension: epidemiology in different CKD stages and its association with cardiovascular morbidity. *PLOS ONE*. 2014;9(12):e114392.
doi:10.1371/journal.pone.0114392.
 18. Yang QM, Bao XR. Pulmonary hypertension in patients with stage 1-3 chronic kidney disease. *Genet Mol Res*. 2014;13(3):5695-5703.
doi:10.4238/2014.July.25.25.
 19. Bolignano D, Rastelli S, Agarwal R, Fliser D, Massy Z, Ortiz A, Wiecek A, Martínez-Castelao A, Covic A, Goldsmith D, Suleymanlar G, Lindholm B, Parati G, Sicari R, Gargani L, Mallamaci F, London G, Zoccali C. Pulmonary Hypertension in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(4):612-622.
doi:10.1053/j.ajkd.2012.07.029.
 20. Kawar B, Ellam T, Jackson C, Kiely D. Pulmonary Hypertension in Renal Disease: Epidemiology, Potential Mechanisms and Implications. *Am J Nephrol*. 2013;37:281-290.
doi:10.1159/000348804.
 21. Zoccali C. Pulmonary hypertension in dialysis patients: a prevalent, risky but still uncharacterized disorder. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3674-3677.
doi:10.1093/ndt/gfs425.
 22. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014;9:4-23.
 23. Fenster BE, Lasalvia L, Schroeder JD, Smyser J, Silveira LJ, Buckner JK, Brown KK. Cystatin C: A potential biomarker for pulmonary arterial hypertension. *Respirology*. 2014;19:583-589.
doi:10.1111/resp.12259.
 24. Zlotnick DM, Axelrod DA, Chobanian MC, Friedman S, Brown J, Catherwood E, Costa SP. Non-invasive detection of pulmonary hypertension prior to renal transplantation is a predictor of increased risk for early graft dysfunction. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3090-3096.
doi:10.1093/ndt/gfq141.

Поступила 25.02.2016

Сочетание нарушений функции почек и печени при декомпенсации сердечной недостаточности

С.В. ВИЛЛЕВАЛЬДЕ, Ж.Д. КОБАЛАВА, А.Е. СОЛОВЬЕВА, В.С. МОИСЕЕВ

ФГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить частоту, характер и прогностические факторы сочетанного нарушения функции почек и печени у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности (СН).

Материалы и методы. У 322 пациентов с декомпенсацией СН (возраст $69,5 \pm 10,6$ года, артериальная гипертония у 87%, инфаркт миокарда у 57%, фибрилляция предсердий у 65%, хроническая болезнь почек у 39%, сахарный диабет 2-го типа у 42%; фракция выброса — ФВ левого желудочка $<35\%$ у 39%, NYHA IV функциональный класс у 56%) оценены показатели функции почек и печени. Сердечно-печеночный синдром (СПС) диагностировали при повышении хотя бы одного показателя функции печени, острое повреждение почек (ОПП) — по критериям KDIGO.

Результаты. Ранее ОПП диагностировано у 60 (18,6%) пациентов, СПС — у 274 (85,1%). Среди пациентов с признаками нарушения функции почек и/или печени частота изолированного СПС, сочетания ОПП и СПС, изолированного ОПП составила 78,4, 20,1 и 1,5% соответственно. У пациентов с сочетанным нарушением функции почек и печени наблюдались более выраженные изменения системной гемодинамики (гипоперфузии и застоя). Риск сочетанного ОПП и СПС увеличивали СКФ <45 мл/мин/1,73 м², систолическое артериальное давление <110 мм рт.ст. при поступлении, потребность в вазопрессорах, гидроперикард, ФВ $<35\%$. Сочетание ОПП и СПС ассоциировалось с большей длительностью пребывания больных в стационаре ($15,7 \pm 6,5$ и $13,5 \pm 4,8$ дня соответственно; $p < 0,05$).

Заключение. Частота сочетанного ОПП и СПС у пациентов с декомпенсированной СН составляет 20,1%. Сочетанное нарушение функции почек и печени ассоциируется с более выраженными признаками гипоперфузии, застоя и характеризуется худшим прогнозом.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, острое повреждение почек, кардиоренальный синдром, сердечно-печеночный синдром.

The concurrence of kidney and liver dysfunctions in decompensated heart failure

S.V. VILLEVALDE, ZH.D. KOBALAVA, A.E. SOLOVYEV, V.S. MOISEEV

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Aim. To study the incidence, pattern, and predictive factors of concurrent kidney and liver dysfunctions in patients with decompensated heart failure (HF).

Subjects and methods. The kidney and liver function indicators were estimated in 322 patients aged 69.5 ± 10.6 years with decompensated HF (hypertension in 87%, myocardial infarction in 57%, atrial fibrillation in 65%, chronic kidney disease in 39%, type 2 diabetes in 42%, a left ventricular ejection fraction (EF) of $38 \pm 13\%$, EF $<35\%$ 39%, NYHA Functional Class IV in 56%). Cardiohepatic syndrome (CHS) was diagnosed if at least one indicator of liver function was increased; acute kidney injury (AKI) was diagnosed using the KDIGO criteria.

Results. AKI and CHS had been previously diagnosed in 60 (18.6%) and 274 (85.1%) patients, respectively. Among the patients with signs of kidney and/or liver dysfunction, the incidence of isolated CHS, concurrent AKI and CHS, and isolated AKI was 78.4, 20.1, and 1.5%, respectively. The patients with concurrent kidney and liver dysfunctions were observed to have more profound systemic hemodynamic changes (hypoperfusion and congestion). The risk of concurrent AKI and CHS increased glomerular filtration rate (GFR) <45 ml/min/1.73 m², admission systolic blood pressure <110 mm Hg, needs for vasopressors, hydropericardium, and EF $<35\%$. The concurrence of AKI and CHS was associated with longer hospital stay (15.7 ± 6.5 and 13.5 ± 4.8 days, respectively; $p < 0.05$).

Conclusion. The incidence of concurrent AKI and CHS in patients with decompensated HF is 20.1%. Concurrent kidney and liver dysfunctions is associated with more obvious signs of hypoperfusion and congestion and characterized by worse prognosis.

Keywords: heart failure, acute kidney injury, cardiorenal syndrome, cardiohepatic syndrome.

АД — артериальное давление
АлАТ — аланинаминотрансфераза
АсАТ — аспартатаминотрансфераза
ГПТ — γ -глутамилтранспептидаза
ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка
КДР — конечный диастолический размер
ЛЖ — левый желудочек
МНО — международное нормализованное отношение
МНУП — мозговой натрийуретический пептид

ОПП — острое повреждение почек
СКр — креатинин сыворотки
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СН — сердечная недостаточность
СПС — сердечно-печеночный синдром
ФВ — фракция выброса
ФК — функциональный класс
ЩФ — щелочная фосфатаза
HbA_{1c} — гликированный гемоглобин

В рамках концепции межорганных взаимодействий в кардиологии наиболее широко изучены кардиоренальные синдромы [1–4]. Ухудшение функции почек при декомпенсации сердечной недостаточности (СН) ассоциируется с неблагоприятным прогнозом сердечно-сосудистых и почечных заболеваний [5]. В последние годы активно обсуждается нарушение функции печени у пациентов с СН, обозначаемое как сердечно-печеночный синдром (СПС) [6–8]. В крупных регистрах и клинических исследованиях патологическими считались показатели функции печени, превышающие границы нормы [9–12]. СПС при декомпенсации СН наблюдается в среднем в 40% случаев [6–12], отражает тяжесть СН и связан с ухудшением прогноза. Предполагается, что патофизиологической основой нарушения функции почек и печени при СН является системный застой и гипоперфузия органов [13, 14].

Цель исследования — изучение распространенности фенотипов и предикторов сочетанного нарушения функции почек и печени у пациентов с декомпенсацией СН.

Материалы и методы

В исследование включили 322 пациента (59% мужчин, средний возраст $69,5 \pm 10,6$ года), госпитализированных с декомпенсацией СН (функциональный класс — ФК по NYHA II/III/IV у 2,5, 41,6 и 55,9% пациентов соответственно). Декомпенсацию СН диагностировали на основании общепринятых критериев: быстрое ухудшение симптомов СН при наличии объективных признаков поражения сердца по данным эхокардиографии [15]. Не включали больных с острым коронарным синдромом, хронической болезнью почек (ХБП) V стадии, аутоиммунными и онкологическими заболеваниями.

Анамнез артериальной гипертензии имелся у 87% пациентов, фибрилляции предсердий у 65%, сахарного диабета у 42%. Инфаркт миокарда перенесли 57% пациентов. Подтвержденная ХБП была у 39%, цирроз печени — у 10% пациентов. Средняя длительность СН составила $4,2 \pm 2,9$ года. Снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $< 35\%$ выявлено у 39% пациентов (средняя ФВ $37,6 \pm 12,6\%$). Все пациенты получали внутривенную терапию петлевыми диуретиками, 57% пациентам проводилась внутривенная терапия нитратами, 4 и 8% потребовалась вазопрессорная и инотропная поддержка.

Клинический статус оценивали на основании опроса, физического обследования. Проводили исследование общего и биохимического анализов крови с определением уровня общего белка, холестерина, глюкозы, мочевины, креатинина (СКр), электролитов, показателей функции печени — аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаргатаминотрансферазы (АсАТ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), прямого и общего билирубина, международного нормализованного отношения (МНО). На основании уровня СКр рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ [16].

Острое повреждение почек (ОПП) диагностировали согласно рекомендациям KDIGO (2012) [17]. Пациентов со снижением исходного СКр на $\geq 26,5$ мкмоль/л в течение 48 ч рассматривали как пациентов с ранним (внебольничным) ОПП. У пациентов с повышением СКр на $\geq 26,5$ мкмоль/л в течение 48 ч в ходе госпитализации диагностировали позднее (больничное) ОПП. ХБП

диагностировали на основании рекомендаций KDIGO (2012) [18]. Пациентов с декомпенсацией СН и повышением (выше верхней границы нормы) хотя бы одного показателя функции печени рассматривали как пациентов с СПС [9–12]. В анализ МНО не включали 70 пациентов, получавших пероральные антикоагулянты.

Исходы (повторные госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, смерть) оценивали через 6 мес при телефонном опросе.

Статистический анализ данных проводили с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. При нормальном распределении количественных переменных рассчитывали среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD), при асимметричном — медиану (Me) и интерквартильный размах. Достоверность различий оценивали при помощи критерия U Манна–Уитни. Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для сравнения частот качественных переменных пользовались критерием χ^2 Пирсона. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. В регрессионный анализ включены все переменные, для которых выявлена статистическая значимость межгрупповых различий.

Результаты

Распространенность ОПП и СПС при декомпенсации СН. Раннее и позднее ОПП диагностировано у 60 (18,6%) и 59 (18,3%) пациентов соответственно. СПС выявлен у 274 (85,1%) пациентов. Повышение активности трансаминаз наблюдалось у 21,1% пациентов (только АлАТ, только АсАТ/АлАТ и АсАТ у 35,3, 26,5, 38,2% соответственно); прямого и/или общего билирубина у 82%; ЩФ и/или ГГТ у 43,4%, МНО у 41,3% пациентов.

Не обнаружено ассоциаций СПС с поздним ОПП. В дальнейшем все данные представлены в отношении СПС и раннего (внебольничного) ОПП.

Сочетание ОПП и СПС. Среди 278 пациентов с признаками нарушения функции почек и/или печени изолированный СПС выявлен у 218 (78,4%), у 56 (20,1%) наблюдалось сочетание раннего ОПП и СПС, в то время как изолированное раннее ОПП наблюдалось лишь у 4 (1,5%).

У пациентов с сочетанным ОПП и СПС по сравнению с изолированным ОПП или СПС наблюдались более выраженные нарушения функции почек и печени (**табл. 1**), более низкие систолическое артериальное давление — САД (130 ± 18 и 138 ± 19 мм рт.ст. соответственно; $p < 0,01$) и пульсовое артериальное давление — ПАД (49 ± 16 и 56 ± 15 мм рт.ст. соответственно; $p < 0,01$) при поступлении, более выраженные изменения системной гемодинамики (гипоперфузии и застоя) (**рис. 1**). Пациенты с сочетанием ОПП и СПС чаще нуждались в терапии вазопрессорами (17,9 и 6,3% соответственно; $p < 0,01$).

При сочетанном нарушении функции почек и печени чаще встречалась подтвержденная ХБП (57 и 34%; $p < 0,001$) и инфаркт миокарда (68 и 53%; $p < 0,05$). Пациенты с сочетанием ОПП и СПС характеризовались более высокими уровнями маркеров воспаления, более низкими уровнями общего белка, холестерина, глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), более выраженными структурно-функциональными изменениями ЛЖ (**табл. 2**). Снижение

Сведения об авторах:

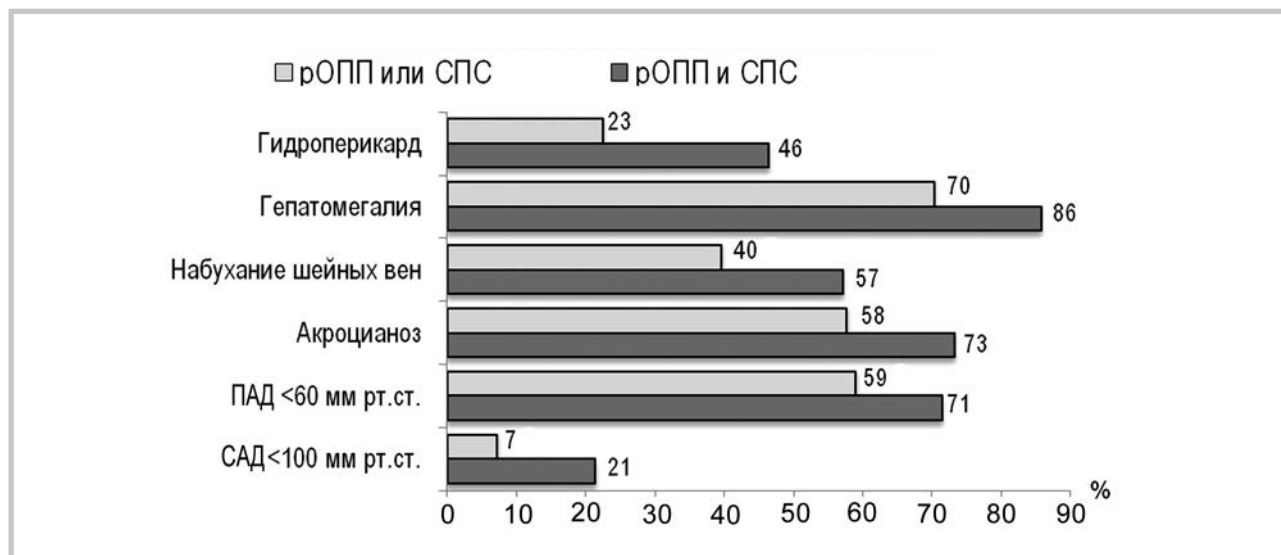
Кобалава Жанна Давидовна — зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, зав. каф. внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников

Соловьева Анжела Евгеньевна — асс. каф. пропедевтики внутренних болезней

Моисеев Валентин Сергеевич — зав. каф. факультетской терапии

Контактная информация:

Виллевалде Светлана Вадимовна — проф. каф. пропедевтики внутренних болезней; 117292 Москва, ул. Вавилова, 61; тел.: +7(499)134-6591; e-mail: villevaldes@mail.ru



Распространенность признаков гипоперфузии и застоя у пациентов с декомпенсацией СН в зависимости от сочетания нарушения функции почек и печени.

Таблица 1. Лабораторные параметры у пациентов с изолированным и сочетанным нарушением функции почек и печени

Показатель	ОПП или СПС (n=222)	ОПП и СПС (n=56)
СКр, мкмоль/л	111±33	155±59***
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	56±18	44±17***
АлАТ, ед/л	21 (14; 36)	27 (14; 62)*
АсАТ, ед/л	27 (19; 37)	34 (22; 61)***
Общий билирубин, мкмоль/л	25 (19; 36)	31 (23; 38)*
Прямой билирубин, мкмоль/л	8 (6; 14)	13 (7; 17)*
ГГТ, ед/л	93 (58; 140)	139 (77; 201)*
ЩФ, ед/л	99 (76; 132)	103 (88; 148)*
МНО	1,3 (1,2; 1,4)	1,5 (1,2; 1,8)*

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: данные представлены как $M \pm SD$ или медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль). Различия по сравнению с группой с изолированным ОПП или СПС достоверны (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$).

Таблица 2. Характеристики пациентов с изолированным и сочетанным нарушением функции почек и печени

Показатель	ОПП или СПС (n=222)	ОПП и СПС (n=56)
ФВ, %	37,5±12,7	31,9±9,8**
КДР, см	5,6±0,9	6,2±0,6***
ИММЛЖ, г/м ²	178±52	200±50**
С-реактивный белок, ед/л	18 (8; 61)	18 (16; 71)*
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	7,6±2,5	8,4±3,2*
Мочевина, ммоль/л	9,2±3,2	15,2±9,3***
Общий белок, г/л	67,7±6,8	65,1±6,3**
Глюкоза, ммоль/л	6,9±2,9	5,9±1,2*
HbA _{1c} , %	6,7±1,6	5,7±0,7**
Холестерин, ммоль/л	3,9±1,1	3,5±0,9**

ФВ ЛЖ <35% и тяжелая митральная регургитация чаще встречались у пациентов с сочетанием ОПП и СПС (64 и 38% соответственно; $p < 0,001$, и 64 и 40% соответственно; $p < 0,001$).

Предикторы и прогностическое значение сочетанного ОПП и СПС. По данным многофакторного регрессионного анализа риск развития сочетанного нарушения функции почек и печени при декомпенсации СН выше у

Таблица 3. Предикторы сочетанного нарушения функции почек и печени

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
СКФ <45 мл/мин/1,73 м ²	3,95	От 2,15 до 7,21	<0,01
Систолическое АД <110 мм рт.ст.	3,51	От 1,55 до 7,94	<0,05
Потребность в вазопрессорах	3,23	От 1,35 до 7,73	<0,05
Гидроперикард	2,98	От 1,62 до 5,50	<0,01
ФВ <35%	2,96	От 1,61 до 5,44	<0,05

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

пациентов с исходным снижением СКФ, более выраженными признаками гипоперфузии, снижением ФВ ЛЖ <35% (табл. 3).

У пациентов с сочетанием ОПП и СПС длительность пребывания в стационаре составила 15,7±6,5 дня против 13,5±4,8 дня у пациентов с изолированным ОПП или СПС ($p<0,05$). Кроме того, в подгруппе пациентов с сочетанием дисфункции обоих органов смертность в течение полугода была выше (31,8 и 25%), однако различия между группами не достигли статистической значимости ($p=0,3$).

Обсуждение

Ухудшение функции почек и печени у пациентов с декомпенсацией вносит существенный вклад в прогноз СН. ОПП выявляют у 24–45% пациентов с декомпенсированной СН [19]. Частота СПС определяется клиническим вариантом СН, показателем ФВ и потребностью в инотропной и вазопрессорной поддержке, в среднем составляя 40% [6–12]. Нами выявлена высокая распространенность ОПП (18,6%) и СПС (85,1%) при декомпенсации СН, что обусловлено тяжелой СН, низкой ФВ, высокой потребностью в вазопрессорах и инотропах у включенных пациентов.

Патофизиологические процессы, лежащие в основе межорганных взаимодействий при СН, сложны и окончательно не определены [20–23]. Ассоциации ОПП и СПС с гипоперфузией и венозным застоем, улучшение функции почек и печени на фоне терапии СН продемонстрированы в ранее опубликованных исследованиях [24–28]. В исследовании у 823 пациентов, госпитализированных с СН и уровнем мозгового натрийуретического пептида (МНУП) >100 пг/мл, улучшение функции почек (увеличение СКФ на 20% за период пребывания в стационаре) ассоциировалось с низким АД при поступлении, более выраженными признаками венозного застоя и правожелудочковой СН, более высоким уровнем МНУП [29]. У пациентов с повышением двух показателей функции печени и более также наблюдалось более тяжелое течение

СН — низкое АД, более высокая частота сердечных сокращений, более выраженное набухание шейных вен и повышение МНУП [29]. Нами, как и в работе М. Brisco и соавт. [29], выявлены тесные связи СПС с ранним, а не с развившимся в стационаре ОПП. Ассоциации раннего ОПП и СПС между собой и с признаками гипоперфузии (низким САД и ПАД при поступлении) и застоя (частотой набухания шейных вен, гепатомегалии, гидроперикарда) отражают патофизиологические сходства в индуцированном СН повреждении почек и печени.

Накапливается все больше данных о роли системного воспаления и нейрогуморальной активации в межорганных взаимодействиях при СН [20–23]. В данной работе пациенты с сочетанным нарушением функции почек и печени характеризовались более выраженными структурно-функциональными изменениями миокарда ЛЖ, воспалением, более высокой частотой известной ХБП.

Острое повреждение почек и СПС при СН ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [1–4, 6–12]. В данной работе сочетание ОПП и СПС ассоциировалось с более тяжелым течением СН, большей длительностью пребывания больных в стационаре.

Заключение

При декомпенсации СН сочетание ОПП и СПС выявлено у 20,1% пациентов, ассоциировано с более выраженными признаками гипоперфузии и застоя, что отражает единые патофизиологические механизмы органного повреждения.

Независимыми предикторами сочетанного нарушения функции почек и печени являются СКФ <45 мл/мин/1,73 м², САД <110 мм рт.ст. при поступлении, потребность в вазопрессорах, гидроперикард, ФВ ЛЖ <35%.

Пациенты с сочетанным нарушением функции почек и печени характеризуются худшим прогнозом.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Терапевтический архив*. 2004;6:39-46.
2. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А. *Основы кардиоренальной медицины*. Издательство ГЭОТАР-Медиа; 2014.
3. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А., Козловская Л.В., Швецов М.Ю., Шестакова М.В. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;8:7-37.
4. Ronco C, McCullough P, Anker S, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw S, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz D, Daliento L, Daven-

- port A, Haapio M, Hillege H, House A, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J*. 2009;31(6):703-711. doi:10.1093/eurheartj/ehp507.
5. Vandenberghe W, Gevaert S, Kellum J, Bagshaw S, Peperstraete H, Herck I, Decruyenaere J, Hoste E. Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med*. 2015;6(2):116-128. doi:10.1159/000442300.
 6. Poelzl G, Auer J. Cardiohepatic Syndrome. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;12(1):68-78. doi:10.1007/s11897-014-0238-0.
 7. Laribi S, Mebazaa A. Cardiohepatic Syndrome: Liver Injury in Decompensated Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(3):236-240. doi:10.1007/s11897-014-0206-8.
 8. Samsky M, Patel C, DeWald T, Smith A, Felker G, Rogers J, Hernandez A. Cardiohepatic Interactions in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(24):2397-2405. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.042.
 9. Scholfield M, Schabath M, Guglin M. Longitudinal Trends, Hemodynamic Profiles, and Prognostic Value of Abnormal Liver Function Tests in Patients With Acute Decompensated Heart Failure: An Analysis of the ESCAPE Trial. *J Cardiac Fail*. 2014;20(7):476-484. doi:10.1016/j.cardfail.2014.05.001.
 10. Samsky M, Dunning A, DeVore A, Schulte P, Starling R, Wilson Tang W, Armstrong P, Ezekowitz J, Butler J, McMurray J, Teerlink J, Voors A, Metra M, Mentz R, O'Connor C, Patel C, Hernandez A. Liver function tests in patients with acute heart failure and associated outcomes: insights from ASCEND-HF. *Eur J Heart Fail*. 2015. p.n/a-n/a. doi:10.1002/ejhf.440.
 11. Ambrosy A, Gheorghiu M, Bubenek S, Vinereanu D, Vaduganathan M, Macarie C, Chioncel O. The predictive value of transaminases at admission in patients hospitalized for heart failure: findings from the RO-AHFS registry. *Eur Heart J: Acute Cardiovascular Care*. 2013;2(2):99-108. doi:10.1177/2048872612474906.
 12. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz M, Seronde M, Kivikko M, Laribi S, Paugam-Burtz C, Cai D, Pohjanjousi P, Laterre P, Deye N, Poder P, Cohen-Solal A, Mebazaa A. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J*. 2012;34(10):742-749. doi:10.1093/eurheartj/ehs332.
 13. McCullough P, Kellum J, Haase M, Müller C, Damman K, Murray P, Cruz D, House A, Schmidt-Ott K, Vescovo G, Bagshaw S, Hoste E, Briguori C, Braam B, Chawla L, Costanzo M, Tumlin J, Herzog C, Mehta R, Rabb H, Shaw A, Singbartl K, Ronco C. Pathophysiology of the Cardiorenal Syndromes: Executive Summary from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Blood Purif*. 2014;37(s2):2-13. doi:10.1159/000349966.
 14. Shah S, Sass D. Cardiac Hepatopathy: A Review of Liver Dysfunction in Heart Failure. *Liver Res Open J*. 2015;1(1):1-10. doi:10.17140/lroj-1-101.
 15. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность*. 2013;14(7):380-382.
 16. https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator
 17. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int*. 2012;Suppl.2(1):8-12. doi:10.1038/kisup.2012.7.
 18. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Abstract. *Kidney Int*. 2013;Suppl.3(1):4. doi:10.1038/kisup.2012.76.
 19. Клименко А.С., Виллевалде С.В., Кобалава Ж.Д. Клинические варианты острого почечного повреждения при декомпенсации хронической сердечной недостаточности: распространенность, тяжесть и исходы. *Клиническая нефрология*. 2013;5:19-26.
 20. Braunstein J, Anderson G, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, Wu A. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1226-1233. doi:10.1016/S0735-1097(03)00947-1.
 21. Mentz R, Felker G. Noncardiac Comorbidities and Acute Heart Failure Patients. *Heart Fail Clin*. 2013;9(3):359-vii. doi:10.1016/j.hfc.2013.04.003.
 22. van Deursen V, Damman K, van der Meer P, Wijkstra P, Luijckx G, van Beek A, van Veldhuisen D, Voors A. Co-morbidities in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2012;19(2):163-172. doi:10.1007/s10741-012-9370-7.
 23. van Deursen V, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L, Maggioni A, Voors A. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail*. 2013;16(1):103-111. doi:10.1002/ejhf.30.
 24. Testani J, Khera A, St. John Sutton M, Keane M, Wiegers S, Shannon R, Kirkpatrick J. Effect of Right Ventricular Function and Venous Congestion on Cardiorenal Interactions During the Treatment of Decompensated Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2010;105(4):511-516. doi:10.1016/j.amjcard.2009.10.020.
 25. Testani J, McCauley B, Chen J, Coca S, Cappola T, Kimmel S. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Improvement in Renal Function During the Treatment of Decompensated Heart Failure. *J Cardiac Fail*. 2011;17(12):993-1000. doi:10.1016/j.cardfail.2011.08.009.
 26. van Deursen V, Damman K, Hillege H, van Beek A, van Veldhuisen D, Voors A. Abnormal Liver Function in Relation to Hemodynamic Profile in Heart Failure Patients. *J Cardiac Fail*. 2010;16(1):84-90. doi:10.1016/j.cardfail.2009.08.002.
 27. Bayraktar U. Hepatic venous outflow obstruction: Three similar syndromes. *World J Gastroenterol*. 2007;13(13):1912. doi:10.3748/wjg.v13.i13.1912.
 28. Damman K, Navis G, Smilde T, Voors A, van der Bij W, van Veldhuisen D, Hillege H. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(9):872-878. doi:10.1016/j.ejheart.2007.05.010.
 29. Brisco M, McCauley B, Chen J, Parikh C, Testani J. Biochemical Evidence of Mild Hepatic Dysfunction Identifies Decompensated Heart Failure Patients With Reversible Renal Dysfunction. *J Cardiac Fail*. 2013;19(11):739-745. doi:10.1016/j.cardfail.2013.10.005.

Поступила 18.02.2016

Клиническое значение полиморфных маркеров генов *TNF*, *IL6* и *IL10* при хроническом гломерулонефрите

Е.С. КАМЫШОВА¹, М.Ю. ШВЕЦОВ^{1,2}, И.М. КУТЫРИНА¹, А.М. БУРДЕННЫЙ^{3,4}, А. ЧЖЭН², В.В. НОСИКОВ⁴, И.Н. БОБКОВА¹

¹ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им.и И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; ³ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН, Москва, Россия; ⁴ФГБНУ «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить ассоциацию полиморфных маркеров (ПМ) G(-238)A гена *TNF*, G(-174)C гена *IL6* и G(-1082)A гена *IL10* с клиническими особенностями хронического гломерулонефрита (ХГН) и ответом на иммуносупрессивную терапию (ИСТ).

Материалы и методы. У 102 больных ХГН проанализировали клинические синдромы на момент установления диагноза, морфологические варианты нефрита и ответ на ИСТ в зависимости от носительства исследуемых ПМ генов *TNF*, *IL6* и *IL10*.

Результаты. Ассоциации ПМ G(-238)A гена *TNF* с особенностями клинической картины ХГН не обнаружено. У носителей аллеля С ПМ G(-174)C гена *IL6* по сравнению с гомозиготами GG чаще отмечалось нарушение функции почек на момент установления диагноза ($p=0,014$). У носителей генотипа AA ПМ G(-1082)A гена *IL10* чаще обнаруживали АГ ($p=0,023$); кроме того у них наблюдалась тенденция к более частому сочетанию нефротического синдрома и АГ ($p=0,082$). При анализе распределения морфологических вариантов ХГН обнаружено, что пролиферативные варианты чаще выявляли у больных с генотипом GG (ген *TNF*) по сравнению с носителями аллеля А ($p=0,067$), а непролиферативные формы — у гомозигот GG (ген *IL6*) по сравнению с носителями аллеля С ($p=0,067$). При изучении ответа на ИСТ обнаружено, что полный ответ к 12-му месяцу лечения чаще наступал у носителей аллеля С гена *IL6* ($p=0,045$) и генотипа GG гена *IL10* ($p=0,030$).

Заключение. Обнаружена ассоциация ПМ G(-174)C гена *IL6* и G(-1082)A гена *IL10* с клиническими особенностями ХГН и ответом на ИСТ.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, полиморфный маркер, ген *TNF*, ген *IL6*, ген *IL10*.

Clinical value of *TNF*, *IL-6*, and *IL-10* gene polymorphic markers in chronic glomerulonephritis

E.S. KAMYSHOVA¹, M.YU. SHVETSOV^{1,2}, I.M. KUTYRINA¹, A.M. BURDENNYI^{3,4}, A. ZHENG², V.V. NOSIKOV⁴, I.N. BOBKOVA¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; ³Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia; ⁴N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Aim. To study the association of the polymorphic markers (PMs) G(-238)A of the *TNF* gene, G(-174)C of the *IL-6* gene, and G(-1082)A of the *IL-10* gene with the clinical characteristics of chronic glomerulonephritis (CGN) and a response to immunosuppressive therapy (IST).

Subjects and methods. Clinical syndromes at the time of diagnosis, the morphological types of nephritis, and a response to IST were analyzed in relation to the carriage of the examined PMs of the *TNF*, *IL-6*, and *IL-10* genes in 102 patients with CGN.

Results. No association was found between the PM G(-238)A of the *TNF* gene and the clinical features of CGN. The carriers of the C allele of the PM G(-174)C of the *IL-6* gene versus the homozygous individuals were observed to have more frequently kidney dysfunction at the time of diagnosis ($p=0.014$). Hypertension was more common in the carriers of the AA genotype of the PM G(-1082)A of the *IL-10* gene ($p=0.023$); moreover, they tended to have a more frequent concurrence of nephrotic syndrome and hypertension ($p=0.082$). Analysis of the distribution of the morphological types of CGN disclosed that the proliferative variants were more common in the patients with the GG genotype (the *TNF* gene) as compared to the A allele carriers ($p=0.067$); and the nonproliferative forms were in the individuals homozygous for GG (the *IL-6* gene) as compared to the C allele carriers ($p=0.067$). Examination of an IST response showed that a complete response at 12 months of treatment occurred more frequently in the carriers of the C allele of the *IL-6* gene ($p=0.045$) and in those of the GG genotypes of the *IL-10* gene ($p=0.030$).

Conclusion. There was an association of the PMs G(-174)C of the *IL-6* gene and G(-1082)A of the *IL-10* gene with the clinical features of CGN and a response to IST.

Keywords: chronic glomerulonephritis, polymorphic marker, *TNF* gene, *IL-6* gene, *IL-10* gene.

АГ — артериальная гипертония
ГН — гломерулонефрит
ГУ — гематурия
ДАД — диастолическое артериальное давление
ИЛ-10 — интерлейкин-10
ИЛ-6 — интерлейкин-6
ИСТ — иммуносупрессивная терапия
НС — нефротический синдром
п.н. — пар нуклеотидов

ПУ — протеинурия
ПЦР — полимеразная цепная реакция
САД — систолическое артериальное давление
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТПН — терминальная почечная недостаточность
ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз
ХБП — хроническая болезнь почек
ХГН — хронический гломерулонефрит

ЦФ — циклофосфан
 ЭУ — эритроцитурия
 IL13 — ген интерлейкина-13

IL1A — ген интерлейкина-1
 IL1R — ген антагониста рецептора интерлейкина-1

Неуклонный рост заболеваемости хронической болезнью почек (ХБП) и связанных с ней инвалидностью и смертностью представляет собой серьезную медико-социальную проблему во всем мире. В связи с этим по-прежнему актуален поиск новых факторов риска возникновения и прогрессирования почечной недостаточности. В структуре ХБП особое место занимает хронический гломерулонефрит (ХГН) как одна из причин терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН). Несмотря на то что в последние годы достигнут значительный прогресс в понимании механизмов возникновения и прогрессирования этого многофакторного заболевания, молекулярно-генетические основы, определяющие разнообразие его клинических проявлений, различия в исходах и эффективности терапии, окончательно не установлены. Их изучение имеет не только теоретическое, но и большое практическое значение, поскольку создает подходы для разработки персонализированной тактики лечения больных ХГН.

В последние годы особое внимание уделялось изучению роли воспалительного ответа, опосредуемого провоспалительными цитокинами и хемокинами, в поражении почек. В ряде исследований уточнены характеристики основных про- и противовоспалительных цитокинов и механизмы их действия, приводящие к формированию склероза клубочкового аппарата и интерстициальной ткани [1–8]. Это позволило рассматривать кодирующие их гены в качестве возможных генов-кандидатов, полиморфные маркеры которых могут быть ассоциированы с предрасположенностью к развитию и прогрессированию ХГН, определять особенности его клинического течения и ответ на терапию.

Опубликованы единичные работы, посвященные изучению ассоциаций полиморфных маркеров генов цитокинов с транскрипционной активностью и уровнем цитокинов, а также клиническими проявлениями заболеваний

почек, в том числе гломерулонефритов (ГН), эффективностью иммуносупрессивной терапии (ИСТ). Так, обнаружена ассоциация полиморфных маркеров С-889Т гена интерлейкина-1 (*IL1A*) и А-4257G гена интерлейкина-13 (*IL13*) с выраженностью протеинурии [9]. В другой работе генотип АА полиморфного маркера А-4257G гена *IL13* был ассоциирован с развитием нефротического синдрома с минимальными изменениями (НСМИ) у детей [10]. Получены данные о влиянии ряда полиморфных маркеров генов провоспалительных цитокинов интерлейкина-4 (*IL4*), интерлейкина-6 (*IL6*) и фактора некроза опухоли- α (*TNF*) на чувствительность к ИСТ при НСМИ у детей [11]. Для полиморфных маркеров С-592С гена интерлейкина-10 (*IL10*) и VNTR гена — антагониста рецептора интерлейкина-1 (*IL1R*) описана ассоциация с клиническими вариантами ХГН [12]. В то же время в ряде работ [13–15] подобные ассоциации отсутствовали, что объясняется, по-видимому, малым числом исследований, различием изучаемых популяций, в том числе неоднородностью групп по клиническим и морфологическим формам ХГН.

Цель работы состояла в изучении ассоциации полиморфных маркеров G(–238)A гена *TNF*, G(–174)C гена *IL6* и G(–1082)A *IL10* с клиническими особенностями ХГН и ответом на ИСТ.

Материалы и методы

Обследовали 102 больных ХГН (47 мужчин и 55 женщин), наблюдавшихся в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ №3 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Клинические особенности ХГН на момент постановки диагноза проанализировали у всех больных. У 38,8% больных протеинурия (ПУ) не превышала 1 г/сут, у 16,3% наблюдалась выраженная (более 1 г/сут) ПУ, но без нефротического синдрома (НС), у 44,9% имелся НС. Прогностически наиболее неблагоприятное сочетание НС и артериальной гипертензии (АГ) отмечалось у 21,1% обследованных больных. Гематурия (ГУ) на момент постановки диагноза наблюдалась у 61% больных ХГН. Синдром АГ (систолическое артериальное давление — САД \geq 140 и/или диастолическое артериальное давление — ДАД \geq 90 мм рт.ст.) отмечался у 30 (35,7%) больных, в том числе у 13 тяжелая АГ (АД $>$ 160/110 мм рт.ст.). Нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации — СКФ СКД-EP1 $<$ 60 мл/мин/1,73 м²) на момент установления диагноза ХГН наблюдалось у 19 пациентов, из них у 12 это расценивали как проявление активности нефрита.

На основании совокупности клинических данных на момент постановки диагноза ХГН выделены 4 степени активности ХГН. Минимальную активность ХГН констатировали при ПУ $<$ 1 г/сут, эритроцитурии (ЭУ) $<$ 30 в поле зрения, нормальном или стойко повышенном (выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории) уровне креатинина ($n=45$). Умеренной активности

Сведения об авторах:

Шаевцов Михаил Юрьевич — к.м.н., в.н.с. научно-исследовательский отд. нефрологии НИЦ ПМГМУ им. И.М. Сеченова, доц., каф. внутренних болезней, факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Кутырина Ирина Михайловна — д.м.н., проф. каф. нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Бурденный Алексей Михайлович — к.б.н., м.н.с. лаб. постгеномных молекулярно-генетических исследований Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля, с.н.с. лаб. патогеномики и транскриптомики НИИ общей патологии и патофизиологии

Чжэн Антай — аспирант каф. внутренних болезней, факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Носиков Валерий Вячеславович — д.б.н., проф., зав. лабораторией постгеномных молекулярно-генетических исследований Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля

Бобкова Ирина Николаевна — д.м.н., зав. научно-исследовательским отд. нефрологии НИЦ ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Контактная информация:

Камышова Елена Сергеевна — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отдела нефрологии НИЦ ПМГМУ им. И.М. Сеченова; 199991 Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 4; e-mail: kamyshova-es@yandex.ru

ГН соответствовала ПУ от 1 до 3 г/сут в сочетании с сохранной функцией почек. Высокую активность ГН диагностировали при ПУ ≥ 3 г/сут или наличии НС и сохранной функцией почек. Очень высокая степень активности характеризовалась наличием ПУ ≥ 3 г/сут, НС либо ПУ 1–3 г/сут и ЭУ ≥ 30 в поле зрения в сочетании с нарушением функции почек в рамках активности нефрита.

У 56 пациентов диагноз ХГН подтвержден морфологически. Мезангиопролиферативный ГН выявлен у 17 больных, мезангиокапиллярный — у 5, мембранозная нефропатия — у 11, минимальные изменения — у 10, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) — у 5, фибропластический гломерулонефрит — у 2, нефросклероз — у 5 больных и у 1 пациентки диагностирована С3-нефропатия. На момент проведения биопсии почки средний возраст больных составил $37,1 \pm 17,0$ года; длительность ХГН — $3,2 \pm 5,1$ года.

ИСТ проводилась у 62 больных с активными формами нефрита. Возраст начала ИСТ составил 35,3 (25,7; 52,7) года, длительность ХГН — 6,1 (1,3; 14,3) мес. Большинство пациентов получали стандартную ИСТ, которая включала прием преднизолона у 14 больных в виде монотерапии, у 32 в сочетании с пульс-терапией преднизолоном и циклофосфаном (ЦФ), у 7 в сочетании с приемом цитостатиков (ЦФ принимали 2 пациента, азатиоприн — 2 и препараты микофеноловой кислоты — 3), 9 пациентам назначали циклоспорин А.

Эффективность ИСТ оценивали к 12-му месяцу лечения после достижения полного ответа, которым у пациентов с НС считали купирование его со снижением ПУ до $<0,5$ г/сут (при полном восстановлении или сохранении функции почек), а у больных с активным ХГН без НС — снижение ПУ до $<0,5$ г/сут с полным восстановлением или сохранением функции почек. Частичным ответом считали уменьшение признаков НС или купирование НС с персистенцией ПУ $>0,5$ г/сут с улучшением или сохранением функции почек (для больных с НС) и снижение ПУ не менее чем на 50% с сохранением или восстановлением функции почек (для больных с активным ХГН без НС). Сохранение или нарастание выраженности НС и/или нарушения функции почек, персистенция ПУ $>0,5$ г/сут рассматривали как отсутствие ответа.

Данные об ответе на ИСТ получены у 35 больных: полный ответ к 12-му месяцу лечения достигнут у 31,4% пациентов, частичный — у 31,4% и ответ на ИСТ к 12-му месяцу отсутствовал у 37,1% больных.

Аллели полиморфных маркеров G(-238)A гена *TNF*, G(-174)C гена *IL6* и G(-1082)A гена *IL10* идентифицировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов.

Выделение геномной ДНК из венозной крови обследованных осуществляли методом фенол-хлороформной экстракции после инкубации образцов крови с протеиназой К в 0,1% растворе SDS. Термостабильная ДНК-полимераза Taq получена от фирмы «Диалат» (Москва, Россия), протеиназа К — от фирмы «Диа-М» (Москва, Россия). Фрагменты геномной ДНК, содержащие полиморфные участки генов-кандидатов, амплифицировали с помощью ПЦР на термоциклере ABI 7500 Fast.

Амплификацию полиморфного участка G(-238)A (rs361525) гена *TNF* проводили с помощью ПЦР в реальном времени на термоциклере CFX96 («BioRad», США) в 10 мкл реакционной смеси следующего состава: 70 мМ трис-НСl, pH 8,8, 16,6 мМ сульфат аммония, 0,01% твин-20, 2 мМ хлорид магния, 200 нМ каждого dNTP, 500 нМ праймеров (FJ, 5'-ССТАСАСАААТСАГТСА 3' и RJ, 5'-СААГСАТСААГГАТАССС-3'), 100 нМ зондов (FAM, FAM-5'-ctGcTcGgAtTccg-3'-ВНQ1 и VIC, VIC-5'-ctGcTcTgAtTccg-3'-ВНQ2) 1,5 ед. Taq ДНК-полимеразы, 50–100 нг геномной ДНК. Условия амплификации фрагмента ДНК: 95 °C/2 мин — 1-й цикл; 94 °C/10 с, 60 °C/60 с — 40 циклов. Размер продукта амплификации 90 пар нуклеотидов (п.н.). Анализ продуктов амплификации проводили методом детекции «по конечной точке» с помощью встроенных средств программного обеспечения версии BioRad CFX Manager 3.0.

Амплификацию полиморфного участка G(-174)C (rs1800795) гена *IL6* осуществляли с помощью ПЦР на основе аллельспеци-

фичной ПЦР с использованием 3 пар праймеров (F-внеш., GACTTCAGCTTTACTCTTTGTCAAGACA R-внеш., GCACACA CAGAAGGCACTTGAATAGA, R-внутр., GAATGAGCCTCAGACATCTCCAGTCCCTA) в 25 мкл реакционной смеси следующего состава: 70 мМ трис-НСl, pH 8,8, 16,6 мМ сульфат аммония, 0,01% твин-20, 2 мМ хлорид магния, 200 нМ каждого dNTP, 500 нМ праймеров. Условия амплификации фрагмента ДНК: 95 °C/2 мин — 1-й цикл; 92 °C/10 с, 62 °C/15, 72 °C/20 — 35 циклов. Размер продукта амплификации 326 и 205 и/или 176(С). Анализ продуктов амплификации проводили методом электрофоретического разделения.

Амплификацию полиморфного участка G(-1082)A (rs1800896) гена *IL10* выполняли с помощью ПЦР в реальном времени на термоциклере ABI 7500 Fast («Applied Biosystems», США) в 20 мкл реакционной смеси следующего состава: 70 мМ трис-НСl, pH 8,8, 16,6 мМ сульфат аммония, 0,01% твин-20, 2 мМ хлорид магния, 200 нМ каждого dNTP, 500 нМ праймеров (FJ, 5'-GGAAGAAGTTGAAATAACAAG-3' и RJ, 5'-CCAAGAC AACACTACTAAG-3'), 100 нМ зондов (FAM, FAM-5'-acttcCcc CtcCcaaa-3'-ВНQ1 и VIC, VIC-5'-acttcCccTtcCcaaa-3'-ВНQ2) 1,5 ед. Taq ДНК-полимеразы, 50–100 нг геномной ДНК. Условия амплификации фрагмента ДНК: 95 °C/2 мин — 1-й цикл; 94 °C/10 с, 60 °C/60 — 40 циклов. Размер продукта амплификации 126 п.н. Анализ продуктов амплификации проводили методом детекции «по конечной точке» с помощью встроенных средств программного обеспечения версии SDS 1.4.

При статистической обработке данных для протяженных переменных рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение ($\text{mean} \pm SD$) или медиану, 25-й и 75-й квартили — Me (25%; 75%) в зависимости от соответствия данных нормальному распределению. Достоверность различий оценивали с помощью критерия U Манна—Уитни. Для проверки статистической значимости различий частотных показателей использовали критерий χ^2 по Пирсону. Достоверными считали различия при $p < 0,05$; $0,05 \leq p < 0,1$ рассматривали как тенденцию к различию.

Результаты

Генотипы исследуемых полиморфных маркеров генов распределялись следующим образом: частота генотипа GG полиморфного маркера G(-238)A гена *TNF* составила 72,5%, генотипа GA — 24,5%, генотипа AA — 3%. Генотип GG полиморфного маркера G(-74)C гена *IL6* выявлен у 72,5% больных, генотип GC — у 10,8% и генотип CC — у 16,7%. Генотип GG полиморфного маркера G(-1082)A гена *IL10* идентифицирован в 9,8% случаев, генотип GA — в 50% и генотип AA — в 40,2%.

В связи с малым количеством гомозигот по минорным аллелям исследуемых генов дальнейший анализ проводили в следующих группах: для гена *TNF* в группах GG и A (объединявшей носителей генотипов GA и AA); для гена *IL6* в группах GG и C (включавшей больных с генотипами GC и CC); для гена *IL10* в группах G (в которую объединили гомозигот GG с гетерозиготами GA) и AA.

Ассоциации исследуемых полиморфных маркеров с возрастом начала ХГН не обнаружено. Соотношение мужчин и женщин в выделенных группах также было сопоставимым.

При изучении особенностей клинической картины на момент диагностики ХГН в зависимости от полиморфного маркера G(-238)A гена *TNF* достоверных различий между группами не обнаружено.

Выявлена тенденция к различиям активности ХГН в зависимости от генотипов полиморфного маркера G(-174)C гена *IL6*: в группе больных с генотипом GG частота развития активного ГН (выраженная ПУ/НС с сохранной функцией почек) выше, чем у носителей аллеля C (41,9 и

Характеристика больных ХГН на момент проведения биопсии почки в зависимости от аллелей и генотипов исследуемых полиморфных маркеров генов TNF, IL6 и IL10

Показатель	Ген TNF			Ген IL6			Ген IL10		
	генотип GG (n=40)	аллель А (n=14)	p	генотип GG (n=27)	аллель С (n=8)	p	аллель G (n=19)	генотип AA (n=16)	p
Возраст начала ИСТ, годы	33,6 (25,5; 52,1)	38,6 (24,9; 58,9)	Нд	35,9 (25,9; 52,2)	29,2 (25,3; 55,4)	Нд	29,7 (25,3; 55,1)	35,9 (25,9; 51,6)	Нд
Длительность ХГН до начала ИСТ, мес	7,3 (1,5; 19,5)	3,7 (0,8; 7,5)	Нд	7,0 (1,9; 15,2)	4,0 (0; 9,9)	Нд	7,5 (1,9; 20,9)	4,0 (1,2; 9,5)	Нд
Полный ответ на ИСТ к 12-му месяцу, %	29,2	36,4	Нд	22,2	62,5	0,045	47,4%	12,5%	0,030

Примечание. Нд — недостоверно.

25% соответственно; $p=0,088$), в то время как у носителей аллеля С чаще обнаруживали очень высокую активность ХГН (выраженная ПУ/НС с нарушением функции почек) по сравнению с группой GG (21,4 и 8,1% соответственно; $p=0,069$). Кроме того, в целом у носителей аллеля С гена *IL6* по сравнению с большими, гомозиготными по аллелю G, на момент постановки диагноза ХГН чаще отмечалось нарушение функции почек (в 35,7 и 13% случаев соответственно; $p=0,014$).

У носителей генотипа AA полиморфного маркера G(-1082)A гена *IL10* чаще обнаруживали АГ в дебюте ХГН (у 56,3% по сравнению с 32,2% носителей аллеля G; $p=0,023$). У них же наблюдалась тенденция к более частому сочетанию НС и АГ в начале заболевания (29,7% по сравнению с 15,5% у больных из группы *IL10G*; $p=0,082$).

В зависимости от результатов морфологического исследования биоптата почки пациентов объединили в 2 группы. В 1-ю группу включили больных с пролиферативными вариантами ХГН (22 с мезангиопролиферативным и мембранопротрофиеративным ГН), а во 2-ю группу — 26 пациентов с непролиферативными формами (мембранозной нефропатией, ФСГС, болезнью минимальных изменений); больных с нефросклерозом и фибропластическим ГН из этой части анализа исключили, поскольку на этой стадии определить первичную форму нефрита не представлялось возможным. Обнаружена тенденция к более высокой распространенности пролиферативных вариантов ХГН у больных с генотипом GG (ген *TNF*) по сравнению с носителями аллеля А (46,3 и 20% соответственно; $p=0,067$), тогда как у лиц с генотипом GG (ген *IL6*) несколько чаще наблюдались непролиферативные формы нефрита (53,7%) по сравнению с носителями аллеля С (26,7%; $p=0,067$).

При изучении ответа на ИСТ обнаружено, что у носителей аллеля С гена *IL6* и генотипа GG гена *IL10* частота достижения полного ответа к 12-му месяцу лечения достоверно выше (см. таблицу).

Обсуждение

Полиморфный маркер G(-238)A гена *TNF*, кодирующего фактор некроза опухоли- α , — мощный провоспалительный цитокин, продуцируемый активированными макрофагами, при заболеваниях почек практически не изу-

чен. Мы обнаружили только две работы, в которых обследуемые группы включали пациентов с ТПН в исходе различных первичных и вторичных нефропатий. В одной из этих работ ассоциация данного полиморфного маркера с предрасположенностью к почечной недостаточности и развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при ТПН отсутствовала [16], в то время как в другой носительство генотипа AA полиморфного маркера G(-238)A было ассоциировано с повышенным риском развития ТПН [17]. В нашем исследовании не обнаружена ассоциация данного полиморфного маркера с клиническими проявлениями ХГН. Однако выявлена тенденция к более высокой частоте выявления пролиферативных вариантов ХГН у больных с генотипом GG по сравнению с носителями аллеля А (46,3 и 20% соответственно; $p=0,067$). Вероятно, это может отражать более выраженное стимулирующее влияние TNF- α на пролиферацию мезангиальных клеток у носителей данного генотипа.

Ассоциация с поражением почек полиморфного маркера G(-174)C гена *IL6*, кодирующего другой медиатор воспаления — интерлейкин-6 (ИЛ-6), также изучена недостаточно. По данным одних исследований, с более высокими уровнями ИЛ-6 в крови ассоциировано носительство аллеля С [18], а по другим — аллеля G [19]. В нескольких работах носительство аллеля С ассоциировано с худшим прогнозом (например, более низкой выживаемостью почечного трансплантата [20]) и предрасположенностью к развитию ССЗ [21,22], в том числе при заболеваниях почек. Так, у пациентов, получающих диализную терапию, носительство аллеля С ассоциировано с высоким АД, гипертрофией левого желудочка и снижением функционального статуса [23]. По нашим данным, «неблагоприятным» оказалось носительство аллеля С, которое ассоциировано с более частым нарушением функции почек в дебюте ХГН. Однако при изучении ответа на ИСТ, оказалось, что у носителей аллеля С частота достижения ремиссии к 12-му месяцу терапии выше, чем у гомозигот GG. Этот результат отчасти согласуется с результатами исследования S. Agrawal и соавт. [11], которые обнаружили более высокую распространенность генотипа GG у детей со стероидрезистентным НС, что свидетельствовало об ассоциации между данным полиморфным маркером и ответом на стероиды. Поскольку мы не исследовали корреляции между носительством различных генотипов исследуе-

мого полиморфного маркера и уровнем ИЛ-6 в крови, механизмы, лежащие в основе выявленных ассоциаций, нуждаются в уточнении.

Активно изучаются ассоциации полиморфных маркеров гена *IL10*, кодирующего основной противовоспалительный цитокин — интерлейкин-10 (ИЛ-10), который угнетает секрецию Th1-клетками ИЛ-1, α -ФНО, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12 [24–26] и снижает активность макрофагов. Ген *IL10*, кодирующий синтез ИЛ-10, состоит из 5 экзонов и содержит 3 однонуклеотидных полиморфизма: С(–592)А, С(–819)Т и G(–1082)А [27, 28]. Из них наиболее исследован полиморфизм G(–1082)А; обнаружено, что носительство генотипа АА ассоциировано с низким уровнем ИЛ-10 и повышенной смертностью, связанной с ССЗ, у больных с ТПН [28, 29]. Полученные нами результаты свидетельствуют об ассоциации генотипа АА с АГ на момент диагностики ХГН, а также о тенденции к более частому сочетанию НС и АГ в начале заболевания. Кроме того, мы обнаружили ассоциацию между данным полиморфным маркером и эффективностью ИСТ: пациенты с генотипом АА гена *IL10* хуже отвечали на ИСТ по сравнению с носителями аллеля G (положительный ответ наблюдался в 12,5 и 47,4% случаев соответственно; $p=0,029$). В мировой литературе связь данного полиморфного маркера с ответом на ИСТ при первичном ГН не отражена. В работе Т.Н. Красновой и соавт. [30], оценивавших взаи-

мосвязь данного полиморфного маркера с течением волчаночного нефрита, носительство аллеля А оказалось связано с лучшим ответом на лечение. Таким образом, выявленная нами ассоциация между полиморфным маркером G(–1082)А гена *IL10* и эффективностью ИСТ нуждается в уточнении в последующих исследованиях, равно как и механизмы влияния ИЛ-10 на клинические особенности ХГН.

Заключение

На основании полученных результатов можно сделать вывод об ассоциации полиморфных маркеров G(–238)А гена *TNF*, G(–174)С гена *IL6* и G(–1082)А гена *IL10* с клиническими и морфологическими особенностями ХГН, а также ответом на ИСТ. Однако необходимы дальнейшие исследования в более крупных выборках, в том числе с использованием подходов, позволяющих уточнить совокупный вклад данных (и других) генов в развитие заболевания, персонифицировать прогноз и терапевтическую тактику.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант №14-04-01819).

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вашурина Т.В., Сергеева Т.В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита. *Нефрология и диализ*. 2002;3:171-181.
2. Богомазов С.Ю., Гладских О.П., Иванов А.А. и др. Цитокины и внеклеточный матрикс при экспериментальных гломерулопатиях. *Архив патологии*. 1997;59(6):45-50.
3. Chen A, Chen W, Sheu L, Lin C. Pathogenesis of IgA nephropathy: In vitro activation of human mesangial cells by IgA immune complex leads to cytokine secretion. *J Pathol*. 1994;173(2):119-126. doi:10.1002/path.1711730208.
4. Liang Y, Zhang J, Zhou Y, Xing G, Zhao G, Liu Z. Proliferation and Cytokine Production of Human Mesangial Cells Stimulated by Secretory IgA Isolated from Patients with IgA Nephropathy. *Cel Physiol Biochem*. 2015;36(5):1793-1808. doi:10.1159/000430151.
5. Couser W. Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(90001):10-15. doi:10.1093/ndt/13.suppl_1.10.
6. Waldherr R, Noronha I, Niemir Z, Krnšiger C, Stein H, Stumm G. Expression of cytokines and growth factors in human glomerulonephritides. *Pediatr Nephrol*. 1993;7(4):471-478. doi:10.1007/bf00857578.
7. Ifuku M, Miyake K, Watanebe M et al. Various Roles of Th Cytokine mRNA Expression in Different Forms of Glomerulonephritis. *Am J Nephrol*. 2013;38(2):115-123. doi:10.1159/000353102.
8. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Непринцева Н.В. и др. Молекулярные маркеры повреждения подоцитов: значение для оценки течения и прогноза хронического гломерулонефрита. *Терапевтический архив*. 2015;6:34-39.
9. Чурносов М.И., Калмыкова Е.В., Некипелова Е.В., Рудых Н.А., Аристова И.К., Должников А.А. Аллельные варианты генов интерлейкинов при хроническом гломерулонефрите. *Цитокины и воспаление*. 2010;9(2):37-41.
10. Петросян Э.К., Цыгин А.Н., Шестаков А.Е., Носиков В.В. Роль генетического полиморфизма интерлейкинов 4 и 13 в развитии нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей и подростков. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2006; 5: 7-10.
11. Agrawal S, Tripathi G, Jafar T et al. Does cytokine gene polymorphism affect steroid responses in idiopathic nephrotic syndrome? *Indian J Med Sci*. 2008;62(10):383. doi:10.4103/0019-5359.44017.
12. Калмыкова Е.В., Полякова И.С., Прошаев К.И. и др. Изучение взаимосвязей молекулярно-генетических маркеров интерлейкинов с клиническим течением хронического гломерулонефрита. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2009;4:619-620.
13. Parry R, Gillespie K, Parnham A, Clark A, Mathieson P. Interleukin-4 and interleukin-4 receptor polymorphisms in minimal change nephropathy. *Clin Sci*. 1999;96(6):665-668. doi:10.1042/cs0960665.
14. Vázquez-Huerta DI, Alvarez-Rodríguez BA, Topete-Reyes JF et al. Tumor necrosis factor alpha -238 G/A and -308 G/A polymorphisms and soluble TNF- α levels in chronic kidney disease: correlation with clinical variables. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(8):2111-2119.
15. Amoli MM, Martin J, Miranda-Fillooy JA et al. Lack of association between interleukin-6 promoter polymorphism at position -174 and Henoch-Schönlein purpura. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(1 Suppl 44):S6-9.

16. Buraczynska M, Mierzicki P, Buraczynska K, Dragan M, Ksiazek A. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism correlates with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Mol Diag Ther.* 2007;11(4):257-263. doi:10.1007/bf03256247.
17. Ranganath P, Tripathi G, Sharma R, Sankhwar S, Agrawal S. Role of non-HLA genetic variants in end-stage renal disease. *Tissue Antigens.* 2009;74(2):147-155. doi:10.1111/j.1399-0039.2009.01276.x.
18. Brull D, Montgomery H, Sanders J et al. Interleukin-6 Gene -174G>C and -572G>C Promoter Polymorphisms Are Strong Predictors of Plasma Interleukin-6 Levels After Coronary Artery Bypass Surgery. *Arterioscler, Thrombos, Vasc Biol.* 2001;21(9):1458-1463. doi:10.1161/hq0901.094280.
19. Семенова Н.А., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. и др. Роль полиморфизма гена IL6 -174C/G в развитии хронической HCV-инфекции. *Бюллетень сибирской медицины.* 2010;5:93-97.
20. Muller-Steinhardt M, Hartel C, Muller B, Kirchner H, Fricke L. The interleukin-6 -174 promoter polymorphism is associated with long-term kidney allograft survival. *Kidney Int.* 2002; 62(5):1824-1827. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00609.x.
21. Chiappelli M, Tampieri C, Tumini E et al. Interleukin-6 gene polymorphism is an age-dependent risk factor for myocardial infarction in men. *Int J Immunogenet.* 2005;32(6):349-353. doi:10.1111/j.1744-313x.2005.00537.x.
22. Sie M. Interleukin 6 -174 G/C Promoter Polymorphism and Risk of Coronary Heart Disease: Results from the Rotterdam Study and a Meta-Analysis. *Arterioscler, Thrombos, Vasc Biol.* 2006;26(1):212-217. doi:10.1161/01.atv.0000194099.65024.17.
23. Losito A, Kalidas K, Santoni S, Jeffery S. Association of interleukin-6 -174G/C promoter polymorphism with hypertension and left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Kidney Int.* 2003;64(2):616-622. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00119.x.
24. Del Prete G, De Carli M, Almerigogna F et al. Human IL-10 is produced by both Type 1 Helper (Th1) and Type 2 Helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and Cytokine Production. *J Immunol.* 1993;150:353-360.
25. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR et al. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol.* 1991;147:3815-3822.
26. Moore KW, O'Garra A, de Waal Malefyt R et al. Interleukin-10. *Annu Rev Immunol.* 1993;1:165-190.
27. Turner D, Williams D, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott P, Hutchinson I. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogen.* 1997;24(1):1-8. doi:10.1111/j.1365-2370.1997.tb00001.x.
28. Eskdale J, Gallagher G, Verweij C, Keijsers V, Westendorp R, Huizinga T. Interleukin 10 secretion in relation to human IL-10 locus haplotypes. *Proc Natl Acad Sci.* 1998;95(16):9465-9470. doi:10.1073/pnas.95.16.9465.
29. Girmdt M, Ulrich C, Kaul H, Sester U, Sester M, Kohler H. Uremia-associated immune defect: the IL-10-CRP axis. *Kidney Int.* 2003;63:S76-S79. doi:10.1046/j.1523-1755.63.s84.14.x.
30. Краснова Т.Н., Самоходская Л.М., Иваницкий Л.В., Корогодина А.Д., Борисов Е.Н., Никифорова Н.В., Новиков П.И., Камалов А.А., Мухин Н.А. Влияние полиморфизмов генов интерлейкина-10 и интерлейкина-28 на развитие и течение волчаночного нефрита. *Терапевтический архив.* 2015;87(6):40-44.

Поступила 25.02.2016

Значение определения экскреции с мочой молекулы повреждения почек (KIM-1) в оценке активности и прогноза течения хронического гломерулонефрита

М.Ю. БРОВКО, А.А. ПУЛИН, Т.Ю. КУСТОВА, В.И. ШОЛОМОВА, О.А. ЛОШКАРЕВА, М.В. ТАРАНОВА, Л.В. КОЗЛОВСКАЯ

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить экскрецию молекулы повреждения почек 1-го типа (KIM-1) с мочой в группах больных хроническим гломерулонефритом (ХГН), различающихся по степени клинической активности, определить возможность использования концентрации KIM-1 в моче как критерия прогноза течения ХГН.

Материалы и методы. Обследовали 47 больных ХГН: в 1-ю группу вошли 10 больных с нефротическим синдромом (НС) и сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), во 2-ю группу — 16 больных с НС и нормальной СКФ, в 3-ю группу — 10 пациентов с частичной ремиссией НС, в 4-ю группу включены 11 пациентов ХГН, с гематурией и умеренной протеинурией при нормальной СКФ. Контроль составили 9 здоровых лиц. В обследованных группах определяли экскрецию с мочой KIM-1 методом непрямого иммуноферментного анализа.

Результаты. У больных ХГН экскреция молекулы KIM-1 с мочой выше, чем у здоровых людей ($p < 0,0001$), при этом у пациентов с протеинурическими формами уровень экскреции KIM-1 в среднем статистически значимо выше, чем у больных ХГН с ГУ ($p = 0,01$). Самые высокие уровни получены в 1-й группе, больные 2-й группы занимали промежуточное положение по уровню экскреции KIM-1, а различия между 3-й и 4-й группами оказались статистически незначимыми. Наименьшие уровни отмечены у больных 4-й группы и в контроле, различия между группами статистически незначимы. У больных ХГН установлена корреляция уровня экскреции KIM-1 со всеми показателями тяжести НС. Оценено значение определения KIM-1 как фактора риска персистенции/рефрактерности НС. По результатам построения ROC-кривой уровень KIM-1 больше 2,34 нг/мл с высокой чувствительностью и специфичностью позволил прогнозировать персистенцию НС у больных ХГН.

Заключение. Уровень экскреции молекулы KIM-1 с мочой может быть использован для оценки активности ХГН с НС и эффективности лечения. Результаты исследования обосновывают поиск путей фармакологической блокады выработки KIM-1 в почке для оптимизации методов патогенетического воздействия на прогрессирование ХГН.

Ключевые слова: молекула повреждения почек 1-го типа, хронический гломерулонефрит, нефротический синдром.

Significance of the determination of urinary excretion of kidney injury molecule-1 (KIM-1) in the assessment of the activity and prognosis of chronic glomerulonephritis

M.YU. BROVKO, A.A. PULIN, T.YU. KUSTOVA, V.I. SHOLOMOVA, O.A. LOSHKAREVA, M.V. TARANOVA, L.V. KOZLOVSKAYA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To estimate the urinary excretion of KIM-1 in groups of patients with varying clinical activity of chronic glomerulonephritis (CGN) and to determine the possibility of using the urinary KIM-1 concentration as a criterion for predicting the course of CGN.

Subjects and methods. A total of 47 patients with CGN were examined. Group 1 included 10 patients with nephrotic syndrome (NS) and decreased glomerular filtration rate (GFR); Group 2 consisted of 16 patients with NS and normal GFR; Group 3 comprised 10 patients with partial remission of NS; Group 4 included 11 patients with CGN, hematuria, moderate proteinuria, and normal GFR. A control group consisted of 9 healthy individuals. In the examined groups, urinary KIM-1 concentrations were estimated using an indirect immunoassay.

Results. The urinary KIM-1 excretion in the patients with CGN was higher than that in the healthy individuals ($p < 0.0001$), at the same time, in the average the KIM-1 excretion was statistically significantly higher in the patients with proteinuria than in those with hematuria ($p = 0.01$). The highest levels were registered in Group 1; Group 2 was intermediate in the level of KIM-1 excretion and the difference between Groups 3 and 4 proved to be statistically insignificant. The lowest levels were noted in Group 4 and in the controls; the differences between the groups were statistically insignificant. In the patients with CGN, the level of KIM-1 excretion was established to correlate with all indicators of NS severity. The value of the determination of KIM-1 as a risk factor of persistent/refractory NS was estimated. The results of constructing the ROC-curve indicate that KIM-1 levels higher than 2.34 ng/ml could predict NS persistence in CGN patients with a high sensitivity and specificity.

Conclusion. Urinary KIM-1 levels may be used to estimate the activity of CGN with NS and to evaluate the efficiency of treatment. The results of the study substantiate the search for ways of pharmacological blockade of KIM-1 production in the kidney in order to optimize the methods that impact on the pathogenesis of CGN progression.

Keywords: kidney injury molecule-1, chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome.

АГ — артериальная гипертония
ГУ — гематурия
ДАД — диастолическое артериальное давление

НС — нефротический синдром
ОПП — острое повреждение почек
ПУ — протеинурия

САД — систолическое артериальное давление
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПУ — суточная протеинурия
СРБ — С-реактивный белок

ТИФ — тубулоинтерстициальный фиброз
ХБП — хроническая болезнь почек
ХГН — хронический гломерулонефрит
КИМ-1 — молекула повреждения почек 1-го типа

Проблема активности/прогрессирования хронического гломерулонефрита (ХГН) остается одной из актуальных задач современной нефрологии. Наряду с традиционно используемыми клиническими показателями активности ХГН, среди которых по-прежнему одно из ведущих мест отводят нефротическому синдрому — НС (Н.А. Мухин и соавт., 2009; L. Raij и соавт., 1995), интенсивно ведутся поиски новых высокоспецифичных биомаркеров, появление которых в сыворотке крови и моче больных отражает лежащие в основе активности ХГН локально-почечные иммуновоспалительные механизмы.

В последние годы уже не вызывает сомнения, что клетки почечного канальцевого эпителия выполняют не только их основную функцию реабсорбции натрия и воды, но и участвуют в формировании воспалительного ответа при повреждении почки и через сеть цитокиновых реакций — в развитии тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ). К настоящему времени появилась возможность исследовать многие субстанции, синтезируемые канальцевыми эпителиоцитами, в частности молекулу повреждения почек 1-го типа — КИМ-1.

КИМ-1 — трансмембранный структурный гликопротеин эпителиальных клеток проксимальных канальцев почек, относящийся к суперсемейству иммуноглобулинов, в большом количестве начинает экспрессироваться пролиферирующим эпителием проксимальных почечных канальцев после острого ишемического или токсического повреждения, что подтверждается результатами иммуногистохимических исследований ткани почек крыс и человека [1]. Разработка чувствительных лабораторных методов определения концентрации КИМ-1 в моче открыла путь для широкого исследования этого биомаркера при остром повреждении почек (ОПП) разной этиологии [2], при этом выявлена прямая корреляция между тканевой экспрессией КИМ-1 в почке и его концентрацией в моче [3]. Показано, что уровень экскреции КИМ-1 с мочой может быть использован для оценки прогноза почечной выживаемости после ОПП [4].

Сведения об авторах:

Пулин Андрей Алексеевич — к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии, зав. лаб. клеточных технологий Центра биомедицинских технологий ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой»

Кустова Татьяна Юрьевна — асп. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

Шоломова Виктория Игоревна — асс. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

Лошкарева Ольга Александровна — асп. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

Таранова Марина Владимировна — к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

Козловская Лидия Владимировна — д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

Недавние исследования [1, 4] подтвердили значение этой молекулы не только как маркера селективного повреждения проксимального отдела почечных канальцев, но и как фактора, играющего активную патогенетическую роль в этом повреждении. В частности, показано участие КИМ-1 в удалении погибших апоптотических клеток эпителием проксимальных почечных канальцев, подобно интерстициальным макрофагам, распознающим фосфатидилсерин на поверхности подвергшихся апоптозу клеток. Так, установлено, что выжившие после ОПП эпителиальные клетки фагоцитируют образовавшийся в процессе апоптоза клеточный детрит пропорционально величине экспрессии КИМ-1 в канальцах [5]. Кроме того, подтверждены ранее полученные данные о том, что КИМ-1 сам является рецептором для фосфатидилсерина, стимулируя фагоцитоз. На этом основании сделан вывод о ведущей роли КИМ-1 в регулировании процессов удаления поврежденных клеток с поверхности базальной мембраны почечного эпителия при ОПП.

Исследования экспрессии КИМ-1 проводились не только при ОПП, но и при хронической болезни почек (ХБП) [5–9], причем максимальная экспрессия КИМ-1 отмечена в участках фиброза и воспаления паренхимы почек [1].

В исследовании [10] с использованием специально выведенной линии мышей, у которых экспрессия КИМ-1 стойко повышена с рождения в отсутствие ишемических и токсических повреждающих факторов, предпринята попытка оценить роль длительной гиперпродукции КИМ-1 при ХБП. Результатом постоянной гиперпродукции молекулы КИМ-1 стало развитие хронического воспаления с исходом в ТИФ, что сопровождалось повышенной выработкой моноцитарного хемотаксического пептида 1-го типа (MCP-1). Кроме того, с учетом данных о роли КИМ-1 в выработке провоспалительных цитокинов в ходе этого исследования оценена экспрессия в тканях почки интерлейкина-6 (IL-6) и трансформирующий β -фактор роста (TGF- β) и выявлено значительно более высокое содержание этих цитокинов в тубулоинтерстициальной ткани по сравнению с контролем. При этом тканевая экспрессия TGF- β , являющегося ключевым фактором фиброгенеза в почке, тесно коррелировала с уровнем MCP-1 в интерстициальной ткани почки [11]. Таким образом, в результате этих работ установлена связь между хронической гиперпродукцией КИМ-1 клетками эпителия почечных канальцев и интерстициальным воспалением, завершающимся фиброзом. Предполагают, что путем сложных паракрин-

Контактная информация:

Бровко Михаил Юрьевич — асп. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии, врач Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева; 119021 Москва, ул. Росолимо, 11, стр. 5; e-mail: michail.brovko@gmail.com

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика 47 больных ХГН

Показатели	Группа				
	1-я (НС со сниженной функцией почек; n=10)	2-я (НС с нормальной функцией почек; n=16)	3-я (частичная ремиссия НС с нормальной функцией почек; n=10)	4-я (ГУ с нормальной функцией почек; n=11)	контрольная (здоровые лица; n=9)
СПУ, г/сут	8,74±3,03	8,4±4,93	2,08±0,86	0,79±0,99	0
Эритроциты в анализе мочи по Нечипоренко, тыс./мл	2000—15 000	500—5000	500—8000	8000—200 000	500—1000
Альбумин сыворотки, г/л	24,17±3,95	24,81±4,88	38,89±4,26	41,34±3,86	44,31±3,12
Триглицериды сыворотки, мг/л	4,47±1,99	3,80±2,02	3,79±2,21	2,03±1,43	1,53±1,01
Креатинин сыворотки, мг/дл	1,75±0,45	0,67±0,12	0,99±0,39	0,92±0,18	0,99±0,14
СКФ по формуле MDRD, мл/мин	45,5±14,04	109±27,6	107,4±28,4	104,7±17,8	110,2±16,1
САД, мм рт.ст.	149,4±7	133,7±5	115,6±4	130,2±5	122,8±8
ДАД, мм рт.ст.	108,6±7	85,5±4	74,5±6	82,5±6	80,3±7

Примечание. СПУ — суточная протеинурия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

ных межклеточных взаимодействий трансформированные в миофибробласты канальцевые эпителиоциты мигрируют в интерстициальную ткань почки, где участвуют в каскаде клеточно-воспалительных реакций, приводящих к дальнейшему повреждению тубулоинтерстициального аппарата почки и потере его функции [10].

Если ранняя экспрессия молекулы KIM-1 может рассматриваться как адаптивный механизм, позволяющий восстановить функцию канальцев путем удаления погибших клеток, то продолженная гиперпродукция KIM-1 является неотъемлемым звеном хронического воспаления и фиброза в тубулоинтерстициальной ткани.

С учетом установленной в эксперименте роли KIM-1 в сложных механизмах интерстициального воспаления и фиброгенеза в почке, представляет интерес ее изучение в клинических условиях при ХГН.

Цель исследования — оценка уровня экскреции с мочой KIM-1 в группах больных ХГН, различающихся по степени клинической активности, а также возможности использования KIM-1 как критерия прогноза течения ХГН.

Материалы и методы

Обследовали 47 больных ХГН: 19 (40%) женщин и 28 (60%) мужчин в возрасте от 17 до 62 лет (в среднем 38,1±13,96 года), наблюдавшихся в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, УКБ №3, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России с 2011 по 2013 г. Критериями исключения из исследования служили признаки активной мочевой инфекции, сопутствующий сахарный диабет, тяжелая артериальная гипертензия (АГ), ожирение (индекс массы тела >30 кг/м²), вирусные гепатиты, системные заболевания.

Клиническое обследование больных проводили по принятому в нефрологическом отделении плану. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивали по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга—Тареева) и расчетной формуле MDRD. Ультразвуковое исследование почек с оценкой размеров и толщины паренхимы, а также другие инструментальные исследования проводили на базе Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева. Биопсийный материал почки изучен проф. В.А. Варшавским на кафедре патологической анатомии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Среди 47 обследованных больных ХГН диагноз подтвержден морфологически у 27: у 10 выявлен мембранозный гломеруло-

нефрит, у 7 — фокально-сегментарный гломерулосклероз, у 2 — мезангиокапиллярный гломерулонефрит, у 6 — мезангиопролиферативный гломерулонефрит, у 2 — нефрит с минимальными изменениями (по классификации В.В. Серова, 1980).

Результаты исследования биомаркеров оценивали в 4 группах больных ХГН, различающихся по клинической картине и степени активности заболевания, но сопоставимых между собой и группой контроля по полу и возрасту (табл. 1).

В 1-ю группу вошли 10 больных высокоактивным ХГН с НС, имеющих отечный синдром различной степени выраженности и локализации, протеинурию (ПУ), достигающую в отдельных случаях 12—13 г/сут (в среднем 8,74±3,03 г/сут), гипоальбуминемию, гипертриглицеридемию, умеренную эритроцитурию. Кроме того, наряду с активным НС критерием включения в 1-ю группу явилось снижение функции почек. У всех больных уровень креатинина в сыворотке составлял в среднем 1,75±1,45 мг/дл (от 1,3 до 2,44 мг/дл). Почечная недостаточность не была проявлением ХПН (сморщенная почка), а в сочетании с НС, повышенным уровнем острофазовых показателей (скорость оседания эритроцитов — СОЭ, С-реактивный белок — СРБ, фибриноген) расценивалась нами как признак высокой активности ХГН, имея у ряда больных переходящий характер. У больных 1-й группы наблюдалась АГ — САД 149,4±7 мм рт.ст. (от 135 до 160 мм рт.ст.), ДАД 108,6±7 мм рт.ст. (от 100 до 115 мм рт.ст.).

Во 2-ю группу включили 16 больных с НС и нормальной функцией почек: СПУ составляла 8,4±4,93 г/сут, эритроцитурия по методу Нечипоренко не превышала 5000 в 1 мл. Наблюдалась гипоальбуминемия, гипертриглицеридемия, при нормальном уровне креатинина в сыворотке крови (0,67±0,12 мг/дл). У пациентов 2-й группы САД составил 133,7±5 мм рт.ст. (от 120 до 150 мм рт.ст.), ДАД 85,5±4 мм рт.ст. (от 75 до 95 мм рт.ст.).

В 3-ю группу объединили 10 пациентов с частичной ремиссией НС: к моменту исследования отсутствовали отеки, сохранялась ПУ субнефротического уровня (2,08±0,86 г/сут), число эритроцитов в анализе мочи по Нечипоренко не превышало 8000 в 1 мл. Концентрация в сыворотке крови альбумина и креатинина находилась в пределах нормы. Отсутствовала АГ (САД 115,6±4 мм рт.ст., ДАД 74,5±6 мм рт.ст.).

В 4-ю группу включены 11 пациентов ХГН, клинически характеризующегося гематурией — ГУ (количество эритроцитов 80 000±25 000 в 1 мл мочи по Нечипоренко), умеренной ПУ, при нормальной концентрации в сыворотке альбумина и креатинина. У пациентов 4-й группы САД составляло 130,2±5 (от 117 до 145) мм рт.ст., ДАД — 82,5±6 (от 70 до 90) мм рт.ст.

Длительность нефрита во всех группах была сопоставимой — в среднем 1—1,5 года.

Контрольная группа состояла из 9 здоровых лиц, 3 мужчин и 6 женщин от 22 до 62 лет (средний возраст 45,9±14,49 года).

Как один из критериев активности воспаления оценен уровень в сыворотке крови острофазового белка фибриногена, кото-

Таблица 2. Уровень цистатина С в сыворотке крови 47 больных ХГН

Показатель	Группа				
	1-я (НС со сниженной функцией почек; n=10)	2-я (НС с нормальной функцией почек; n=16)	3-я (частичная ремиссия НС с нормальной функцией почек; n=10)	4-я (ГУ с нормальной функцией почек; n=11)	контрольная (здоровые лица; n=9)
Креатинин сыворотки, мг/дл	1,75±0,45	0,67±0,12	0,99±0,39	0,92±0,18	0,81±0,14
СКФ по формуле MDRD, мл/мин	45,5±14,04	109±27,6	107,4±28,4	104,7±17,8	115±13,7
Цистатин С, нг/мл	2412±549	1453±387	1606±286	1590±762	1182±179

Таблица 3. Уровень экскреции КИМ-1 с мочой у 47 больных с различными клиническими формами ХГН

Группа	КИМ-1, нг/мл*	p
1-я (НС, с нарушением функции почек; n=10)	9,52 (3,45; 10,1)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,05$ $p_{1-к} < 0,05$
2-я (НС, без нарушения функции почек; n=16)	2,29 (1,54; 7,24)	$p_{2-3} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{2-к} < 0,05$
3-я (частичная ремиссия НС; n=10)	2,06 (1,51; 3,21)	$p_{3-4} > 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$
4-я (ГУ с нормальной функцией почек; n=11)	0,96 (0,5; 2,37)	$p_{4-к} > 0,05$
Контрольная (n=9)	0,35 (0,24; 1,59)	$p_{1-к} < 0,05$ $p_{2-к} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$ $p_{4-к} > 0,05$

Примечание. Данные представлены в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль).

рый был повышен во всех группах больных, в том числе с ведущим симптомом ГУ. Наиболее высокий в нашем наблюдении уровень фибриногена выявлен у больных с НС (1-я и 2-я группы): соответственно $6,79 \pm 2,21$ и $5,82 \pm 1,68$ г/л, что статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем у больных 3-й и 4-й групп (соответственно $3,86 \pm 1,63$ и $4,68 \pm 1,44$ г/л) и в контроле ($2,71 \pm 0,78$ г/л).

В качестве дополнительного параметра, оценивающего фильтрационную функцию почек, использован уровень цистатина С в сыворотке. Выявлены сопоставимое с уровнем в сыворотке креатинина распределение этого показателя у больных ХГН и нормальный уровень обоих показателей в контрольной группе (табл. 2).

У 30 больных, поступивших по поводу обострения ХГН, обследование и взятие образцов крови и мочи для исследования биомаркеров проводили до начала активной иммуносупрессивной терапии и лечения диуретиками, у некоторых из них также повторно на разных сроках проведения этой терапии. У отдельных больных, обычно имеющих неполную ремиссию НС, биомаркеры исследовали на фоне ранее начатой иммуносупрессивной терапии. В лечении использовали современные стандартные схемы, включавшие преднизолон внутрь или внутривенно и/или циклофосфан внутривенно, а также циклоспорин А и менее часто препараты микофеноловой кислоты.

У всех пациентов с ХГН и у здоровых лиц исследовали уровень экскреции с мочой КИМ-1. С этой целью 10–20 мл утренней мочи собирали в сухие пластиковые пробирки, центрифугировали для удаления клеток мочевого осадка и замораживали до накопления необходимого количества проб при температуре -70°C . Исследование проводили методом непрямого иммуноферментного анализа (ELISA). Для определения КИМ-1 в моче использовали систему Human TIM-1 Immunoassay («R&D Systems Inc», США; Кат. №DKM100, лот №305381). Результаты оценивали по интенсивности окрашивания исследуемых образцов мочи при длине волны 450 нм. Уровень КИМ-1 рассчитывали путем постро-

ения калибровочной логарифмической кривой с помощью программы Statistica 6.0.

Статистический анализ полученных данных проведен с применением пакета прикладных программ Excel, Statistica 6,0 и SPSS 11.5. Рассчитывали средние показатели и стандартное отклонение. На основании критериев Шапиро—Вилка и χ^2 Пирсона оценено нормальное распределение исследуемых показателей. При сравнении параметров, имевших ненормальное распределение, использовали критерий Манна—Уитни или критерий Крускала—Уоллиса. Критический уровень значимости для всех статистических данных принимали равным 0,05. При анализе результатов исследования биоматериалов определяли медиану, разброс величин по отношению к медиане по показателю межквартирного размаха (25-й и 75-й процентиля). Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена. Прогностическое значение концентрации молекулы КИМ-1 оценивали при помощи построения ROC- кривой.

Результаты

Уровень КИМ-1 в моче больных у больных ХГН в среднем был значительно выше, чем у здоровых людей, — $2,37$ (1,54; 7,32) и $0,35$ (0,245–1,545) нг/л соответственно ($p < 0,0001$) (рис. 1).

У больных с преимущественно протеинурическими формами (1-я и 2-я группы) уровень экскреции КИМ-1 был статистически значимо выше, чем у больных ХГН с ГУ (4-я группа), соответственно $3,085$ (1,855; 8,52) и $0,96$ (0,518; 2,362) нг/мл ($p = 0,01$) (табл. 3).

Самые высокие значения получены нами в группе больных с НС и дисфункцией почек — $9,52$ (3,45; 10,10) нг/мл. Статистически значимо меньшие значения в на-

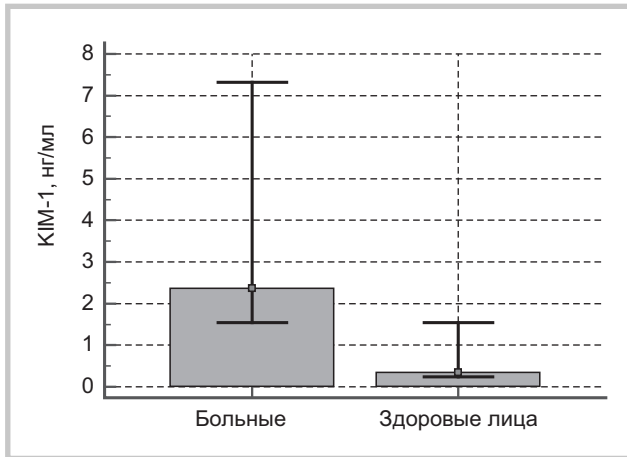


Рис. 1. Уровень КИМ-1 в сыворотке крови у больных ХГН и здоровых людей (контроль).

шем наблюдении отмечены у больных с ГУ (4-я группа) — 0,96 (0,5; 2,37) нг/мл и в контроле — 0,35 (0,24; 1,59) нг/мл, но различия между этими группами оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Больные с НС и сохранной функцией почек (2-я и 3-я группы) занимали промежуточное положение по уровню экскреции КИМ-1, различия между группой пациентов с частичной ремиссией НС (3-я группа) и группой пациентов с ГУ (4-я группа) статистически незначимой.

При этом все 3 группы пациентов с протеинурическими формами ХГН статистически значимо отличались по уровням мочевой экскреции КИМ-1 от контрольной группы ($p < 0,05$) (см. табл. 3; рис. 2).

У больных ХГН установлена сильная обратная корреляция уровня мочевой экскреции КИМ-1 с уровнем альбумина в сыворотке крови ($R_s = -0,54$; $p = 0,001$) и сильная прямая корреляция с СПУ ($R_s = 0,62$; $p = 0,001$) (рис. 3, а, б).

Кроме того, отмечена статистически значимая корреляция между уровнем КИМ-1 в моче и общего холестерина в сыворотке ($R_s = 0,50$; $p = 0,0001$), а также статистически значимая корреляция между концентрацией КИМ-1 в моче и уровнем фибриногена в сыворотке ($R_s = 0,40$; $p = 0,002$) (см. рис. 3, в, г) и сильная корреляция между концентрацией КИМ-1 в моче и цистатина С в сыворотке крови ($R_s = 0,42$; $p = 0,001$), при этом корреляции с уровнем креатинина в сыворотке не выявлено, что является дополнительным аргументом в пользу исследования цистатина С у пациентов с протеинурическими формами ХГН.

На основании результатов корреляционного анализа связи между экскрецией КИМ-1 у больных с протеинурическими формами ХГН, выраженностью белковой дискразии сыворотки крови и высоким уровнем СПУ мы оценили значение определения этого мочевого биомаркера как фактора риска персистирования/рефрактерности НС. Из 47 больных ХГН нами отобраны 23 больных с активными протеинурическими формами ХГН, получавших примерно одинаковую стандартную медикаментозную терапию, у которых можно проследить динамику ПУ в следующие 1—1,5 года. У 15 больных подгруппы А с сохранением первоначально высокой ПУ, которая нами обозначена условно как «с ухудшением», уровень экскреции КИМ-1 был в среднем в 2,5 раза выше, чем у 7 больных подгруппы Б «с улучшением» — уменьшением величины СПУ более чем на 50% от первоначальной и нормализацией белковых фракций крови.

С учетом этих результатов мы построили ROC-кривую для определения значения высокого уровня экскреции КИМ-1 в оценке прогноза ХГН по критерию персистенции/рефрактерности НС. Площадь под кривой (AUC) составила 0,844. Концентрация КИМ-1 больше 2,34 нг/мл с чувствительностью 86,67% и специфичностью 83,33% позволяет прогнозировать персистенцию высокой ПУ у больных с активными прогрессирующими протеинурическими формами ХГН (рис. 4).

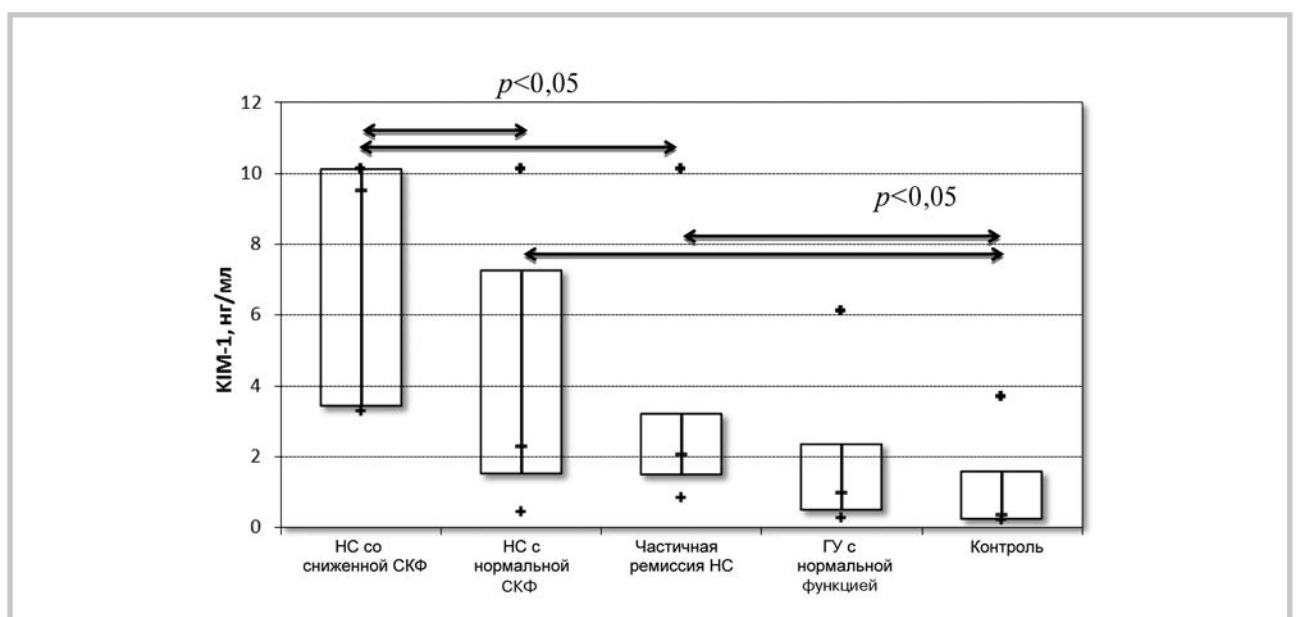


Рис. 2. Уровень экскреции КИМ-1 с мочой у больных с различными клиническими формами ХГН.

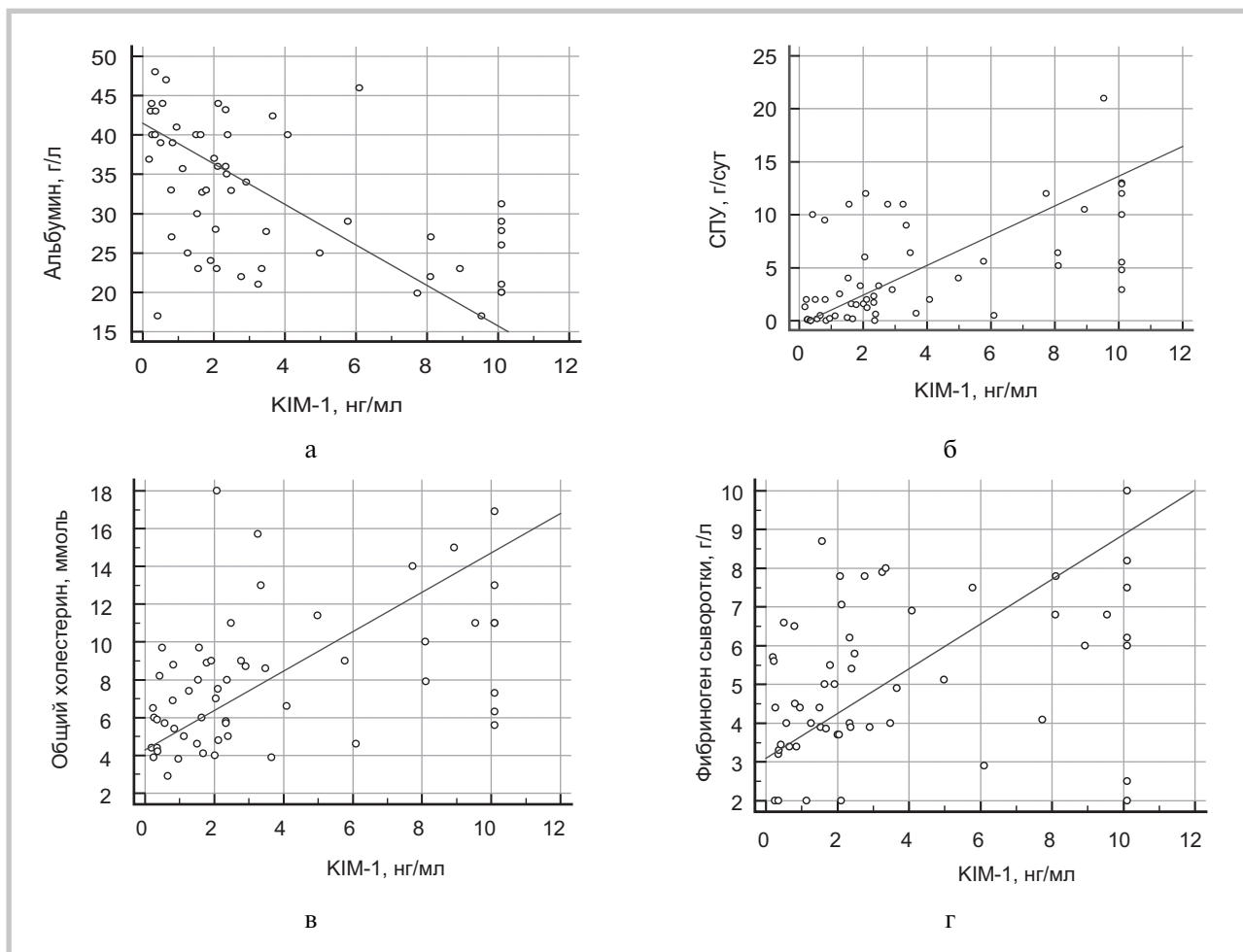


Рис. 3. Уровень КИМ-1 в моче больных ХГН (1—4-я группа) в зависимости от концентрации альбумина в сыворотке крови (а), от СПУ (б), от концентрации общего холестерина (в) и фибриногена в сыворотке крови (г).

Заключение

У всех обследуемых больных с протеинурическими формами ХГН наблюдается статистически значимое повышение экскреции с мочой КИМ-1, особенно выраженное у больных с сочетанием НС и дисфункции почек. При этом отмечается сильная прямая корреляция уровня экскреции КИМ-1 с СПУ, концентрацией в сыворотке крови цистатина С и фибриногена, обратная — с уровнем альбумина в сыворотке. В то же время различия по концентрации КИМ-1 между группой больных ХГН с ГУ и контролем оказались статистически незначимыми.

Наличие статистически значимой сильной корреляции между клинической тяжестью НС и уровнем экскреции КИМ-1 с мочой у больных ХГН обосновывает использование этого мочевого биомаркера для неинвазивной оценки активности/прогрессирования ХГН. На основании построения ROC-кривой уровень экскреции с мочой КИМ-1 2,34 нг/мл и более (площадь под кривой 0,83) позволяет прогнозировать с чувствительностью 86,7% и специфичностью 83,3% персистирующий характер НС и его рефрактерность к проводимой иммуносупрессивной терапии.

Полученные данные имеют значение прежде всего с точки зрения перспективы применения этого неинвазив-

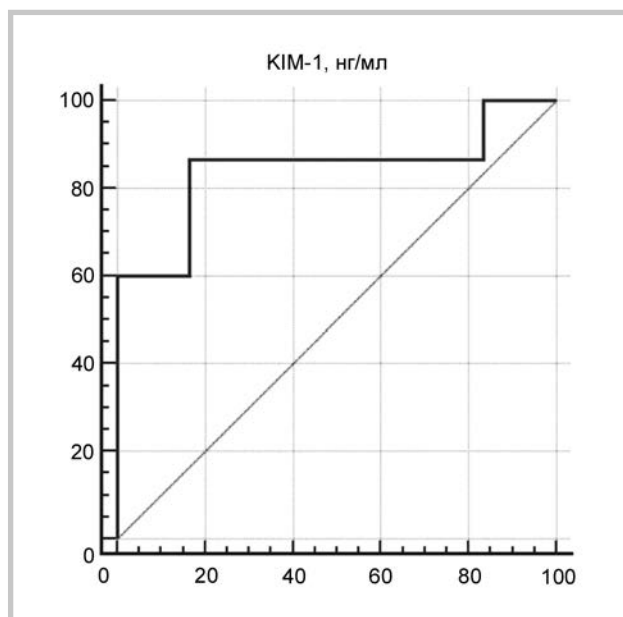


Рис. 4. ROC-кривая оценки прогностического значения мочевого показателя КИМ-1.

ного теста с целью определения прогноза течения НС и своевременной коррекции терапии. Кроме того, результаты исследования обосновывают поиск путей фармакологической блокады выработки KIM-1 в почке для оптими-

зации методов патогенетического воздействия на прогрессирование ХГН.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ichimura T, Asseldonk E, Humphreys B, Gunaratnam L, Duffield J, Bonventre J. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Investigat.* 2008;118(5):1657-1668. doi:10.1172/jci34487.
2. Zhang P, Rothblum L, Han W, Blasick T, Potdar S, Bonventre J. Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury. *Kidney Int.* 2008;73(5):608-614. doi:10.1038/sj.ki.5002697.
3. van Timmeren M, van den Heuvel M, Bailly V, Bakker S, van Goor H, Stegeman C. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol.* 2007;212(2):209-217. doi:10.1002/path.2175.
4. Liangos O, Perianayagam M, Vaidya V et al. Urinary N-Acetyl-beta-(D)-Glucosaminidase Activity and Kidney Injury Molecule-1 Level Are Associated with Adverse Outcomes in Acute Renal Failure. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(3):904-912. doi:10.1681/asn.2006030221.
5. Kuehn E, Park K, Somlo S, Bonventre J. Kidney injury molecule-1 expression in murine polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;283(6):F1326-F1336. doi:10.1152/ajprenal.00166.2002.
6. Perez-Rojas J, Blanco J, Cruz C et al. Mineralocorticoid receptor blockade confers renoprotection in preexisting chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;292(1):F131-F139. doi:10.1152/ajprenal.00147.2006.
7. van Timmeren M. Tubular kidney injury molecule-1 in protein-overload nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;291(2):F456-F464. doi:10.1152/ajprenal.00403.2005.
8. Kramer A, van Timmeren M, Schuurts T et al. Reduction of proteinuria in adriamycin-induced nephropathy is associated with reduction of renal kidney injury molecule (Kim-1) over time. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;296(5):F1136-F1145. doi:10.1152/ajprenal.00541.2007.
9. Waanders F, van Timmeren M, Stegeman C, Bakker S, van Goor H. Kidney injury molecule-1 in renal disease. *J Pathol.* 2010;220(1):7-16. doi:10.1002/path.2642.
10. Humphreys B, Xu F, Sabbisetti V et al. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J Clin Investigat.* 2013;123(9):4023-4035. doi:10.1172/jci45361.
11. Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Козловская Л.В. Экскреция с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 и трансформирующего фактора роста-В как показатель прогрессирования хронического гломерулонефрита. *Терапевтический архив.* 2006;78(5):9-14.

Поступила 25.02.2016

Сывороточный кальгранулин С — высокочувствительный показатель активности аутовоспаления у больных семейными периодическими лихорадками

М.В. БОГДАНОВА¹, В.В. РАМЕЕВ², Л.В. КОЗЛОВСКАЯ², Е.С. ФЕДОРОВ³, С.О. САЛУГИНА³

¹ФГБОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; ²ФБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Определение возможности использования сывороточного провоспалительного белка, связывающего кальций, или кальгранулина С (S100A12), для оценки активности и эффективности лечения пациентов с периодической болезнью (ПБ) и другими семейными периодическими лихорадками (СПЛ).

Материалы и методы. Обследовали 35 больных ПБ и другими СПЛ, подтвержденными молекулярно-генетическим методом. В зависимости от активности заболевания больных разделили на 2 группы. Определяли концентрацию белка S100A12 (методом твердофазового иммуноферментного анализа) и других острофазовых маркеров воспаления (скорость оседания эритроцитов — СОЭ, количество нейтрофилов, концентрация фибриногена и С-реактивного белка — СРБ).

Результаты. Концентрация S100A12 в сыворотке крови в стадии активности заболевания составила 466,7 (265,22; 851,7) нг/мл, что достоверно выше, чем в ремиссию, — 244,29 (118,93; 409,85) нг/мл ($p=0,000002$). Самые высокие концентрации S100A12 отмечены нами у больных ПБ — 758,95 (434,80; 1035,95) нг/мл, даже во время ремиссии уровень S100A12 у большинства больных ПБ сохранялся умеренно повышенным. При исследовании зависимости концентрации S100A12 от генетического варианта различий между гомозиготами M694V и больными с другими генотипами не выявлено ($p=0,37$). При оценке динамики концентрации S100A12 в сыворотке в результате лечения выявлено значительное снижение его уровня ($p=0,0018$). Однако при ПБ нормализации уровня S100A12 не достигнуто. Сохраняющаяся повышенная концентрация S100A12 у этих больных может свидетельствовать об остаточной активности ПБ, несмотря на отсутствие ее клинических проявлений. S100A12, являясь высокочувствительным маркером, позволяет более точно оценивать противовоспалительный эффект терапии. Выявление субклинической активности аутовоспалительных заболеваний с помощью S100A12 тем более важно, что традиционные показатели воспаления (СОЭ, СРБ, фибриноген, уровень лейкоцитов) менее чувствительны для этих целей. В нашем исследовании в период ремиссии болезни эти показатели не выходили за референтные значения. Различий по уровню S100A12 между группами больных амилоидозом и без него не выявлено ($p=0,62$).

Заключение. S100A12 является высокочувствительным маркером активности и эффективности терапии аутовоспалительных заболеваний. При ПБ уровень S100A12 в сыворотке может быть использован для диагностики субклинической активности воспаления, что важно для мониторинга риска развития амилоидоза.

Ключевые слова: аутовоспаление, периодическая болезнь, криопиринопатии, синдром Макла—Уэлса, NOMID, TRAPS, активность воспаления, АА-амилоидоз, кальгранулин С (S100A12).

Serum calgranulin C is a highly sensitive autoinflammation activity indicator in patients with familial periodic fevers

М.В. BOGDANOVA¹, V.V. RAMEEV², L.V. KOZLOVSKAYA², E.S. FEDOROV³, S.O. SALUGINA³

¹M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Aim. To determine the possibility of using the serum proinflammatory calcium-binding protein, or calgranulin C (S100A12), to assess activity and therapeutic efficiency in patients with periodic disease (PD) and other familial periodic fevers (FPFs).

Subjects and methods. Thirty-five patients with PD and other FPDs, which were verified by molecular genetic study, were examined. In accordance with the disease activity, the patients were divided into 2 groups. The investigators determined the concentration of S100A12 by solid-phase enzyme immunoassay and that of other acute-phase inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate (ERT), neutrophil counts, and fibrinogen and C-reactive protein (CRP) concentrations).

Results. The serum concentration of S100A12 in the stage of disease activity was 466.7 (265.22—851.7) ng/ml, which was significantly higher than in remission (244.29 (118.93—409.85) ng/ml ($p=0.000002$)). The highest S100A12 concentrations were noted in the patients with PD; these were 758.95 (434.80—1035.95) ng/ml; the S100A12 level in the majority of PD patients even during remission remained moderately higher. An investigation of the relationship of A100A12 to genetic variants found no differences between the patients homozygous for M694V and those with other genotypes ($p=0.37$). Estimation of the time course of therapy-induced changes in the serum S100A12 concentration revealed its considerable reduction ($p=0.0018$). However, normalization of S100A12 levels was not achieved in PD. The remaining increased S100A12 concentration in these patients may be suggestive of the activity of PD despite the absence of its clinical manifestations. S100A12 as a highly sensitive marker allows more exact evaluation of the anti-inflammatory effect of therapy. The S100A12 identification of the subclinical activity of autoinflammatory diseases made all the more important since traditional inflammatory markers, such as ERT, CRP, fibrinogen, and leukocyte counts, are less sensitive for these purposes. In our study, these markers were within the reference range in remission. No differences were found in the S100A12 levels between the groups with and without amyloidosis ($p=0.62$).

Conclusion. S100A12 is a highly sensitive marker for the activity of autoinflammatory diseases and the efficiency of their therapy. The serum level of S100A12 in PD may be used to diagnose the subclinical activity of inflammation, which is of importance in monitoring the risk of amyloidosis.

Keywords: autoinflammation, periodic disease, cryopyrinopathies, Muckle-Wells syndrome, NOMID, TRAPS, inflammatory activity, AA-amyloidosis, calgranulin C (S100A12).

ИЛ — интерлейкин
ПБ — периодическая болезнь
СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СПЛ — семейные периодические лихорадки
S100A12 — белок, связывающий кальций, или кальгранулин С

Аутовоспалительные заболевания — относительно новое понятие в медицине. Это гетерогенная группа болезней, характеризующихся периодическими приступами лихорадки в сочетании с воспалением кожи, суставов и серозных оболочек [1]. Причиной их развития являются атаки спонтанного воспаления, обусловленного активацией нейтрофилов, моноцитов и других компонентов врожденного иммунитета. Как правило, спонтанная активация воспаления обусловлена мутациями генов, контролирующих синтез белков — регуляторов образования провоспалительных цитокинов этими клетками. В этом процессе не принимают участия механизмы специфического иммунитета, как гуморального, связанного с синтезом аутоантител, так и Т-клеточного [2]. В развитии аутовоспаления ведущее значение придают продукции интерлейкина-1 (ИЛ-1). Источником его синтеза являются в первую очередь нейтрофилы, инфильтрирующие ткани в процессе воспаления, в также резидентные тканевые макрофаги и моноциты [3]. По данным молекулярных исследований, продукция ИЛ-1 этими клетками связана с внутрицитоплазматической активацией макромолекулярного белкового комплекса — криопириновой инфламмосомы. Криопириновая инфламмосома — результат ассоциации криопиринина — цитозольного сигнального белка клеток иммунной системы, с белком ASC (apoptosis-associated speck-like protein — адаптерный белок, взаимодействующий с каспазами) и каспазами, функционирует как мощная внутриклеточная «белковая платформа» для синтеза ИЛ-1. Регуляторами формирования криопириновой инфламмосомы являются криопирин, родственный ему белок пирин, белок PSTPIP1, изопреноиды и др. [4]. Генетически обусловленные модификации этих белков или путей их синтеза приводят к развитию разных вариантов семейных периодических лихорадок (СПЛ), среди которых наиболее известны периодическая болезнь (средиземноморская лихорадка), криопиринопатии: семейная холодовая крапивница, синдром Макла—Уэллса, NOMID/CINCA (Neonatal Onset Multisystemic Inflammatory Disease — мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста/ Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome — нейрокожно-суставной синдром детей), TRAPS (TNF- α receptor associated periodic syndrome — СПЛ, ассоциированная с рецептором α -фактора некроза опухоли — α -ФНО) и гипериммуноглобулинемия D. Накопленный опыт эффективного лечения больных с различными вариантами СПЛ ингибиторами ИЛ-1 служит дополнительным аргументом в пользу ключевого значения гиперпродукции ИЛ-1 в патогенезе аутовоспаления и стимулирует активное изучение этой проблемы.

Активация криопиринина с образованием инфламмосомы возможна под влиянием разнообразных патогенных факторов — бактериального липополисахарида, кристаллов мочевой кислоты, компонентов вдыхаемого аэрозоля, холестерина, глюкозы сыворотки крови и др. [5]. Этим объясняют важную роль аутовоспалительных реакций в патогенезе широкого круга заболеваний, в том числе таких распространенных (ранее считавшихся идиопатическими) заболеваний, как подагра, болезнь Крона, Бехтерева, Бехчета, псориаз, интерстициальные болезни легких и др. Но именно СПЛ, в первую очередь периодическая болезнь (ПБ), являются наиболее типичной моделью для изучения аутовоспаления [4].

Высокая распространенность аутовоспалительных процессов и современные возможности воздействия на них делают актуальной задачу выявления активности аутовоспаления. Это также позволит оценить риск развития осложнений, в частности вторичного АА-амилоидоза, который выявляется у 41% больных ПБ [6], у 25—33% больных с синдромом Макла—Уэллса [7] и у 14% больных TRAPS [8].

Одним из показателей активности аутовоспаления и его центрального звена — нейтрофила, является провоспалительный белок, связывающий кальций, или кальгранулин С (S100A12) [9]. Этот белок, открытый в 1994 г., вырабатывается преимущественно нейтрофилами и наряду с S100A8 и S100A9 входит в семейство кальгранулинов, обозначаемое *calT4SS* [10]. Общим свойством кальгранулинов является способность элиминировать ионы металлов, в частности цинка, из очагов бактериального размножения, что позволяет эффективно подавлять рост бактерий. Кроме того, S100A12 является хемоаттрактантом и индуцирует продукцию ИЛ-8, что обеспечивает выраженную инфильтрацию очага поражения нейтрофилами [11]. Показано, что концентрация S100A12 в сыворотке может отражать активность воспаления при ряде заболеваний, важную роль в патогенезе которых играют нейтрофилы: ПБ [12], криопиринопатий [13], ювенильного хронического артрита [14], болезни Стилла взрослых [15], воспалительных заболеваний кишечника [16]. У здоровых людей концентрация S100A12 в сыворотке не превышает 120 нг/мл [12].

Цель исследования состояла в определении возможность использования S100A12 сыворотки для оценки активности и эффективности лечения больных с ПБ и другими СПЛ.

Контактная информация:

Рамеев Вилен Вилевич — к.м.н., асс. каф. внутренних и профессиональных заболеваний и пульмонологии; e-mail: vvgameev@mail.ru

Материалы и методы

Обследовали 35 больных — 20 мужчин и 15 женщин в возрасте от 3 до 56 лет. У 28 больных диагностирована ПБ, у 7 — другие СПЛ: у 3 больных синдром Макла—Уэллса, у 2 NOMID/CINCA и у 2 TRAPS; 8 пациентов с высоким клиническим эффектом лечения обследованы повторно.

Критериями исключения из исследования явились состояния, при которых концентрация провоспалительных белков может повышаться неспецифически: выраженный атеросклероз аорты, сосудов сердца (инфаркт миокарда в анамнезе или стенокардия напряжения II—III функционального класса), головного мозга с ишемическими эпизодами в анамнезе, ожирение II степени и более (индекс массы тела более 35 кг/м²), сахарный диабет 2-го типа, острые инфекционные заболевания или обострения хронических инфекций, хирургические вмешательства в течение последних 2 мес и наличие злокачественных новообразований.

Диагноз, установленный по клиническим критериям [17], в большинстве случаев (у 33 больных) был подтвержден с помощью молекулярно-генетического исследования. Генотипы больных ПБ приведены в табл. 1, у больных синдромом Макла—Уэллса выявлялись мутации криопирин: рThr438Ile (у 2) и рPhe311Leu (у 1), у 2 больных TRAPS была мутация во 2-м экзоне гена *TNFRSF1A*, приводящая к замене аминокислотной последовательности в белке рHis51Tyr. Диагноз NOMID/CINCA [18] у 2 больных установлен клинически, при молекулярно-генетическом анализе патологических мутаций генов *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MVK* у них не выявлено. Концентрацию белка S100A12 определяли методом твердофазового иммуоферментного анализа с использованием коммерческого набора фирмы «CircuLex».

Больных разделили по активности заболевания на 2 группы. В 1-ю группу вошли 26 больных, у которых наблюдалась высокая активность заболевания: у 13 больных до лечения, у 7 несмотря на лечение, у 6 забор крови производили на высоте приступа ПБ. Во 2-ю группу вошли 17 больных, 9 из них при обращении получали лечение и имели клиническую ремиссию заболевания и 8 больных из 1-й группы, у которых ремиссия наступила после эффективного лечения.

Активность ПБ оценивали по традиционным критериям тяжести Tel-Hashomer (табл. 2), ремиссия болезни соответствовала 3—5 баллам, активность — 6 баллам и более [19]. Активность других изучаемых нами СПЛ в виду отсутствия общепринятых критериев оценивали по наличию основных клинических симптомов: лихорадка выше 38 °С, абдоминалгии, тошноты и рвоты, диареи, отечности суставов, воспаления глаз, головной боли, боли в руках и ногах, кожной сыпи. В исследовании рабочей группы EUROFEVER показано, что именно эти признаки достоверно свидетельствуют о высокой активности СПЛ [20].

При обработке результатов использовали методы непараметрической статистики, данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25-й перцентиль; 75-й перцентиль). Для определения различий между 2 группами применяли критерий Манна—Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Концентрация S100A12 в сыворотке крови больных в стадию активности заболевания составила 466,7 (265,22; 851,7) нг/мл, что достоверно выше, чем в ремиссию, — 244,29, (118,93; 409,85) нг/мл ($Z = -4,46745$; $p = 0,000002$). Скорость оседания эритроцитов—СОЭ ($Z = -4,08$; $p = 0,000018$), количество нейтрофилов ($Z = -4,43$; $p = 0,0000021$), концентрация С-реактивного белка — СРБ ($Z = -3,24$; $p = 0,000948$) и фибриногена ($Z = -3,08$; $p = 0,001$) также существенно повышались у больных с высокой активностью аутовоспаления и возвращалась к норме во время ремиссии (рис. 1).

Концентрация S100A12 была выше у больных ПБ — 758,95 (434,80; 1035,95) нг/мл, чем у больных другими

Таблица 1. Частота генотипов MEFV среди 28 больных ПБ

Генотип	Число больных	
	абс.	%
M694V/M694V	10	36
M694V/M680I	5	18
M694V/V726A	5	18
M694V/неизвестная мутация	3	11
V726A/M680I	1	4
E680I/M680I	1	4
E148Q/E148Q	1	4
M694V/K695R	1	4
M694V/P369S	1	4

Таблица 2. Критерии тяжести ПБ

Параметр	Проявление	Оценка, баллы
Возраст начала, годы	>31	0
	21—31	1
	11—20	2
	6—10	3
	<6	4
Число приступов в месяц	<1	1
	1—2	2
	>2	3
Артрит	Острый	2
	Деструктивный	3
Рожеподобная эритема	Есть	2
Амилоидоз	Есть	3
Доза колхицина, г	1	1
	1,5	2
	2	3
	>2	4

СПЛ 254,12 (144,02; 413,14) нг/мл ($Z = 3,72$; $p = 0,00014$). Особенно высокая концентрация S100A12 — 932 (788,45; 1122,35) 35 нг/мл отмечена у больных с активным течением ПБ. В период ремиссии ПБ концентрация S100A12 была существенно ниже — 367,8 (258,65; 530,4) нг/мл ($Z = -4,44$; $p = 0,000009$). При других СПЛ значение данного показателя также различалось в стадию активности и ремиссии — 437,9 (413,14; 761,8) и 169,29 (89,24; 254,12) нг/мл ($Z = 3,12$; $p = 0,0018$), однако было существенно ниже, чем при ПБ.

Не отмечено зависимости концентрации S100A12 от генетического варианта ПБ у больных с активным течением заболевания: различий по уровню S100A12 между гомозиготами M694V и другими генотипами не выявлено ($Z = -0,89$; $p = 0,37$), как и по уровню СРБ ($Z = -0,32$; $p = 0,75$).

Оценка динамики изменения концентрации S100A12 в сыворотке проведена у 8 эффективно леченных больных — 3 с ПБ, принимающих колхицин, и 5 с другими аутовоспалительными лихорадками после лечения ингибиторами ИЛ-1. В целом в результате лечения наблюдалось значительное снижение уровня S100A12 (с 761,80 до 212,90 нг/мл; $Z = 2,99$; $p = 0,0018$). Различий уровня S100A12 между группами больных амилоидозом и без него не выявлено ($Z = 0,50$; $p = 0,62$).

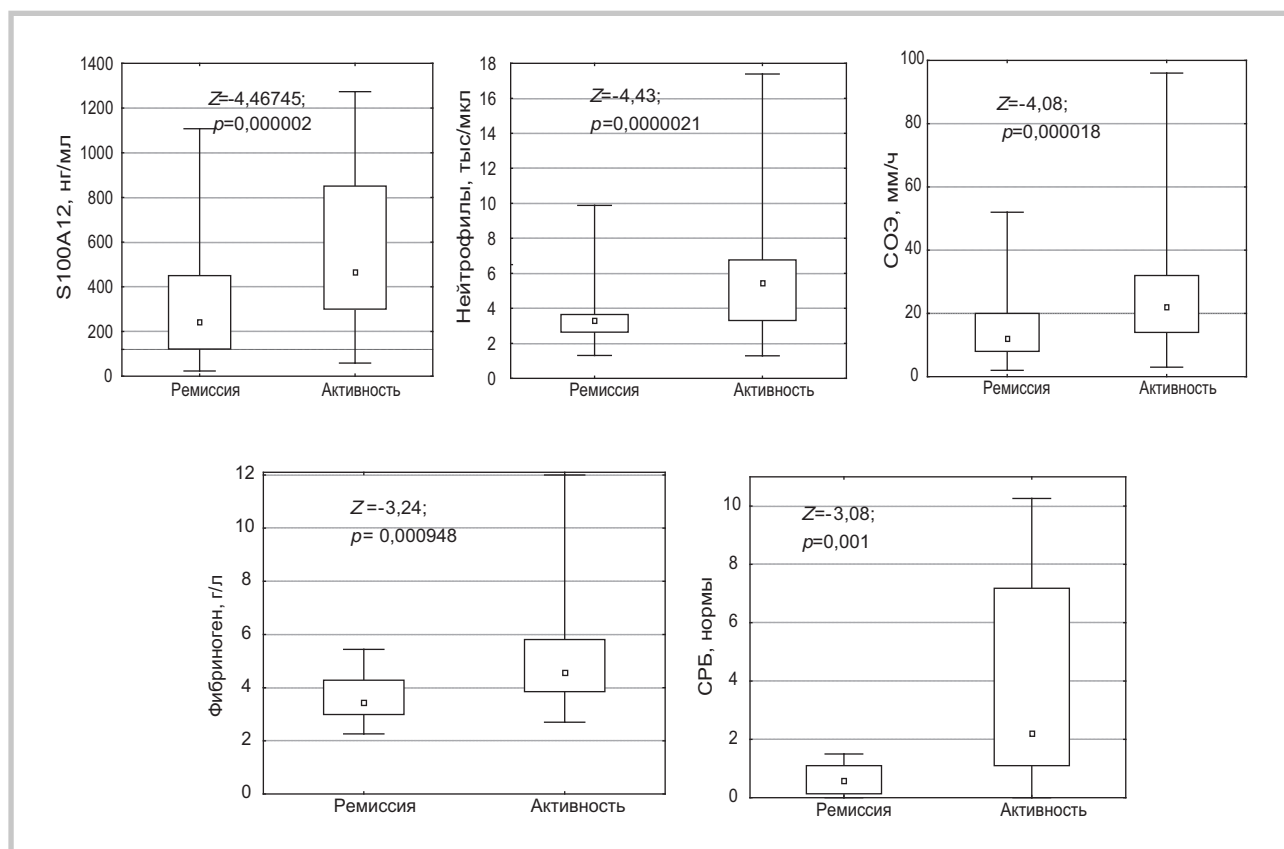


Рис. 1. Концентрация S100A12 и других маркеров острофазового воспаления у больных СПЛ в стадии активности и ремиссии.

Обсуждение

Статистически значимое повышение уровня S100A12 в исследованной нами группе СПЛ в период обострения свидетельствует, что S100A12 позволяет эффективно определять активность аутовоспаления. При этом у больных ПБ уровень S100A12 значительно выше, чем у больных другими СПЛ. Даже в ремиссию ПБ средний уровень данного показателя в 3 раза превышал норму и был сопоставим с его значением у больных другими СПЛ в период активности. По-видимому, это обусловлено тем, что основными участниками воспаления при ПБ являются нейтрофилы, в то время как при криопиринопатиях и других СПЛ в отличие от ПБ аутовоспаление в большей мере связано с активацией моноцитов и резидентных макрофагов [21]. Поскольку известно, что S100A12 секретируется преимущественно активированными нейтрофилами, а для других клеточных линий его активная продукция нехарактерна, то исследование концентрации S100A12 позволяет не только оценить активность аутовоспаления, но и одновременно выявить роль нейтрофила в его реализации.

В литературе постоянно обсуждается возможная зависимость активности ПБ от генетического варианта болезни, в частности от носительства мутации M694V. Это представляется важным, так как мутантный пирин у больных ПБ обнаруживается именно в нейтрофилах и пред-

ставляет собой белок, регулирующий участие нейтрофила в воспалительных реакциях. Однако в изученной нами группе больных ПБ различий в концентрации S100A12 между носителями разных патологических мутаций не выявлено. Возможно, это связано со значительным преобладанием мутации M694V (она выявлена у 89% больных), что затрудняет статистическую обработку данных. Однако в ряде наших предыдущих исследований также не выявлена связь генетического варианта ПБ с ее более тяжелым течением и риском развития амилоидоза [22, 23].

Исследование концентрации S100A12 в сыворотке в динамике показало, что в результате лечения наблюдалось почти четырехкратное ее снижение. Однако если у больных криопиринопатиями и TRAPS после применения блокаторов ИЛ-1 концентрация S100A12 практически нормализовалась и составляла 106 (89; 169) нг/мл, то у больных ПБ, несмотря на стойкую клиническую ремиссию заболевания, она более чем в 3 раза превышала норму (рис. 2). По нашему мнению, сохраняющаяся повышенная концентрация S100A12 может свидетельствовать об остаточной активности ПБ, несмотря на отсутствие ее клинических проявлений. S100A12, являясь высокочувствительным маркером, позволяет более точно оценить противовоспалительный эффект терапии, в частности колхицином. Это свойство S100A12 обусловлено особенностью его секреции нейтрофилами, которая осуществляется системой микротрубочек. По-видимому, уровень

S100A12 после лечения колхицином может служить индикатором полноты (завершенности) этой блокады.

Выявление субклинической активности аутовоспалительного заболевания с помощью S100A12 тем более важно, что традиционные показатели воспаления (СОЭ, СРБ, фибриноген, уровень лейкоцитов) менее чувствительны для этих целей. В нашем исследовании в период ремиссии болезни эти показатели не выходили за нормативные референтные значения. К такому же выводу пришли А. Duzova и соавт. [24], которые рассчитали довольно низкие значения чувствительности традиционных показателей в диагностике субклинического аутовоспаления (чувствительность СОЭ, СРБ, фибриногена и ферритина составила в этом исследовании соответственно 51, 38, 15 и 7%), сохранявшегося, по их данным, более чем у 50% больных в период ремиссии. Авторы приходят к выводу, что чувствительность традиционных показателей воспаления достаточна лишь для оценки воспаления в период активности ПБ. С. Kogmaz и соавт. [25] тоже показали, что концентрация СРБ превышает норму у всех больных во время приступа ПБ, повышение СОЭ, фибриногена и лейкоцитоз отмечены соответственно у 88, 63 и 50% больных.

Учитывая, что с активностью аутовоспаления связывают риск развития различных осложнений, S100A12 может обсуждаться в качестве показателя этого риска. Так, хроническое воспаление при СПЛ может вызывать снижение минеральной плотности костной ткани и остеопороз [26, 27]. Хроническое воспаление у женщин с ПБ может приводить к бесплодию, как правило, вследствие дисфункции яичников [28, 29] и к преждевременным родам [30]. Кроме того, у больных ПБ повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности диастолической дисфункции левого желудочка, который коррелирует с уровнем СРБ [31,32], выявляются дисфункция эндотелия [33, 34] и повышенный риск развития раннего атеросклероза [35, 36]. S. Deger и соавт. [37] выявили, что у пациентов ПБ повышена частота развития депрессии и тревожности, имеется также зависимость между частотой развития депрессии и повышенным уровнем СРБ и ИЛ-6, в том числе в период клинической ремиссии [38].

Однако наиболее прогностически неблагоприятным осложнением хронического воспаления является вторичный АА-амилоидоз, прогрессирующее течение которого может привести к развитию терминальной стадии почечной недостаточности [39]. Несмотря на то что достоверных различий по уровню S100A12 между изученными группами больных амилоидозом и без него в проведенном нами исследовании не выявлено, это не исключает значение данного показателя в оценке риска развития и прогрессирования амилоидоза в виду многофакторности амилоидогенеза. Хотя ведущую роль в этом процессе

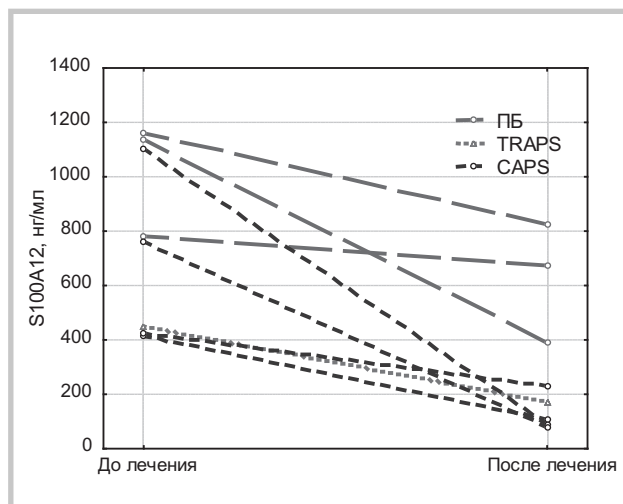


Рис. 2. Динамика концентрации S100A12 в сыворотке крови в результате лечения.

играет амилоидогенность самого белка — предшественника SAA, для реализации внутреннего свойства амилоидогенного белка необходимо активное хроническое воспаление — триггер его продукции [40]. Это очень важно с клинических позиций для объяснения наблюдаемых случаев прогрессирования амилоидоза у больных, принимающих колхицин, что, по-видимому, является свидетельством неадекватности лечения. Многие больные ограничиваются небольшими дозами колхицина, если они приводят к смягчению болей, не стремясь к полной ликвидации воспаления.

Заключение

Таким образом, S100A12 является высокочувствительным маркером активности аутовоспаления при ПБ и других менее изученных СПЛ (криопиринопатиях и TRAPS) и эффективности их лечения. При ПБ уровень S100A12 в сыворотке может быть использован для выявления субклинической активности воспаления, что важно для мониторинга риска развития амилоидоза. Дальнейшее изучение биологических эффектов S100A12 позволит уточнить особенности механизмов аутовоспаления и возможные пути молекулярно-направленного терапевтического воздействия.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet.* 1997;17(1):25-31. doi:10.1038/ng0997-25.
- Ombrello MJ, Kastner DL. Autoinflammation in 2010: expanding clinical spectrum and broadening therapeutic horizons. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(2):82-84. doi:10.1038/nrrheum.2010.229.
- Kanazawa N. Rare hereditary autoinflammatory disorders: towards an understanding of critical in vivo inflammatory pathways. *J Dermatol Sci.* 2012;66(3):183-189. doi:10.1016/j.jderm.2012.01.004.
- Masters SL, Simon A, Aksentjevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:621-668.

- doi:10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627.
5. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237-241. doi:10.1038/nature04516.
 6. Виноградова О.М. Периодическая болезнь. Москва: Медицина; 1973.
 7. Aganna E, Martinon F, Hawkins PN et al. Association of mutations in the NALP3/CIAS1/PYPAF1 gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensorineural deafness, and AA amyloidosis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2445-2452. doi:10.1002/art.10509.
 8. Aksentijevich I, Galon J, Soares M et al. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am J Hum Genet*. 2001;69(2):301-314. doi:10.1086/321976.
 9. Dell'Angelica EC, Schleicher CH, Santomé JA. Primary structure and binding properties of calgranulin C, a novel S100-like calcium-binding protein from pig granulocytes. *J Biol Chem*. 1994;269(46):28929-28936.
 10. Haley KP, Delgado AG, Piazuelo MB et al. The Human Antimicrobial Protein Calgranulin C Participates in Control of Helicobacter pylori Growth and Regulation of Virulence. *Infect Immun*. 2015;83(7):2944-2956. doi:10.1128/IAI.00544-15.
 11. Yeh CH, Sturgis L, Haidacher J et al. Requirement for p38 and p44/p42 mitogen-activated protein kinases in RAGE-mediated nuclear factor-kappaB transcriptional activation and cytokine secretion. *Diabetes*. 2001;50(6):1495-1504. doi:10.2337/diabetes.50.6.1495.
 12. Kallinich T, Wittkowski H, Keitzer R, Roth J, Foell D. Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):677-682. doi:10.1136/ard.2009.114363.
 13. Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):840-849. doi:10.1002/art.30149.
 14. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I et al. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1286-1295. doi:10.1002/art.20125.
 14. Bae C-B, Suh C-H, An J-M et al. Serum S100A12 may be a useful biomarker of disease activity in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2014;41(12):2403-2408. doi:10.3899/jrheum.140651.
 15. Hofmann MA, Drury S, Hudson BI et al. RAGE and arthritis: the G82S polymorphism amplifies the inflammatory response. *Genes Immun*. 2002;3(3):123-135. doi:10.1038/sj.gene.6363861.
 16. Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1879-1885. doi:10.1002/1529-0131(199710)40:10<1879::AID-ART23>>3.0.CO;2-M.
 17. Sibley CH, Plass N, Snow J et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multi-system inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2375-2386. doi:10.1002/art.34409.
 18. Pras E, Livneh A, Balow JE et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet*. 1998;75(2):216-219. doi:10.1002/(SICI)1096-8628(19980113)75:2<216::AID-AJMG20>3.0.CO;2-R.
 19. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ et al. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2168-2173. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203666.
 20. Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1 β as the gatekeeper of inflammation. *Eur J Immunol*. 2011;41(5):1203-1217. doi:10.1002/eji.201141550.
 21. Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Bogdanova MV, Rameev VV, Moiseev SV, Simonyan AK. Predictors of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2015;35(7):1257-1261. doi:10.1007/s00296-014-3205-x.
 22. Рамеев В.В., Симонян А.Х., Саркисова И.А., Рамеева А.С., Козловская Л.В. Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные заболевания. *Клиницист*. 2008;(2):6-15.
 23. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(4):509-514.
 24. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(1):79-81. doi:10.1136/ard.61.1.79.
 25. Duzova A, Ozaltin F, Ozon A et al. Bone mineral density in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2004;23(3):230-234. doi:10.1007/s10067-004-0874-y.
 26. Yuksel S, Samli H, Colbay M et al. Increased serum osteoprotegerin levels associated with decreased bone mineral density in familial Mediterranean fever. *Tohoku J Exp Med*. 2009;217(4):321-327.
 27. Ehrenfeld M, Brzezinski A, Levy M, Eliakim M. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987;94(12):1186-1191. doi:10.1111/j.1471-0528.1987.tb02320.x.
 28. Ismajovich B, Zemer D, Revach M, Serr DM, Sohar E. The causes of sterility in females with familial Mediterranean fever. *Fertil Steril*. 1973;24(11):844-847. doi:10.1097/00006254-197406000-00024.
 29. Ofir D, Levy A, Wiznitzer A, Mazor M, Sheiner E. Familial Mediterranean fever during pregnancy: an independent risk factor for preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;141(2):115-118. doi:10.1016/j.ejogrb.2008.07.025.
 30. Caliskan M, Gullu H, Yilmaz S et al. Impaired coronary microvascular function in familial Mediterranean fever. *Atherosclerosis*. 2007;195(2):e161-e167. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.06.014.
 32. Tavil Y, Ureten K, Oztürk MA et al. The detailed assessment of left and right ventricular functions by tissue Doppler imaging in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2008;27(2):189-194. doi:10.1007/s10067-007-0676-0.

33. Akdogan A, Calguneri M, Yavuz B et al. Are familial Mediterranean fever (FMF) patients at increased risk for atherosclerosis? Impaired endothelial function and increased intima media thickness are found in FMF. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2351-2353.
doi:10.1016/j.jacc.2006.09.013.
34. Yilmaz MI, Demirkaya E, Acikel C et al. Endothelial function in patients with familial Mediterranean fever-related amyloidosis and association with cardiovascular events. *Rheumatol Oxf Engl*. 2014;53(11):2002-2008.
doi:10.1093/rheumatology/keu231.
35. Bilginer Y, Ozaltin F, Basaran C et al. Evaluation of intima media thickness of the common and internal carotid arteries with inflammatory markers in familial Mediterranean fever as possible predictors for atherosclerosis. *Rheumatol Int*. 2008;28(12):1211-1216.
doi:10.1007/s00296-008-0605-9.
36. Ugurlu S, Seyahi E, Cetinkaya F, Ozbakir F, Balci H, Ozdogan H. Intima-media thickening in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Oxf Engl*. 2009;48(8):911-915.
doi:10.1093/rheumatology/kep131.
37. Deger SM, Ozturk MA, Demirag MD et al. Health-related quality of life and its associations with mood condition in familial Mediterranean fever patients. *Rheumatol Int*. 2011;31(5):623-628.
doi:10.1007/s00296-009-1334-4.
38. Gimeno D, Kivimäki M, Brunner EJ et al. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychol Med*. 2009;39(3):413-423.
doi:10.1017/S0033291708003723.
39. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica Hradec Král Univ Carol Fac Medica Hradec Král*. 2014;57(3):97-104.
doi:10.14712/18059694.2014.47.
40. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2361-2371.
doi:10.1056/NEJMoa070265.

Поступила 25.02.2016

Исследование автофлюоресценции кожи для определения содержания конечных продуктов гликирования у больных, находящихся на хроническом гемодиализе

Р.В. ГОЛУБЕВ, Г.В. ПАПАЯН, А.А. ГЛАЗУНОВА, Н.Ю. КОРОСТЕЛЕВА, Н.Н. ПЕТРИШЕВ, А.В. СМОРНОВ

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить результаты определения конечных продуктов гликирования (КПГ) методом измерения автофлюоресценции (АФ) кожи у больных, находящихся на хроническом гемодиализе (ГД).

Материалы и методы. У 40 практически здоровых лиц и у 76 больных, получающих лечение хроническим ГД, определена интенсивность АФ кожи при помощи прибора отечественной разработки. При анализе полученных результатов проводили сопоставление между двумя группами, а также исследовали зависимость интенсивности АФ кожи от клинико-лабораторных показателей больных на ГД.

Результаты. Интенсивность АФ у больных, получающих лечение хроническим ГД, оказалась достоверно выше, чем в контрольной группе. Имеется прямая корреляция интенсивности АФ с возрастом в обеих группах, а у больных на ГД — с продолжительностью диализного лечения. У больных, страдающих ишемической болезнью сердца, интенсивность АФ достоверно выше, чем у больных без данного диагноза. Интенсивность АФ прямо коррелирует с индексом коморбидности Чарлсона у больных, находящихся на ГД. Не выявлено корреляций интенсивности АФ кожи с основными обычно определяемыми у пациентов, находящихся на ГД, лабораторными показателями крови, индексом массы тела, а также с характером медикаментозной терапии.

Заключение. Содержание КПГ в тканях может служить кумулятивным показателем метаболического стресса у больных, находящихся на ГД. Метод определения КПГ путем измерения интенсивности АФ кожи может быть использован для оценки прогноза у больных, получающих лечение хроническим ГД.

Ключевые слова: конечные продукты гликирования, гемодиализ, автофлюоресценция кожи.

Examination of skin autofluorescence for the determination of glycation end-products in patients on chronic hemodialysis

R.V. GOLUBEV, G.V. PAPAYAN, A.A. GLAZUNOVA, N.YU. KOROSTELEVA, N.N. PETRISHCHEV, A.V. SMIRNOV

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Aim. To assess the results of determination of glycation end-products (GEPs) by skin autofluorescence (AF) in patients on chronic hemodialysis (HD).

Subjects and methods. A device made in Russia was used to estimate skin AF intensity in 40 apparently healthy individuals and in 76 patients treated with chronic HD. While analyzing the findings, comparisons were made in both groups; a relationship between skin AF intensity and clinical and laboratory parameters was also investigated in patients on HD.

Results. The intensity of AF in the patients treated with chronic HD proved to be significantly higher than that in the control group. There was a direct correlation of the intensity of AF with age in both groups and that with the duration of dialysis treatment in patients on HD. In patients with coronary heart disease, the intensity of AF was significantly higher than in those without this condition. The intensity of AF directly correlated with the Charlson comorbidity index in the patients on HD. There were no correlations of skin AF intensity with main generally detected laboratory blood indicators, body mass index, and the nature of drug therapy in the patients on HD.

Conclusion. Tissue GEP levels may serve as a cumulative index of metabolic stress in HD patients. The determination of GEP by measuring the intensity of skin AF may be used to assess prognosis in patients treated with chronic HD.

Keywords: glycation end-products, hemodialysis, skin autofluorescence.

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АФ — автофлюоресценция
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина
ГД — гемодиализ
ЗПТ — терапия, замещающая функцию почек

ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИКЧ — индекс коморбидности Чарлсона
КПГ — конечные продукты гликирования
СД — сахарный диабет
EN-RAGE — экстрацеллюлярный белок, связывающий RAGE

При нарушении функции почек происходит задержка в организме целого ряда веществ, обладающих доказанными или предполагаемыми патогенными свойствами — уремических токсинов [1, 2]. К таковым относятся и ко-

нечные продукты гликирования — КПГ (в англоязычной литературе: advanced glycation end products — AGE).

КПГ — гетерогенная группа веществ, образующихся в результате взаимодействия сахаров с аминокислотами.

Примером является реакция Майяра — многостадийный процесс, начинающийся с конденсации альдегидных групп моносахаров с аминогруппами лизина с образованием оснований Шиффа, которые затем превращаются в кетоамины (соединения Амадори). Окисление и конденсация соединений Амадори в конечном итоге приводят к образованию КПП. Наиболее известными представителями КПП являются пентозидин, образующийся при конденсации продуктов Амадори с аргинином, карбоксиметил- и карбоксиэтиллизин и производные метилглиоксала. КПП также могут формироваться в результате реакций окисления сахаров, липидов и аминокислот, приводящих к образованию альдегидов (например, малонового альдегида), способных ковалентно связываться со свободными аминогруппами различных аминокислот. Дальнейшие реакции окисления, циклизации и фрагментации приводят к образованию соединений, относящихся к КПП. Таким образом, образование КПП увеличивается в условиях окислительного и карбонильного стресса и гипергликемии [3, 4].

Важным источником экзогенных КПП (так называемых гликотоксинов) является готовая пища. Высокотемпературная обработка пищевых продуктов, особенно жарение, приводит к образованию большого количества КПП, которые способны абсорбироваться в кишечнике с последующей инкорпорацией в ткани. Экзогенные КПП по химическому составу не отличаются от эндогенных, и их накопление в организме приводит к одинаковым последствиям [5]. Табакокурение также является источником экзогенных КПП [5, 6].

Почки — главное место катаболизма КПП. Они выводятся почками путем фильтрации и, возможно, секреции с последующим катаболизмом в канальцах [7]. При снижении функции почек происходит задержка КПП в организме. При этом показано, что КПП оказывают повреждающее действие на почки. Накопление КПП в клетках мезангия ведет к увеличению продукции белков матрикса с одновременным снижением экспрессии металлопротеиназ, ответственных за деградацию матриксных протеинов [8]. КПП увеличивают продукцию клетками эндотелия клубочка коллагена и фибронектина, стимулируют апоптоз подоцитов и уменьшают экспрессию нефрина [9]. В эксперименте внутривенное введение крысам КПП, связанных с альбумином, вызывало гипертрофию клубочков, накопление в матриксе коллагена IV типа и утолщение базальной мембраны [10]. Таким образом, формируется порочный круг, что является характерным для патогенеза хронической болезни почек в целом.

Гемодиализ (ГД) снижает концентрацию циркулирующих КПП лишь в незначительной степени [11]. Более

эффективны в этом отношении конвекционные методы терапии, замещающей функцию почек (ЗПТ), и перитонеальный диализ (несмотря на повышенное интраперитонеальное образование КПП) [12—16]. Трансплантация почки приводит к значительному снижению уровня КПП в циркуляции [17]. При этом необходимо отметить, что негативные эффекты КПП реализуются главным образом при повышении их содержания в тканях, а не в кровяном русле. Так, исследование гистологических препаратов дистальных артерий, полученных во время формирования артериовенозных фистул, показало четкую связь между содержанием в этих образцах КПП и выраженностью кальцификации меди [18]. При этом, однако, не отмечено корреляции между уровнем циркулирующих КПП и sRAGE и содержанием КПП в стенке артерий. Не выявлено зависимости между уровнем КПП в крови и смертностью больных, находящихся на ГД [19, 20]. Единственным исключением является отмеченная прямая связь между повышенным в пределах нормы уровнем гликированного гемоглобина крови (относится к соединениям Амадори) и смертностью у больных без сахарного диабета (СД), получающих лечение хроническим ГД [21]. Более того, высокий уровень циркулирующих КПП может быть следствием и косвенным свидетельством адекватности питания больного. Таким образом, для клинических целей в первую очередь необходимы методики, позволяющие определить содержание КПП не в кровотоке, а в тканях. К таковым относится метод измерения интенсивности автофлюоресценции (АФ) кожи, предложенный недавно голландскими исследователями [22]. Метод основан на способности КПП флюоресцировать под воздействием ультрафиолетового излучения и соответственно измерении интенсивности автофлюоресценции кожи. Несмотря на то что некоторые представители КПП (карбоксиметил- и карбоксиэтиллизин, гидроимидазолон) не обладают способностью к флюоресценции, данный метод продемонстрировал достоверную корреляцию между интенсивностью АФ кожи и содержанием КПП в биоптатах кожи [4, 22]. Аналогичными возможностями обладает созданный в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова спектрометр для флюоресцентно-отражательных биомедицинских исследований [23]. Данное исследование посвящено начальной оценке возможностей применения этой методики у больных, получающих лечение хроническим ГД.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 76 больных (39 мужчин и 37 женщин), получавших лечение в отделении хронического гемодиализа ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и находившихся в стабильном состоянии. У всех больных получено информированное согласие на проведение исследования.

Средний возраст больных составил 53 года (от 20 до 88 лет), длительность гемодиализного лечения в среднем 83 мес (от 6 до 369 мес). Все больные получали сеансы ГД 3 раза в неделю; продолжительность сеанса составляла от 3,5 до 4,5 ч. Показатель Kt/V в среднем достигал $1,33 \pm 0,29$. Причиной развития терминальной стадии почечной недостаточности явились у 24 больных гломерулонефриты, у 16 интерстициальные поражения почек, у 10 гипертонический нефроангиосклероз, у 10 системные васку-

Контактная информация:

Голубев Роман Владимирович — к.м.н., зав. лаб. почечной недостаточности НИИ нефрологии; e-mail: romvladgol@gmail.com

Сведения об авторах:

Папаян Гарри Вазгенович — к.т.н., с.н.с. Центра лазерной медицины

Глазунова Анна Андреевна — врач межклинического отделения лазерной медицины

Коростелева Наталья Юрьевна — к.м.н., с.н.с. лаб. почечной недостаточности НИИ нефрологии

Петрищев Николай Николаевич — д.м.н., проф., дир. Центра лазерной медицины

Смирнов Алексей Владимирович — д.м.н., проф., дир. НИИ нефрологии, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней

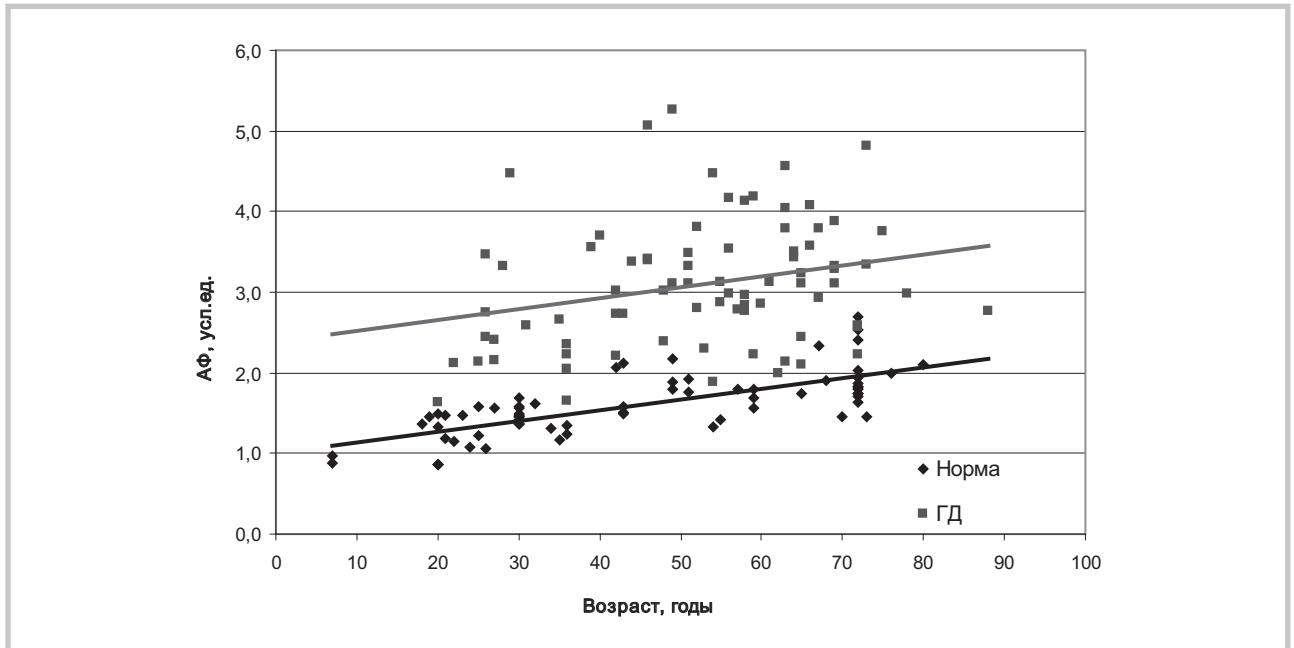


Рис. 1. Зависимость интенсивности АФ кожи от возраста у больных, получающих лечение хроническим ГД, и в контрольной группе (норма).

За единицу принят уровень АФ в «нулевом» возрасте «нормы».

литы, у 9 поликистозная болезнь и у 7 СД. Индекс массы тела составил в среднем $25,2 \pm 5,8$ кг/м². Диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) установлен у 46 (60,5%) из 76 больных. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) во время исследования и в течение 3 мес до него постоянно получали 45 (59%) больных, статины — 44 (58%), альфакальцидол — 47 (62%), пероральные препараты витаминов группы В (пентовит, нейромультивит) — 34 (45%), севеламер — 14 (18%).

Лабораторно-биохимические показатели крови (гемоглобин, альбумин, общий белок, общий кальций, неорганический фосфат, кальций-фосфорное произведение, креатинин, мочевины, трансаминазы, гаммаглутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, общий холестерин, триглицериды, мочевая кислота, паратгормон, ферритин, С-реактивный белок) определены в течение 2 нед перед измерением интенсивности АФ кожи.

АФ кожи измеряли во время сеанса ГД. В отличие от зарубежного аналога отечественный прибор оснащен оптоволоконным датчиком, что повышает удобство и расширяет возможности его применения. Измерение сигнала флуоресценции проводится при возбуждении на длине волны 365 нм и регистрации в области 460 ± 10 нм. Прибор подключается к персональному компьютеру через USB-порт и использует оригинальное программное обеспечение.

У каждого пациента выполняли 5 измерений интенсивности АФ кожи в области внутренней поверхности предплечья руки, «свободной» от артериовенозной фистулы, с последующим автоматическим расчетом среднего значения. Калибровку прибора проводили ежедневно перед каждым циклом измерений с помощью флуоресцентного стандарта USFS-200 («Labsphere Inc.», США). Интенсивность АФ кожи измеряли в условных единицах, приняв за единицу интенсивность АФ нормы при «нулевом» возрасте (определен путем экстраполяции возрастного тренда в контрольной группе; **рис. 1**). Контрольная группа состояла из 40 практически здоровых (по самооценке участников) лиц в возрасте от 7 до 80 лет. У некоторых из них измерения проводили неоди-

нократно с большими (до полугода) интервалами времени; всего проведено 69 измерений.

Математическую обработку данных выполняли с использованием лицензионного пакета программ StatSoft Statistica v. 6.0. Применяли стандартные методы дескриптивной статистики. Критический уровень статистической значимости принят равным 0,05. В зависимости от характера распределения данных сравнение количественных показателей в группах проводили с использованием парного критерия *t* Стьюдента либо непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты

Опыт использования показал простоту и удобство применения прибора. Продолжительность исследования (10 измерений) занимала около 1 мин у каждого больного. Негативных последствий (раздражение, повышенная чувствительность кожи в месте измерения и т.д.) не отмечено ни у одного из участников исследования.

В среднем интенсивность АФ кожи у больных, находящихся на ГД, составила $3,09 \pm 0,78$ усл. ед., что достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в контрольной группе ($1,60 \pm 0,39$ усл. ед.; **см. рис. 1**).

Наиболее четкую ($R=0,55$; $p < 0,001$) корреляцию интенсивность АФ продемонстрировала с продолжительностью лечения ГД (**рис. 2, а**).

Интенсивность АФ кожи также прямо коррелировала с возрастом больного: $R=0,28$; $p=0,014$ (**см. рис. 1**). При этом в группе пациентов в возрасте от 20 до 40 лет среднее значение данного показателя ($2,45 \pm 0,33$ усл. ед.) оказалось достоверно ($p < 0,01$) выше, чем у лиц старшего возраста (60—80 лет) из контрольной группы ($1,93 \pm 0,59$ усл. ед.). Это свидетельствует, что дисфункция почек яв-

ляется более важным, чем возраст, фактором накопления КПП.

У больных, страдающих ИБС, интенсивность АФ оказалась существенно ($R=0,39$; $p<0,001$) выше, чем у больных без данного диагноза (см. рис. 2, б). Обнаружена прямая корреляция ($R=0,30$; $p<0,01$) интенсивности АФ с индексом коморбидности Чарлсона (ИКЧ) у больных, находящихся на ГД (см. рис. 2, в).

Выявлена прямая зависимость ($R=0,25$; $p=0,028$) интенсивности АФ кожи от показателя интенсивности диализного лечения Kt/V . При этом Kt/V напрямую зависел от продолжительности лечения ГД: $R=0,32$; $p=0,005$.

Интенсивность АФ кожи оказалась достоверно более низкой у 10 больных с диагнозом системного васкулита: $2,55\pm 0,43$ усл. ед. против $3,17\pm 0,79$ усл. ед. у остальных 66 пациентов ($p=0,025$). По всей видимости, это связано с тем, что пациенты с данным диагнозом имели достоверно меньшую продолжительность диализного лечения (в среднем 56,9 мес против 87,3 мес у остальных больных; $p<0,001$) и были более молодыми (средний возраст 47,3 года против 54,2 года у остальной группы). У 7 больных СД интенсивность АФ кожи была также сравнительно невысокой ($2,82\pm 0,57$ усл. ед.), но при сравнении с остальной группой различие оказалось недостоверным. Достоверных различий между группами больных с прочими диагнозами также не обнаружено.

Не выявлено корреляций интенсивности АФ с основными обычно определяемыми у пациентов отделения ГД лабораторными показателями крови, а также корреляций интенсивности АФ с ростом, массой тела и индексом массы тела пациентов.

Прием лекарственных препаратов (ингибиторы АПФ, БРА, статины, витамины группы В, альфакальцидол, североламер) существенно не влиял на интенсивность АФ кожи.

Обсуждение

Полученные результаты совпадают с данными зарубежных исследователей о том, что наиболее значимыми факторами, определяющими содержание КПП в тканях, являются возраст и дисфункция почек. Объяснение является достаточно очевидным — с возрастом происходит накопление биохимически инертных КПП, которое увеличивается при снижении их экскреции почками и катаболизма. Этот факт наводит, однако, на важные дополнительные соображения. О близости патогенетических звеньев старения и уремического состояния стали говорить еще в конце прошлого века [24]. С 1974 г. существует понятие ускоренного атеросклероза у больных, находящихся на хроническом ГД [25]. К настоящему времени сформирована более широкая концепция так называемого ускоренного старения больных, получающих ЗПТ [26]. Ретенция КПП в тканях является одним из общих для старения и дисфункции почек патофизиологических звеньев.

КПП, как эндогенные, так и экзогенные, способны взаимодействовать с белками, в том числе с коллагеном, что приводит к нарушению пространственной структуры и функции белковых молекул [27, 28]. Образование перекрестных связей между молекулами эластина и коллагена способствует развитию уплотнения стенок крупных артерий [29, 30]. Показана прямая зависимость прогрессирования уплотнения сосудистой стенки с содержанием пен-

тозида в крови независимо от возраста, наличия СД и атеросклероза [31]. Под влиянием КПП происходит также изменение фенотипа гладких мышечных клеток сосудов с образованием остеобластоподобных клеток, что создает условия для кальцификации меди [32, 33].

Предполагается также участие КПП в процессах развития остеопатии. Кость содержит большое количество долгоживущих, метаболически инертных белков, таких как коллаген I типа, и таким образом, предрасположена к накоплению дефектных протеинов, модифицированных КПП [34, 35].

КПП активируют провоспалительные и прооксидативные сигнальные пути в клетках путем влияния на специфические рецепторы КПП (RAGE) или Toll-подобные рецепторы (TLR) 2-го и 4-го типов [36]. RAGE экспрессируются на поверхности мембраны многих типов клеток, в том числе эндотелиоцитов, гладких мышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов [37, 38]. Стимуляция этих рецепторов приводит к повышению продукции медиаторов воспаления, что создает условия для генерации эндогенных КПП [39, 40]. Экстрацеллюлярный белок, связывающий RAGE (EN-RAGE или S100A12), также является провоспалительным лигандом для КПП [39]. Предполагается, что EN-RAGE участвует в формировании ускоренного атеросклероза у больных, находящихся на ГД [39, 41]. Напротив, так называемый растворимый рецептор КПП (sRAGE) конкурентно связывает КПП, уменьшая тем самым их провоспалительный эффект [42, 43].

Сигнальный каскад, опосредованный RAGE, может быть инициирован не только КПП, но и β -амилоидным белком [34, 44, 45]. Этот каскад включает активацию пути ядерного фактора каппа-В и протеинкиназ, активируемых митогенами, что приводит к индукции НАДФ-оксидаз, увеличению продукции активных форм кислорода и экспрессии молекул адгезии, т.е. к активации воспаления и повреждения тканей [34, 46]. Тем самым замыкается порочный круг: окислительный и воспалительный стрессы стимулируют образование КПП, которые в свою очередь играют важную роль в формировании окислительного стресса и хронического субклинического воспаления. Назначение диеты с уменьшенным на 50% содержанием КПП больным с хронической болезнью почек III стадии привело через 4 мес к достоверному снижению уровня маркеров окислительного и воспалительного стресса [47]. У больных, получающих лечение перитонеальным диализом, применение аналогичной диеты привело к значительному снижению уровня циркулирующих КПП и высокочувствительного С-реактивного белка [5, 48].

Таким образом, задержка КПП в тканях тесно связана с общими для старения и уремии клиническими проявлениями: атеросклерозом и кальцификацией сосудистой стенки, остеопатией, а также (учитывая взаимосвязь окислительного и воспалительного стрессов и накопления КПП), можно предполагать, и с развитием саркопении, когнитивных и неврологических нарушений, снижением иммунного ответа и повышением риска развития инфекционных заболеваний [49].

Отчетливо прослеживается связь КПП и дисфункции митохондрий, развитие которой в настоящее время считают одним из основных механизмов старения [50]. Т. Nishikawa и соавт. [51] продемонстрировали, что снижение продукции митохондриями активных форм кислорода,

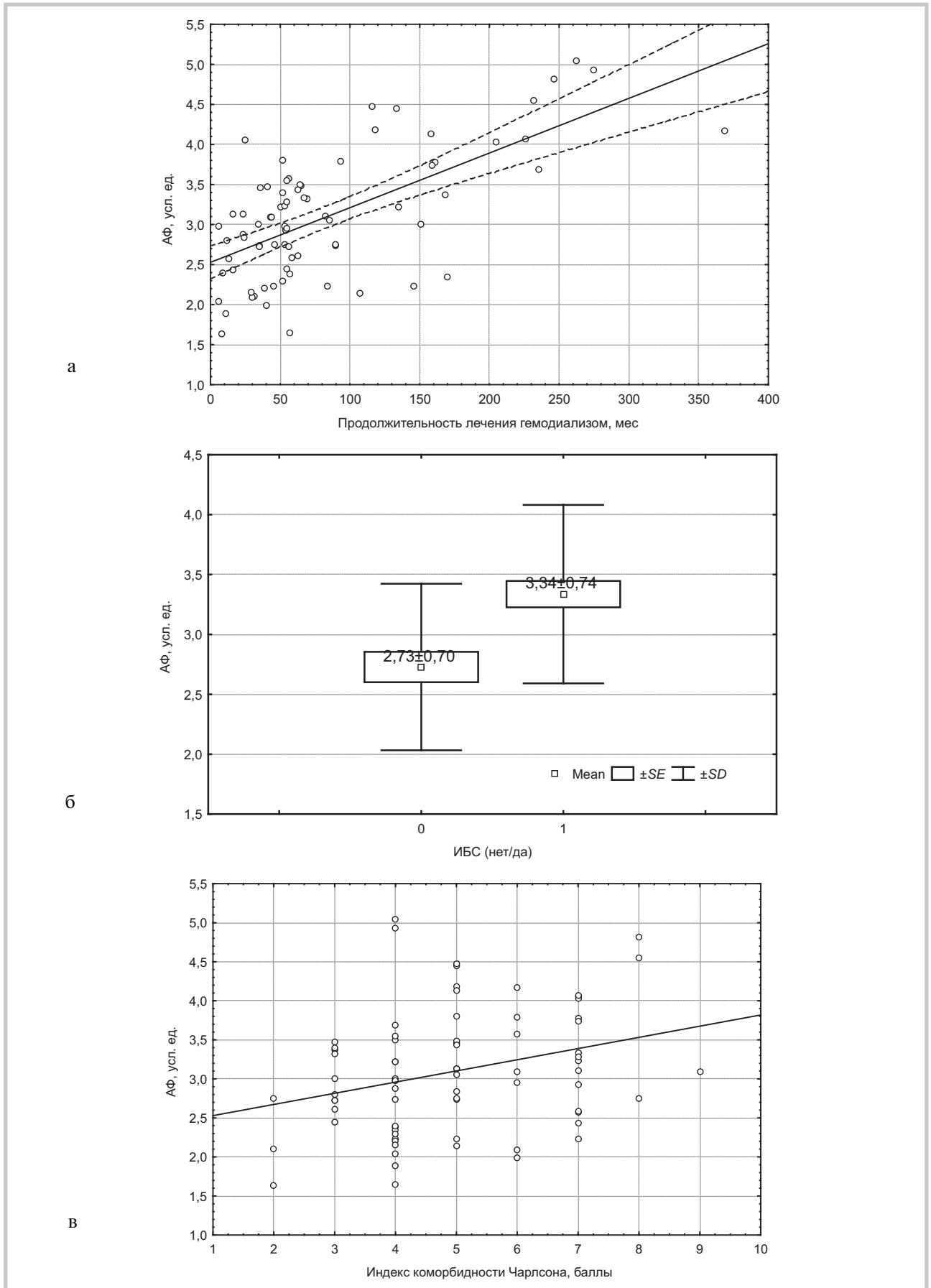


Рис. 2. Зависимость интенсивности АФ кожи от продолжительности лечения ГД (а), наличия ИБС (б), ИКЧ (в).

достигаемое несколькими различными способами (ингибция 2-го комплекса дыхательной цепи, применение разобщителей окислительного фосфорилирования, активация разобщающего протеина 1-го типа, активация марганцевой супероксиддисмутазы) предотвращало формирование КПП. В эксперименте обработка кардиомиоцитов карбоксиметиллизинном приводила к значительному нарушению процесса дыхания на митохондриях [52]. Таким образом, по аналогии с предложенным в 2003 г. термином «inflammaging» [53], отражающим важную роль хронического воспаления в формировании возрастных изменений, можно ввести в обращение понятие «accelerated AGEing», подчеркивающее значение КПП в этом процессе.

Отсутствие зависимости АФ кожи от характера основного заболевания, включая СД, неоднократно продемонстрировано ранее [4, 35, 54]. Показана корреляция уровня КПП с содержанием в крови гликированного гемоглобина, однако гипергликемия является важной, но не единственной причиной образования КПП. У больных, получающих лечение хроническим ГД, на содержание КПП в тканях помимо продолжительности ЗПТ и возраста, наибольшее влияние, вероятно, оказывает интенсивность окислительного стресса [3]. Отсутствие контроля маркеров окислительного стресса явилось серьезным ограничением данного исследования. Другим ограничением является отсутствие анализа диеты больных, существенным образом влияющей на уровень КПП в организме. Возможно, что обнаруженная прямая зависимость АФ кожи от показателя Kt/V объясняется именно диетологическими факторами: значение Kt/V определяется главным образом степенью снижения содержания мочевины в крови за время сеанса ГД, т.е. существенно зависит от преддиализного уровня мочевины в крови, который в свою очередь повышается при высокой пищевой нагрузке. В отсутствие специальных диетологических ограничений хорошее питание приводит к активному потреблению КПП с пищей. В то же время в обследованной группе показатель Kt/V оказался в прямой зависимости от продолжительности диализного лечения. Хорошо известно, что обеспечение высоких значений Kt/V является необходимым условием длительной выживаемости больных, получающих ЗПТ.

ИКЧ в значительной степени зависит от возраста больного, поэтому корреляция ИКЧ с интенсивностью АФ явилась ожидаемым результатом. ИКЧ имеет наивыс-

шую по сравнению с другими расчетными индексами прогностическую ценность при анализе выживаемости пациентов, находящихся на лечении хроническим ГД [55]. Данные ряда исследований свидетельствуют, что интенсивность АФ кожи также является достоверным и независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности у больных, находящихся на ГД [4, 56, 57]. Убедительная корреляция интенсивности АФ кожи и ИКЧ служит дополнительным доказательством этого.

В источниках литературы имеются указания на то, что интенсивность АФ кожи коррелирует с рядом биохимических показателей крови у больных, находящихся на ГД: триглицериды [4], гемоглобин, общий холестерин, кальций-фосфорное произведение [58]. В нашем исследовании не обнаружено достоверных корреляций интенсивности АФ ни с одним из обычно определяемых у таких больных биохимических параметров, что могло явиться результатом недостаточной статистической мощности исследования. Возможно, по этой же причине не выявлено связи между медикаментозной терапией у больных и интенсивностью АФ. В то же время в литературе описано влияние лекарственных препаратов (ингибиторы АПФ, БРА, севеламер, бенфотиамин, кальцитриол) главным образом на уровень циркулирующих КПП, но не на содержание КПП в тканях [4, 38, 59–62]. Кроме того, чтобы лекарственный препарат оказал клинически значимое влияние на концентрацию КПП в коже, продолжительность его приема должна быть достаточно велика. Мы же учитывали прием препаратов только в течение последних 3 мес перед исследованием.

Заключение

Содержание КПП в тканях может служить кумулятивным показателем метаболического стресса у больных, находящихся на ГД, поскольку накопление КПП является результатом воздействия целого ряда метаболических нарушений (окислительный, карбонильный, воспалительный стресс, гипергликемия). Неинвазивный, удобный и малозатратный метод определения КПП путем измерения АФ кожи может быть использован для оценки прогноза у больных, получающих лечение хроническим ГД, что нуждается в подтверждении в дальнейших исследованиях.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vanholder R, Glorieux G, De Smet R et al. New insights in uremic toxins. *Kidney Int.* 2003;84:S6-S10. doi:10.1046/j.1523-1755.63.s84.43.x.
2. Лукичев Б.Г., Подгаецкая О.Ю., Карунная А.В., Румянцев А.Ш. Индоксил сульфат при хронической болезни почек. *Нефрология.* 2014;18(1):25-32.
3. Miyata T, Wada Y, Cai Z et al. Implication of an increased oxidative stress in the formation of advanced glycation end products in patients with end-stage renal failure. *Kidney Int.* 1997;51(4):1170-1181. doi:10.1038/ki.1997.160.
4. Meerwaldt R, Hartog JW, Graaf R et al. Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation end products, predicts mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(12):3687-3693. doi:10.1681/ASN.2005020144.
5. Uribarri J, He JC. The low AGE diet: a neglected aspect of clinical nephrology practice? *Nephron.* 2015;130(1):48-53. doi:10.1159/000381315.
6. Stirban A, Tshope D. Vascular effects of dietary advanced glycation end products. *Int J Endocrinol.* 2015. doi:10.1155/2015/836498.
7. Uribarri J, Tuttle KR. Advanced glycation end products and nephrotoxicity of high-protein diets. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(6):1293-1299. doi:10.2215/CJN.01270406.
8. Daroux M, Prevost G, Maillard-Lefebvre H et al. Advanced glycation end -products: implications for diabetic and non-diabetic nephropathies. *Diabetes Metab.* 2010;36(1):1-10.

- doi:10.1016/j.diabet.2009.06.005.
9. Chuang PY, Yu Q, Fang W et al. Advanced glycation endproducts induce podocyte apoptosis by activation of the FOXO4 transcription factor. *Kidney Int.* 2007;72(8):965-976.
doi:10.1038/sj.ki.5002456.
 10. Yamamoto Y, Kato I, Doi T et al. Development and prevention of advanced diabetic nephropathy in RAGE-overexpressing mice. *J Clin Invest.* 2001;108(2):261-268.
doi:10.1172/JCI11771.
 11. Peppas M, Uribarri J, Cai W et al. Glycooxidation and inflammation in renal failure patients. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(4):690-695.
doi:10.1053/j.ajkd.2003.11.022.
 12. Friedlander MA, Wu YC, Schulac JA et al. Influence of dialysis modality on plasma and tissue concentrations of pentosidine in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(3):445-451.
doi:10.1016/0272-6386(95)90107-8.
 13. Fagugli RM, De Smet R, Buoncristiani U et al. Behavior of non-protein-bound and protein-bound uremic solutes during daily hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(2):339-347.
doi:10.1053/ajkd.2002.34518.
 14. Gerdemann A, Wagner Z, Solf A et al. Plasma levels of advanced glycation end products during haemodialysis, haemodiafiltration and haemofiltration: potential importance of dialysate quality. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(6):1045-1049.
doi:10.1093/ndt/17.6.1045.
 15. Lin CL, Huang CC, Yu CC et al. Reduction of advanced glycation end product levels by on-line hemodiafiltration in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(3):524-531.
doi:10.1016/S0272-6386(03)00747-9.
 16. Mac-Way F, Couture V, Utescu MS et al. Advanced glycation end products, aortic stiffness, and wave reflection in peritoneal dialysis as compared to hemodialysis. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(4):817-824.
doi:10.1007/s11255-013-0597-6.
 17. Slowik-Zylka D, Safranow K, Dziedziczko V et al. Association of plasma pentosidine concentrations with renal function in kidney graft recipients. *Clin Transplant.* 2010;24(6):839-847.
doi:10.1111/j.1399-0012.2009.01176.x.
 18. Janda K, Krzanowski M, Gajda M et al. Vascular effects of advanced glycation end products: content of immunohistochemically detected AGEs in radial artery samples as a predictor for arterial calcification and cardiovascular risk in asymptomatic patients with chronic kidney disease. *Dis Markers.* 2015.
doi:10.1155/2015/153978.
 19. Schwedler SB, Metzger T, Schinzel R, Wanner C. Advanced glycation end products and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62(1):301-310.
doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00423.x.
 20. Busch M, Franke S, Muller A et al. Potential cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: AGEs, total homocysteine and metabolites, and the C-reactive protein. *Kidney Int.* 2004;66(1):338-347.
doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00736.x.
 21. Ok ES, Ascig G, Toz H et al. Glycated hemoglobin predicts overall and cardiovascular mortality in non-diabetic hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2014;82(3):173-180.
doi:10.5414/CN108251.
 22. Meerwaldt R, Graaf R, Oomen PH et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia.* 2004;47(7):1324-1330.
doi:10.1007/s001125-004-1451-2.
 23. Папаян Г.В., Березин В.Б., Петришев Н.Н. и др. Спектрометр для флуоресцентно-отражательных биомедицинских исследований. *Оптический журнал.* 2013;1:56-67.
 24. Amann K, Ritz E. Cardiovascular abnormalities in ageing and in uraemia — only analogy or shared pathomechanisms? *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(Suppl 7):6-11.
doi:10.1093/ndt/13.suppl_7.6.
 25. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 1974;290(14):697-701.
doi:10.1056/NEJM197403282901301.
 26. Kooman JP, Broers NJ, Usvyat L et al. Out of control: accelerated aging in uremia. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(1):48-54.
doi:10.1093/ndt/gfs451.
 27. Yoshida N, Okumura K, Aso Y. High serum pentosidine concentrations are associated with increased arterial stiffness and thickness in patients with type 2 diabetes. *Metabolism.* 2005;54(3):345-350.
doi:10.1016/j.metabol.2004.09.014.
 28. Noordzij MJ, Lefrandt JD, Loeffen EA et al. Skin autofluorescence is increased in patients with carotid artery stenosis and peripheral artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012;28(2):431-438.
doi:10.1007/s10554-011-9805-6.
 29. Aronson D. Pharmacological prevention of cardiovascular aging — targeting the Maillard reaction. *Br J Pharm.* 2004;142:1055-1058.
doi:10.1038/sj.bjp.0705832.
 30. Utescu MS, Couture V, Mac-Way F et al. Determinants of progression of aortic stiffness in hemodialysis patients. *Hypertension.* 2013;62(1):154-160.
doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01200.
 31. Sims TJ, Rasmussen LM, Oxlund H, Bailey AJ. The role of glycation cross-links in diabetic vascular stiffening. *Diabetologia.* 1996;39(8):946-951.
doi:10.1007/BF00403914.
 32. Tanikawa T, Okada Y, Tanikawa R, Tanaka Y. Advanced glycation end products induce calcification of vascular smooth muscle cells through RAGE/p38 MAPK. *J Vasc Res.* 2009;46(6):572-580.
doi:10.1159/000226225.
 33. Ren X, Shao H, Wei Q et al. Advanced glycation end-products enhance calcification in vascular smooth muscle cells. *J Int Med Res.* 2009;37(3):847-854.
doi:10.1177/147323000903700329.
 34. Sanguinetti R, Puddu A, Mach F et al. Advanced glycation end products play adverse proinflammatory activities in osteoporosis. *Mediators Inflamm.* 2014.
doi:10.1155/2014/975872.
 35. Monnier VM, Mustata GT, Biemel KL et al. Cross-linking of the extracellular matrix by the Maillard reaction in aging and diabetes: an update on «a puzzle nearing resolution». *Ann NY Acad Sci.* 2005;1043:533-544.
doi:10.1196/annals.1333.061.
 36. Monden M, Koyama H, Otsuka Y et al. Receptor for advanced glycation end products regulates adipocyte hypertrophy and insulin sensitivity in mice: involvement of Toll-like receptor 2. *Diabetes.* 2013;62(2):478-489.
doi:10.2337/db11-1116.
 37. Basta G. Receptor for advanced glycation endproducts and atherosclerosis: from basic mechanisms to clinical implications. *Atherosclerosis.* 2008;196(1):9-21.
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.025.

38. Sung JY, Chung W, Kim AJ et al. Calcitriol treatment increases serum levels of the soluble receptor of advanced glycation end products in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Tohoku J Exp Med.* 2013;230(1):59-66. doi:10.1620/tjem.230.59.
39. Mahajan N, Malik N, Bahl A, Dhawan V. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its inflammatory ligand EN-RAGE in non-diabetic subjects with pre-mature coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2009;207(2):597-602. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.003.
40. Park S, Yoon SJ, Tae HJ, Shim CY. RAGE and cardiovascular disease. *Front Biosci.* 2011;16:486-497. doi:10.2741/3700.
41. Nakashima A, Carrero JJ, Qureshi AR et al. Effect of circulating soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and the proinflammatory RAGE ligand (EN-RAGE, S100A12) on mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2213-2219. doi:10.2215/CJN.03360410.
42. Basta G, Sironi AM, Lazzarini G et al. Circulating soluble receptor for advanced glycation end products is inversely associated with glycemic control and S100A12 protein. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4628-4634. doi:10.1210/jc.2005-2559.
43. Basta G, Leonardis D, Mallamaci F et al. Circulating soluble receptor of advanced glycation end products inversely correlates with atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010;77(3):225-231. doi:10.1038/ki.2009.419.
44. Kislinger T, Fu C, Huber B et al. N(ε)-(carboxymethyl)lysine adducts of proteins are ligands for receptor for advanced glycation end products that activate cell signaling pathways and modulate gene expression. *J Biol Chem.* 1999;274(44):31740-31749. doi:10.1074/jbc.274.44.31740.
45. Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. Advanced glycation end products: from precursors to RAGE: round and round we go. *Amino Acids.* 2012;42(4):1151-1161. doi:10.1007/s00726-010-0773-2.
46. Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Mol Med.* 2005;83(11):876-886. doi:10.1007/s00109-005-0688-7.
47. Vlassara H, Cai W, Goodman S et al. Protection against loss of innate defenses in adulthood by low advanced glycation end products (AGE) intake: role of the anti-inflammatory AGE-receptor-1. *J Mol Med.* 2005;83(11):876-886. doi:10.1210/jc.2009-0089.
48. Uribarri J, Peppas M, Cai W et al. Restriction of dietary glycotoxins reduces excessive advanced glycation end products in renal failure patients. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(3):728-731. doi:10.1097/01.ASN.0000051593.41395.B9.
49. White WE, Yaqoob MM, Harwood SM. Aging and uremia: is there cellular and molecular crossover? *World J Nephrol.* 2015;4(1):19-30. doi:10.5527/wjn.v4.i1.19.
50. Ziegler DV, Wiley CD, Velarde MC. Mitochondrial effectors of cellular senescence: beyond the free radical theory of aging. *Aging Cell.* 2015;14(1):1-7. doi:10.1111/ace.12287.
51. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature.* 2000;404(6779):787-790. doi:10.1038/35008121.
52. Nelson MB, Swensen AC, Winden DR et al. Cardiomyocyte mitochondrial respiration is reduced by receptor for advanced glycation end-products (RAGE) signaling in a ceramide-dependent manner. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(1):H63-69. doi:10.1152/ajpheart.00043.2015.
53. Franceschi C, Bonafe M. Centenarians as a model for healthy aging. *Biochem Soc Trans.* 2003;31(2):457-461. doi:10.1042/bst0310457.
54. Monnier VM, Bautista O, Kenny D et al. Skin collagen glycation, glycoxidation, and crosslinking are lower in subjects with long-term intensive versus conventional therapy of type 1 diabetes: relevance of glycated collagen products versus HbA1c as markers of diabetic complications. DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group. Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes.* 1999;48(4):870-880. doi:10.2337/diabetes.48.4.870.
55. van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW et al. How to adjust for comorbidity in survival studies in ESRD patients: a comparison of different indices. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(1):82-89. doi:10.1053/ajkd.2002.33916.
56. Wagner Z, Molnar M, Molnar GA et al. Serum carboxymethyllysine predicts mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(2):294-300. doi:10.1053/j.ajkd.2005.10.010.
57. Gerrits EG, Lutgers HL, Smeets GH et al. Skin autofluorescence: a pronounced marker of mortality in hemodialysis patients. *Nephron Extra.* 2012;2(1):184-191. doi:10.1159/000339282.
58. Папаян Г.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. и др. Измерение конечных продуктов гликирования в коже при хронической болезни почек методом автофлуоресцентной спектроскопии. *Клиническая нефрология.* 2014;6:17-22.
59. Forbes JM, Cooper ME, Thallas V et al. Reduction of the accumulation of advanced glycation end products by ACE inhibition in experimental diabetic nephropathy. *Diabetes.* 2002;51(11):3274-3282.
60. Vlassara H, Uribarri J, Cai W et al. Effects of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(6):934-942. doi:10.2215/CJN.12891211.
61. Muller-Krebs S, Nissle K, Tsobaneli J et al. Effect of benfotiamine in podocyte damage induced by peritoneal dialysis fluid. *Front Med (Lausanne).* 2015;2:10. doi:10.3389/fmed.2015.00010.
62. Yubero-Serrano EM, Woodward M, Poretzky L et al. Effects of sevelamer carbonate on advanced glycation end products and antioxidant/pro-oxidant status in patients with diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(5):759-766. doi:10.2215/CJN.07750814.

Поступила 05.10.2015

Резистентная цитомегаловирусная инфекция у реципиентов аллогенных почек от родственных доноров

В.А. ГОРЯЙНОВ, М.М. КААБАК, Н.Н. БАБЕНКО, Е.Н. ПЛАТОВА, А.Г. АГАНЕСОВ, М.М. МОРОЗОВА, В.В. ПАНИН

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Выяснить влияет ли цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) на результаты операции пересадки почки от живых родственных доноров.

Материалы и методы. В основную группу включили 17 (7,27%) пациентов (возраст от 3 лет до 51 года; 10 мужчин и 7 женщин, 8 детей и 9 взрослых), у которых развилась резистентная ЦМВИ. Для сравнительного анализа сформирована контрольная группа из 113 (возраст от 1 до 61 года; 61 мужчина и 52 женщины, 40 детей и 73 взрослых), у которых ЦМВ-ПЦР всегда была отрицательной, т.е. отсутствовала ДНК ЦМВ. Продолжительность эпизодов ЦМВИ составила от 44 до 232 дней.

Результаты. Больным назначали валганцикловир в дозе 450 мг/сут. В конце курса терапии у всех пациентов полимеразная цепная реакция (ПЦР) ЦМВ была отрицательной. Ни один больной не умер, потерял один трансплантат. Среди 113 больных контрольной группы (ЦМВ-ПЦР отрицательная) потеряны 6 трансплантатов и умерли 4 больных. Статистический анализ показал, что результаты операции пересадки родственных почек были практически одинаковыми.

Заключение. Преодоление резистентной ЦМВИ достигается увеличением длительности применения валганцикловира или повышением его дозы. ЦМВИ не влияет на результаты пересадки родственных почек.

Ключевые слова: пересадка почки, цитомегаловирусная инфекция, антивирусная терапия.

Resistant cytomegalovirus infection in living related donor kidney allograft recipients

V.A. GORYAINOV, M.M. KAABAK, N.N. BABENKO, E.N. PLATOVA, A.G. AGANESOV, M.M. MOROZOVA, V.V. PANIN

Acad. V.V. Petrovsky Russian Surgery Research Center, Moscow, Russia

Aim. To clarify whether cytomegalovirus (CMV) infection can affect the results of living related donor kidney transplantation.

Subjects and methods. A study group included 17 (7.27%) patients (10 men and 7 women; 8 children and 9 adults) aged 3 to 51 years who had developed resistant CMV infection. For comparative analysis, a control group was formed from 113 patients (61 men and 52 women; 40 children and 73 adults) aged 1 to 61 years, whose CMV polymerase chain reaction (PCR) had always been negative, i.e. CMV DNA was absent. The duration of CMV infection episodes was 44 to 232 days.

Results. The patients were given valganciclovir in a dose of 450 mg/day. CMV PCR was negative in all the patients at the end of therapy. None of the patients died; one graft was lost. In the control (negative CMV PCR) group, 6 grafts were lost in 113 patients and 4 patients died. Statistical analysis showed that the results of related donor kidney transplantation were virtually equal.

Conclusion. Suppression of resistant CMV infection can be achieved with the longer use of valganciclovir or its higher dose. CMV infection fails to affect the results of related donor kidney transplantation.

Keywords: kidney transplantation, cytomegalovirus infection, antiviral therapy.

ПЦР — полимеразная цепная реакция
ЦМВ — цитомегаловирус

ЦМВИ — ЦМВ-инфекция

Цитомегаловирус (ЦМВ) — важный патоген у реципиентов трансплантированных органов. Некоторые рандомизированные исследования показали, что антивирусная профилактика значительно уменьшает частоту развития ЦМВ-инфекций (ЦМВИ) и заболеваний [1–9]. Общеизвестно, что наличие ЦМВИ повышает риск отторжения, а также увеличивает летальность и, следовательно, ухудшает результаты пересадки почек. В следствие этого в повседневной практике многих центрах трансплантации назначают антивирусные препараты всем пациентам из группы повышенного риска (ЦМВ-серопозитивные реципиенты или ЦМВ-серонегативные реципиенты, получившие трансплантат от ЦМВ-серопозитивных доноров).

Мы назначаем антивирусные препараты всем ЦМВ-серопозитивным реципиентам и ЦМВ-серонегативным, реципиентам, получившим трансплантат от ЦМВ-серопозитивного донора. Обычно достаточно провести 2–3-недельный курс валганцикловира (вальцит), чтобы добиться элиминации вируса, о чем судят по отрицательным результатам определения ЦМВ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Однако встречаются реципиенты, резистентные к указанному препарату и вирус ЦМВ сохраняется у них довольно продолжительное время. В связи с этим мы решили проанализировать группу из 17 резистентных к валганцикловиру больных, чтобы выяснить, каким образом данная ситуация влияет на них

результаты пересадки почек от живого родственного донора.

Материалы и методы

С апреля 2004 г. по июль 2013 г. в отделении трансплантации почки ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского выполнены 272 пересадки почки от живого родственного донора у 127 детей и 145 взрослых в возрасте от 1 года до 63 лет.

Основную группу вошли 17 (7,27%) пациентов (возраст от 3 лет до 51 года; 10 мужчин и 7 женщин, 8 детей и 9 взрослых), у которых развилась резистентная ЦМВИ. Для сравнительного анализа сформирована контрольная группа из 113 (возраст от 1 до 61 года; 61 мужчина и 52 женщины, 40 детей и 73 взрослых), у которых ЦМВ-ПЦР всегда была отрицательной, т.е. отсутствовала ДНК ЦМВ. Демографическая структура больных контрольной и основной групп больных практически идентична.

При статистической обработке полученных данных использована оценка кумулятивной выживаемости по Каплану—Мейеру, кумулятивного риска по Вилкоксоу. Кроме того, высчитывали процент потерь трансплантатов и процент летальных исходов.

Результаты

Эпизоды резистентной к валганцикловиру ЦМВИ наблюдалась у 17 (7,27%) из 272 реципиентов в сроки от 0,20 до 127,7 мес (в среднем $29,8 \pm 43,7$ мес) после пересадки почек. Ранние эпизоды ЦМВИ отмечены у 8 реципиентов через 0,2—3,21 мес после трансплантации (в среднем $1,9 \pm 1,1$ мес). У 9 реципиентов эпизоды ЦМВИ наблюдались в отдаленные сроки после операции — 10,5—127,7 мес (в среднем $63,3 \pm 44,7$ мес).

У детей длительность виремии составила $104,6 \pm 61,4$ дня, у взрослых — $99,2 \pm 23,4$ дня (критерий Стьюдента $t=0,25$; $p=0,805$). Следовательно, возраст больного не влияет на продолжительность эпизода ЦМВИ. Продолжительность ранних эпизодов ЦМВИ достигала $86,5 \pm 23,31$ дня, поздних эпизодов — $115,3 \pm 54,3$ дня. На первый взгляд создается впечатление, что чем больше срок после пересадки, тем продолжительнее эпизоды ЦМВИ. Однако, как показал статистический анализ с использованием критерия Стьюдента, эти различия статистически незначимы (критерий Стьюдента $t=1,32$; $p=0,207$). Следовательно, срок после пересадки почки также не влияет на продолжительность эпизода ЦМВИ.

У женщин эпизоды ЦМВИ оказались короче, чем у мужчин ($95,6 \pm 34,9$ и $108,0 \pm 50,7$ дня соответственно), но различия статистически незначимы ($t=0,469$; $p=0,645$).

Следовательно, пол также не влияет на продолжительность эпизодов ЦМВИ.

Терапия этих эпизодов ЦМВИ осуществлялась с помощью валганцикловира для перорального применения. У 13 больных доза препарата составляла 450 мг/сут, у 3 ограничили его введением в дозе 225 мг/сут, поскольку у них была снижена функция трансплантированных почек. Одной пациентке 16 лет вынуждены были увеличить дозу валганцикловира до 900 мг/сут, поскольку упорно сохранялся высокий титр ЦМВ. У всех пациентов удалось добиться отсутствия ДНК ЦМВ в крови, что свидетельствовало об успешном подавлении ЦМВИ.

В контрольной группе умерли 4 (3,54%) больных из 113 и потеряны 6 (5,31%) аллогенных почек из 113. В группе больных с ЦМВИ летальные исходы отсутствовали (100% кумулятивная выживаемость реципиентов) и потеряны один трансплантат в группе взрослых больных через 18 мес после трансплантации почки; 3-летняя кумулятивная выживаемость трансплантатов составила 94,11%. Причина потери трансплантата — острое отторжение на фоне фибропластических изменений. В группе детей не потеряно ни одного трансплантата (100% кумулятивная выживаемость реципиентов с функционирующими трансплантатами). Результаты вычисления кумулятивной выживаемости по Каплану—Мейеру представлены на **рис. 1**. При этом различия по данному показателю ($t=0,2661$; $p=0,7912$), а также по степени кумулятивного риска (**рис. 2**) статистически незначимы.

Обсуждение

Согласно сложившемуся мнению ЦМВИ обязательно сопровождается увеличением летальности реципиентов трансплантированных органов, повышением частоты эпизодов отторжения, сопровождающихся потерей аллопочек [10—13]. Однако, как показал анализ нашего клинического материала (17 резистентных к валганцикловиру пациентов), это не всегда справедливо. Из 17 резистентных к валганцикловиру пациентов не умер ни один, а потеряны один трансплантат у пациента 21 года.

Таким образом, анализ нашего клинического материала показал, что вопреки всеобщему мнению о неизбежном увеличении частоты потери трансплантированных почек и летальных исходов при ЦМВИ мы не наблюдали подобного явления.

В группе ЦМВ-серонегативных реципиентов процент потерь трансплантатов был практически таким же, как и в основной группе, — не было ни одного летального исхода.

Заключение

Преодоление резистентной ЦМВИ достигается увеличением длительности применения валганцикловира или повышением его дозы.

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация:

Горяйнов Виктор Андреевич — д.м.н., в.н.с. отд-ния пересадки почки; 119991 Москва, Абрикосовский пер., 2; тел: +7(499)248-1112; e-mail: vik-kid@mail.ru

Сведения об авторах:

Каабак Михаил Михайлович — д.м.н., проф., зав. отд-нием пересадки почки

Бабенко Надежда Николаевна — к.м.н., с.н.с. отд-ния пересадки почки

Морозова Маргарита Мироновна — к.м.н., в.н.с. патолого-анатомического отд-ния

Панин Василий Владимирович — к.м.н., в.н.с. лаб. клинической биохимии

Платова Елена Николаевна — к.м.н., в.н.с. отд. клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики

Аганесов Александр Георгиевич — д.м.н., проф., зав. отд-нием вертебрологии

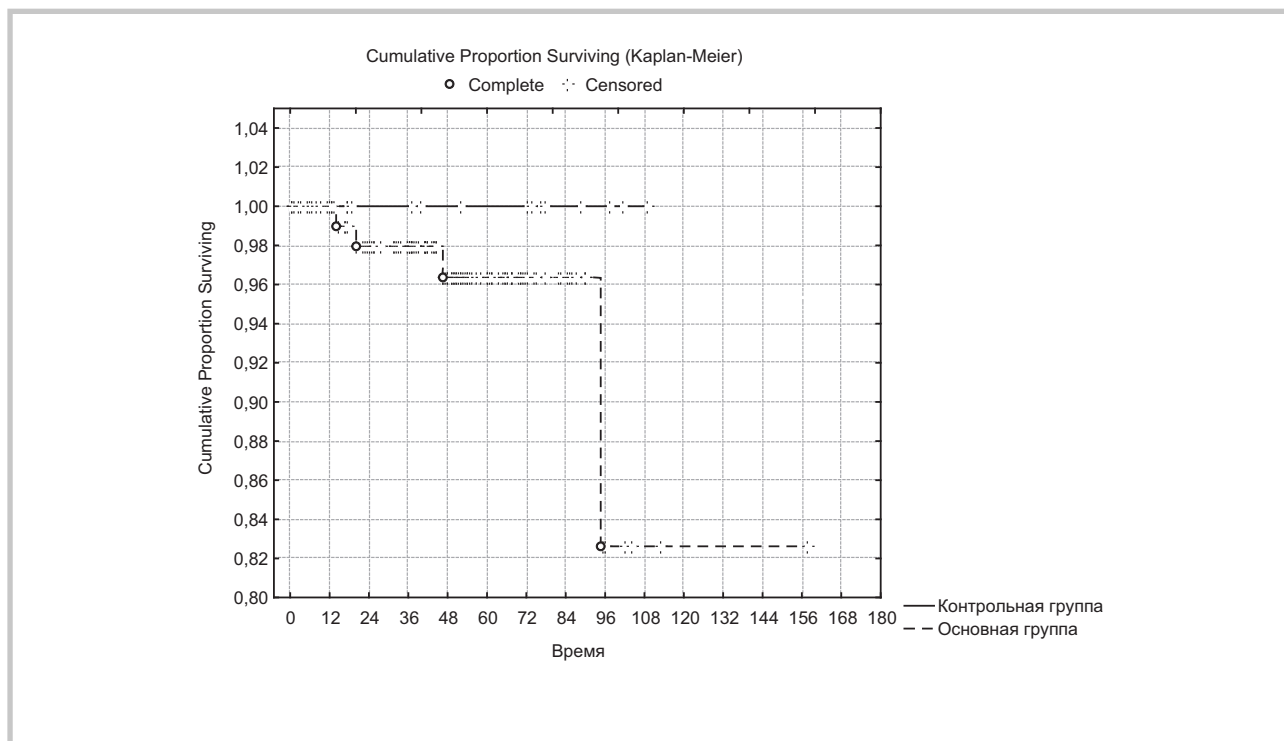


Рис. 1. Кумулятивная выживаемость пациентов в исследуемой группе и контрольной группе.

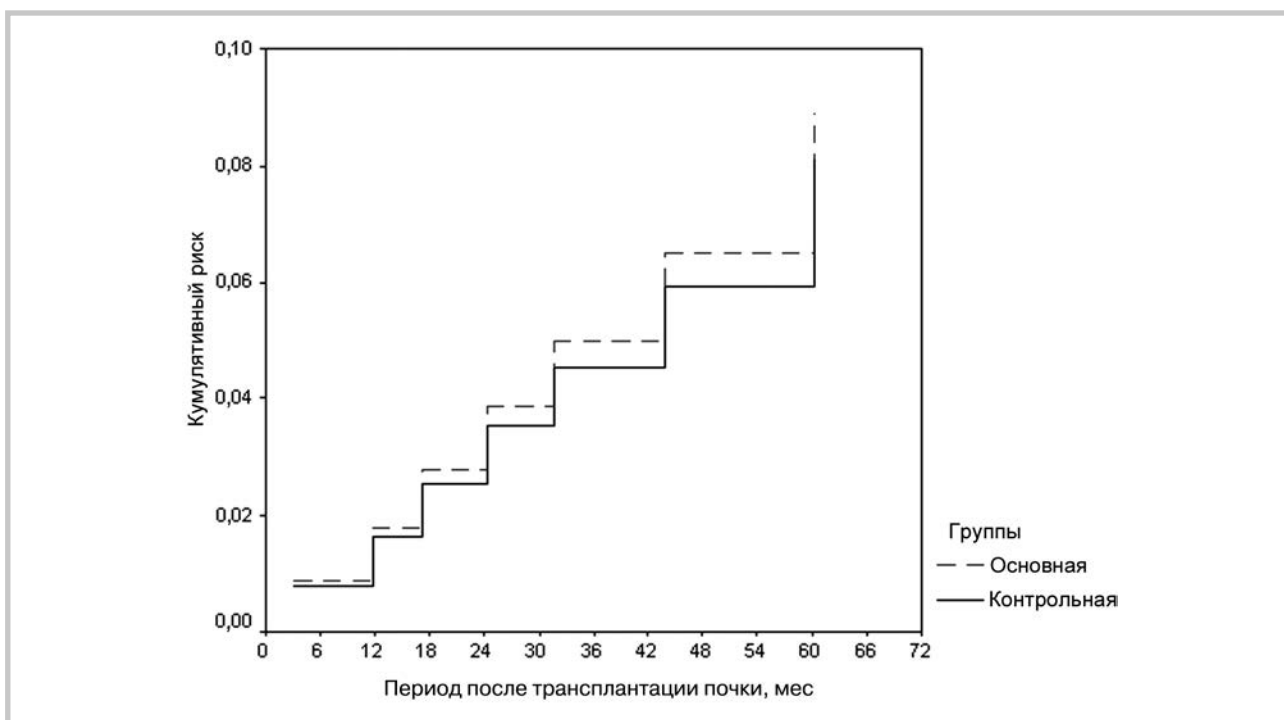


Рис. 2. Степень кумулятивного риска в исследуемой и контрольной группах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каабак М.М., Сандриков В.А., Рагимов А.А. Анализ выживания почечного аллотрансплантата по данным регистра Российского диализного общества и возможные пути улучшения отдаленных результатов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2006;4:31.
2. Горяинов В.А., Каабак М.М., Молчанова Е.А. Плазмаферез для лечения реперфузионной травмы при пересадке почки. Влияние на ближайшие и отдаленные результаты. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2002;5:43-45.

3. Каабак М.М., Горяйнов В.А., Зокоев А.К., Бабенко Н.Н., Рагимов А.А., Салимов Э.Л., Соловьева И.Н., Алексеева Л.А., Морозова М.М., Шишло Л.А. Десятилетний опыт применения раннего плазмафереза после пересадки почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2009;11(1):28-33.
4. Горяйнов В.А., Каабак М.М., Бабенко Н.Н., Зокоев А.К., Морозова М.М., Шишло Л.А. Аллотрансплантация родственных почек у детей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2008;6:58-62.
5. Каабак ММ, Babenko NN, Zokoev AK, Samsonov DV, Sandrikov VA, Maschan AA. Alemtuzumab induction in pediatric kidney transplantation. *Pediatric Transplantation*. 2013;17(2):168-178.
6. Balfour NH Jr, Chase DA. A randomized, placebo-controlled trial of oral acyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in recipients of renal allografts. *N Engl J Med*. 1989;320(21):1381.
7. Gane E, Saliba FM, Valdecassas GJ. Randomized trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. *Lancet*. 1997;350(9093):1729.
8. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM. Valaciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation International Valaciclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(19):1462.
9. Barkholt L, Lewensohn-Fuchs I, Ericzon BG. High-dose acyclovir prophylaxis reduces cytomegalovirus disease in liver transplant patients. *Transplant Infect Dis*. 1999;1(2):89.
10. Paya C, Humar A, Dominguez E. Efficacy and safety of valganciclovir vs oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4:611.
11. Pescovitz M. Benefits of cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplantation. *Transplantation*. 2006;82:S4.
12. Pareyra L, Bruges M, Gaspar A et al. Prevention of cytomegalovirus disease in renal transplantation: single-center experience. *Transpl Proc*. 2009;41:877.
13. Leroy F, Secher A, Abou Ayache R, et al. Cytomegalovirus prophylaxis with intravenous polyvalent immunoglobulin in high-risk transplant recipients. *Transplant Proc*. 2006;38:2324.

Поступила 06.04.2015

Неполная тромботическая микроангиопатия как вариант течения атипичного гемолитико-уремического синдрома

Н.А. КОЗЛОВСКАЯ, Н.В. ЧЕБОТАРЕВА, А.Д. НИКОГОСОВА, К. А. ДЕМЬЯНОВА, В.А. ВАРШАВСКИЙ, С.В. РОШУПКИНА

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Представленное наблюдение иллюстрирует трудности диагностики атипичного гемолитико-уремического синдрома (АГУС) при «неполной» форме тромботической микроангиопатии (ТМА) — в отсутствие тромбоцитопении, одного из признаков классической триады АГУС, что привело к отсроченной верификации диагноза и прогрессирующему поражению почек. Обсуждается необходимость проведения биопсии почки и включения в круг диагностического поиска АГУС как при наличии полного набора симптомов этого заболевания, так и в отсутствие одного из них.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, «неполная» тромботическая микроангиопатия, прогрессирующая почечная недостаточность.

Incomplete thrombotic microangiopathy as a variant of hemolytic-uremic syndrome

N.L. KOZLOVSKAYA, N.V. CHEBOTAREVA, A.D. NIKOGOSOVA, K.A. DEMYANOVA, V.A. VARSHAVSKY, S.V. ROSHCHUPKINA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The described case illustrates difficulties in diagnosing atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) in incomplete thrombotic microangiopathy (TMA) in the absence of thrombocytopenia, one of the signs of the classic triad of aHUS, which has resulted in the delayed verification of its diagnosis and in progressive kidney injury. The paper discusses the need to carry out kidney biopsy and to include sHUS in both the presence of a complete set of symptoms of this disease and in the absence of one of them into a range of diagnostic search.

Keywords: atypical hemolytic-uremic syndrome, incomplete thrombotic microangiopathy, progressive renal failure.

АГУС — атипичный гемолитико-уремический синдром
ТМА — тромботическая микроангиопатия
МАГА — микроангиопатическая гемолитическая анемия
ОПП — острое повреждение почек
СКр — креатинин сыворотки крови
Hb — гемоглобин

НС — нефротический синдром
АД — артериальное давление
АГ — артериальная гипертония
ТПП — тромбоцитопеническая пурпура
БПГН — быстро прогрессирующий гломерулонефрит
ГБМ — гломерулярная базальная мембрана

Атипичный гемолитико-уремический синдром (АГУС) — опосредованная комплементом тромботическая микроангиопатия (ТМА), характеризующаяся классической триадой симптомов — микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), тромбоцитопенией и острым повреждением почек (ОПП) [1], поскольку именно они являются основной мишенью микро-тромбообразования. В основе АГУС лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента вследствие мутации генов, кодирующих синтез белков — регуляторов системы комплемента: фактора комплемента Н (CFH), фактора комплемента I (CFI), фактора комплемента В (CFB), мембранного кофакторного протеина (MCP) и С3, или выработки аутоантител к фактору Н — основному регуляторному белку альтернативного пути [2]. На микроскопическом уровне при ТМА отмечаются отек эндотелиальных клеток с их отслойкой от базальной мембраны, пролиферация клеток интимы, расширение субэндотелиального пространства с отложением в нем фибрина и образованием тромбов, что приводит к окклюзии просвета сосудов, вызывая развитие ишемии органов и тканей [3].

АГУС относят к редким (орфанным) заболеваниям ввиду того что распространенность его составляет 2–7 случаев на 1 млн населения (детей и взрослых) [4]. Заболевание может развиваться в любом возрасте, однако чаще встречается у детей и молодых взрослых [5]. АГУС нередко манифестирует неспецифическими

симптомами: общей слабостью, тошнотой, рвотой, снижением аппетита. У большинства пациентов заболевание дебютирует ОПП с быстрым развитием терминальной стадии почечной недостаточности уже в исходе первого эпизода острой ТМА. У 20% больных наблюдаются экстраренальные повреждения: головного мозга, сердца, легких, в 5% случаев развивается полиорганная недостаточность вследствие генерализованной ТМА [5]. Однако не меньшую опасность представляет скрытое, субклиническое течение болезни с персистированием на протяжении недель или месяцев слабовыраженной анемии, транзиторной тромбоцитопении при сохранной функции почек [6]. Варибельность клинических проявлений болезни, отсутствие ранних маркеров АГУС и возможности проведения дифференциальной диагностики различных форм ТМА нередко затрудняют своевременную постановку диагноза. В свою очередь поздняя диагностика АГУС и отсутствие специфической терапии являются основными причинами развития необратимого повреждения почек и неблагоприятного прогноза.

Приводим клиническое наблюдение, которое иллюстрирует особенности субклинического течения АГУС и неблагоприятные последствия такой формы заболевания.

Пациент Б., 16 лет. С 2009 г. отмечались анемия (гемоглобин — Hb 110 г/л), увеличение СОЭ (25–34 мм/ч), протеинурия 0,2–0,7 г/л и микрогематурия. В сентябре 2015 г. проведена вакцина-

ция от гриппа, после которой стали беспокоить головные боли, тошнота, рвота. Артериальное давление (АД) не измерял. При амбулаторном обследовании выявлена протеинурия 5 г/л, эритроцитурия 178 кл/мкл (норма до 1 кл/мкл³), общий белок 59 г/л, креатинин сыворотки крови (СКр) 179 мкмоль/л, уровень Hb составлял 123 г/л, тромбоциты 282 тыс. в 1 мкл. В связи с этим в конце сентября 2015 г. госпитализирован в стационар по месту жительства. Отмечены появление анемии (Hb 108—103 г/л), число тромбоцитов 178 тыс., нарастание СКр до 316 мкмоль/л, признаки умеренного нефротического синдрома — HС (суточная протеинурия до 3,88 г/сут, общий белок 47 г/л, альбумин 29 г/л). Впервые зарегистрировано повышение АД до 160/100 мм рт.ст. В течение 4 сут после поступления документировано нарастание СКр до 432 мкмоль/л. Маркеры гепатитов, ВИЧ, системной красной волчанки и ANCA отрицательные. С учетом высокого темпа нарастания СКр диагностирован быстропрогрессирующий гломерулонефрит (БПГН), назначен преднизолон внутрь (40 мг/сут) и внутривенно в виде «пульсов» (суммарно введено 5000 мг). Однако самочувствие пациента ухудшалось, отмечено усиление тошноты, рвоты, появление жидкого стула, повышение температуры тела до 37,2 °С. В связи с прогрессирующим заболеванием направлен в Клинику им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова для уточнения диагноза и выбора тактики лечения. При поступлении Hb 91—102 г/л, шизоциты в мазке периферической крови, число тромбоцитов 300—236 тыс. в 1 мкл, повышение активности лактатдегидрогеназы до 803 ед/л. Отмечалась артериальная гипертензия (АГ), сохранялся HС прежней выраженности, СКр 327 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 27 мл/мин в пробе Реберга. Предполаген ГУС, в связи с чем для уточнения характера поражения почек выполнена биопсия и определена активность ADAMTS-13 в плазме крови, составившая 85% от уровня в контрольной плазме (референсные значения 93—113%), D-димер 2,18 мкг/мл (норма менее 0,5 мкг/мл).

Гистологическое исследование почечного биоптата выявило склерозированные по ишемическому типу клубочки, диффузно-очаговый склероз интерстициальной ткани и атрофию канальцев, занимающие более 50% площади паренхимы, артериолосклероз/гиалиноз. В единственной обнаруженной в биоптате приносящей артериоле отмечено мукоидное набухание интимы. Иммуногистохимическое исследование выявило лишь очаговое гранулярное свечение фибриногена на гломерулярной базальной мембране (ГБМ). Полученные результаты свидетельствовали о диффузном гломерулосклерозе и нефросклерозе.

Анализ течения заболевания позволил практически сразу установить диагноз АГУС, основанием для которого послужили дебют после вакцинации от гриппа, признаки МАГА, указание в анамнезе на снижение числа тромбоцитов более чем на 25% от исходного, прогрессирующее поражение почек в отсутствие системных заболеваний. Результаты морфологического исследования ткани почки не противоречили этому диагнозу: выраженные склеротические изменения клубочков ишемического характера, мукоидное набухание эндотелия приносящей артериолы, признаки артериолосклероза/гиалиноза мелких сосудов у подростка без длительной АГ и отложение фибриногена на ГБМ можно рассматривать как следствие почечной ТМА.

Таким образом, особенностью течения АГУС у данного пациента является длительный субклинический период болезни с

персистированием небольшой анемии, минимального мочевого синдрома, неспецифических симптомов (слабость, утомляемость), что не давало оснований задуматься о серьезности их причины и привело к поздней диагностике заболевания. Другим фактором, способствующим отсроченной верификации диагноза, послужила «неполная» форма ТМА без тромбоцитопении. Количество тромбоцитов оставалось нормальным на всем протяжении болезни, лишь однократно снизившись более чем на 25% от исходного в период развития острого эпизода ТМА, но и тогда превышало нижнюю границу нормы. Поскольку тромбоцитопения является одним из ключевых симптомов классической триады любой ТМА наряду с МАГА и ОПП, ее отсутствие не только затрудняет диагностику, но, очевидно, может существенно ухудшить прогноз пациента с АГУС в связи с несвоевременным началом патогенетической терапии или ее отсутствием, как это и произошло в представленном наблюдении. Между тем нормальное число тромбоцитов — нередкая ситуация при первичных ТМА. Хотя истинная распространенность неполной «атромбоцитопенической» ТМА в популяции больных с этим синдромом неизвестна, по данным различных исследований, ее частота варьирует от 13 до 44%. Так, в раннем ретроспективном анализе особенностей ТМА, включавшем 111 взрослых пациентов с тромбоцитопенической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) и ГУС разной этиологии, у 40% больных количество тромбоцитов было нормальным [7]. Тромбоцитопения отсутствовала у 15% пациентов из педиатрической когорты больных АГУС, имевших документированные мутации в генах регуляторных белков комплемента [5]. У 19% пациенток с акушерским АГУС в момент манифестации заболевания число тромбоцитов превышало 150 тыс. в 1 мкл [8]. В смешанной когорте больных с морфологически верифицированной ТМА число тромбоцитов оказалось нормальным в 44% случаев [9]. В исследовании M. Sallee и соавт. [10], проводивших анализ на 2 больших когортах пациентов АГУС во Франции, установлена высокая частота неполной формы болезни (у 20 (13%) из 150 больных), причем специфических причин для отсутствия тромбоцитопении авторы не обнаружили. Частота выявления мутаций генов альтернативного пути системы комплемента, клиническая картина, ответ на плазмотерапию и почечный прогноз в отсутствие тромбоцитопении были сопоставимы с таковыми при тромбоцитопенической форме АГУС. Однако неполный спектр клинических проявлений, по мнению авторов, является неблагоприятным фактором поздней диагностики и начала терапии АГУС, что делает эту форму наиболее коварной [10]. Пример нашего пациента подтверждает их точку зрения.

Мы полагаем, что для наименее описанного варианта течения АГУС, при котором с самого начала заболевания отсутствует тромбоцитопения, целесообразно также использовать термин «субклиническая ТМА», предложенный нами ранее для характеристики ее у пациента, которому диагноз АГУС был установлен в момент первого острого эпизода, а затем отмечалось лишь медленное, но неуклонное нарастание уровня креатинина в крови в отсутствие гематологических проявлений [11].

Эквивалентом этому понятию, с нашей точки зрения, может служить термин «атромбоцитопеническая тромбоцитопеническая микроангиопатия», который несколько лет назад предложили S. De Setges и P. Isenring [9]. Среди 50 пациентов с морфологически подтвержденной ТМА при АГУС авторы выделили группу из 10 больных, у которых показанием к биопсии почки стала почечная недостаточность неустановленной этиологии при очевидных гистологических признаках ТМА. К ним авторы отнесли преимущественное поражение артериол с пролиферацией интимы и/или отек эндотелиальных клеток с отложением фибрина в просвете капилляров и артериол, сморщивание или двуконтурность базальных мембран капилляров клубочка, вторичный мезангиоллизис. Оказалось, что на момент постановки диагноза число пациентов, нуждающихся в диализе, среди «атромбоцитопениче-

Сведения об авторах:

Козловская Наталья Львовна — д.м.н., проф. каф. нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования

Чеботарева Наталья Викторовна — к.м.н., в.н.с. научно-исследовательский отд. нефрологии Научно-исследовательского центра *Никогосова Анна Дмитриевна* — ординатор клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней

Демьянова Ксения Андреевна — асп. каф. нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования

Вариавский Владимир Анатольевич — проф. каф. патологической анатомии

Рошупкина Светлана Васильевна — зав. отд.-нием нефрологии клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней

Контактная информация:

Чеботарева Наталья Викторовна — к.м.н., в.н.с. научно-исследовательский отд. нефрологии Научно-исследовательского центра; e-mail: natasha_tcheb@mail.ru

ских» больных было выше, чем среди больных с низким числом тромбоцитов, а 5-летняя общая и почечная выживаемость были ниже, чем в группе больных с тромбоцитопенией, по-видимому, из-за более поздней диагностики болезни [9]. Мы полагаем, что причиной отсутствия тромбоцитопении у пациентов этой категории является очаговый, мозаичный характер микротромбообразования в сосудистом русле почек. При этом распространенность и выраженность внутривисцерального тромботического процесса недостаточна для появления тромбоцитопении потребления. Однако персистенция ТМА в микроциркуляторном русле почек может приводить к постепенному нарастанию их ишемии, что проявляется синдромом сосудистой нефропатии — неуклонным снижением функции почек, появлением и/или нарастанием выраженности АГ и протеинурии вплоть до формирования ХС.

Таким образом, представленное наблюдение демонстрирует неполную атромбоцитопеническую форму ТМА как один из возможных клинических фенотипов АГУС. При этом субклиническое течение заболевания в отсутствие тромбоцитопении не означает отсутствия его активности, что подтверждается быстрым формированием почечной недостаточности вследствие нараста-

ющего нефросклероза в условиях персистирующей ишемии почек. Скрытая, атромбоцитопеническая форма АГУС является неблагоприятным прогностическим фактором, поскольку диагноз в подобных случаях нередко устанавливают уже на додиализной стадии поражения почек. В то же время отсутствие полного спектра гематологических проявлений АГУС в сочетании с прогрессирующей почечной недостаточностью в клинической практике часто ведет к ошибочной диагностике БПГН и необоснованному назначению иммуносупрессивной терапии. В таких случаях, особенно у молодых пациентов, следует помнить о включении в круг диагностического поиска синдрома ТМА с обязательным исследованием всех лабораторных маркеров МАГА. Проведение биопсии почки больным с установленным микроангиопатическим гемолизом, но без тромбоцитопении, абсолютно необходимо, поскольку служит единственным методом диагностики ТМА, а от своевременного установленного диагноза и безотлагательно начатого лечения зависит не только почечный, но и общий прогноз пациента.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, haemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int.* 2001;60:831-846.
- Noris M, Remuzzi G. Atypical haemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;361:1676-1687.
doi:10.1056/NEJMra0902814
- Kaplan BS, Meyers KE, Schulman SL. The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(6):1126-1133.
doi:10.5582/ir.2014.01001.
- Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, Loirat C, Pecoraro C, Taylor CM, Van de Kar N, Vandewalle J, Zimmerhackl LB. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:687-696.
doi:10.1007/s00467-008-0964-1.
- Sellier-Leclerc AL, Fremaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, Boudailliez B, Bouissou F, Deschenes G, Gie S, Tsimaratos M, Fischbach M, Morin D, Nivet H., Alberti C, Loirat C. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(8):2392-2400.
doi:10.1681/ASN.2006080811.
- Fremaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaime F, Dragon-Durey MA, Ngo S. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide french series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:554-562.
doi:10.2215/CJN.04760512.
- Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor — cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood.* 2001;98(6):1765-1772.
doi:10.1182/blood.V98.6.1765.
- Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallee M, Caillard S, Couzi L, Essig M, Ribes D, Dragon-Durey MA, Bridoux F, Rondeau E, Frémeaux-Bacchi V. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:859-867.
doi:10.1681/ASN.2009070706.
- De Serres SA, Isenring P. Athrombocytopenic thrombotic microangiopathy, a condition that could be overlooked based on current diagnostic criteria. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:1048-1050.
doi:10.1093/ndt/gfn687.
- Sallee M, Ismail K, Fakhouri F, Vacher-Coponat H, Moussi-Frances J, Fremaux-Bacchi V, Burtey S. Thrombocytopenia is not mandatory to diagnose haemolytic and uremic syndrome. *BMC Nephrology.* 2013;14(3):1471-2369.
doi:10.1186/1471-2369-14-3.
- Козловская Н.Л., Демьянова К.А., Кузнецов Д.В., Кучиева А.М., Боброва Л.А., Столяревич Е.С. «Субклиническая» тромботическая микроангиопатия при атипичном гемолитико-уремическом синдроме: единичный случай или закономерность? *Нефрология и диализ.* 2014;16(2):280-287.

Поступила 25.02.2016

Вторичная моноклональная гаммапатия после аутотрансплантации костного мозга как причина ухудшения функции почек при болезни депозитов легких цепей иммуноглобулинов

И.Г. РЕХТИНА¹, Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА¹, Е.С. СТОЛЯРЕВИЧ², И.В. ГАЛЬЦЕВА¹, П.Э. ПОВИЛАЙТИТЕ³, Л.С. БИРЮКОВА¹

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ГБУ Ростовской области «Патолого-анатомическое бюро», Ростов, Россия

Аннотация

Представлено клиническое наблюдение пациентки с нефропатией вследствие болезни депозитов легких цепей, обусловленной секрецией белка Бенс-Джонса κ . После индукционной терапии по схеме бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон достигнута полная иммунохимическая ремиссия. Функция почек оставалась без изменений (скорость клубочковой фильтрации 16 мл/мин), отмечалось уменьшение протеинурии с 5,8 до 2,6 г/сут. Для консолидации ремиссии выполнена высокодозная химиотерапия мелфаланом (200 мг/м²) с аутотрансплантацией периферических стволовых клеток крови. Через год после трансплантации секреция легких цепей κ отсутствовала, однако появился моноклональный IgG λ в количестве 3,2 г/л. В этот же период стал прогрессировать нефротический синдром (суточная протеинурия 12 г), развилась зависящая от диализа почечная недостаточность. В повторном биоптате почки выявленные изменения свидетельствовали об уменьшении количества депозитов в почках, состоящих из легких цепей κ . Вместе с тем явная отрицательная динамика в виде прогрессирования нефросклероза, а также фиксация IgG и легких цепей λ в клубочках (в зонах склероза) заставляют предполагать участие моноклонального белка IgG λ в генезе дальнейшего повреждения почки. Обращено также внимание на разные характеристики депозитов в стенке капилляров по плотности (по данным электронной микроскопии), что может указывать на их различный качественный состав и, возможно, различную давность формирования. Парапротеин G λ исчез через год без терапии, что свидетельствует о его реактивном характере. Полученные данные подтверждают, что ухудшение функции почек обусловлено воздействием парапротеина G λ вследствие вторичной (после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток) моноклональной гаммапатии.

Ключевые слова: нефропатия, болезнь депозитов легких цепей, вторичная моноклональная гаммапатия.

Secondary monoclonal gammopathy after bone marrow autotransplantation as a cause of worse renal function in light chain immunoglobulin deposition disease

I.G. REKHTINA¹, L.P. MENDELEEVA¹, E.S. STOLYAREVICH², I.V. GALTSEVA¹, P.E. POVILAITITE³, L.S. BIRYUKOVA¹

¹Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Rostov Reginal Bureau of Pathology, Rostov-on-Don, Russia

The paper describes a clinical case of a female woman with nephropathy due to light chain deposition disease caused by secretion of κ Bence-Jones protein. Complete immunochemical remission was achieved after induction therapy using a bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone regimen. Renal function remained unchanged (glomerular filtration rate 16 ml/min), there was a reduction in proteinuria from 5.8 to 2.6 g/day. High-dose melphalan (200 mg/m²) chemotherapy with peripheral blood stem cell autotransplantation was performed as consolidation of remission. A year posttransplantation, there was no secretion of κ light chains; however, monoclonal IgG lambda emerged in a quantity of 3.2 g/l. At the same period, nephrotic syndrome became progressive (daily proteinuria 12 g) and dialysis-dependent renal failure developed. A repeat renal biopsy specimen revealed changes, suggesting that there was a decrease in renal deposits of κ light chains. Simultaneously with this, the obvious negative trend as progressive nephrosclerosis and fixation of IgG and λ light chains in the glomeruli (in the sclerotic areas) cause IgG λ monoclonal protein to be involved in the genesis of further kidney injury. Attention is also paid to different characteristics of capillary wall deposits by density (according to the electron microscopic findings), which may point to their different qualitative composition and possibly different formation duration. Papaprotein G λ disappeared after a year without therapy, suggesting its reactivity. The findings confirm that worse renal function is caused by the action of paraprotein G λ due to secondary (after autologous hematopoietic stem cells transplantation) monoclonal gammopathy.

Keywords: nephropathy, light chain deposition disease, secondary monoclonal gammopathy.

АД — артериальное давление
ауто-ТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток
БДЛЦ — болезнь депозитов легких цепей
БМК — базальные мембраны капилляров
ПН — почечная недостаточность

СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СЛЦ — свободные легкие цепи
ТП — трансплантация почки
ХБП — хроническая болезнь почек
VCD — бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон

ВПЕРВЫЕ В РОССИИ

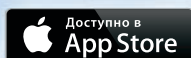
Приложения

для iPad от издательства

Медиа Сфера



Реклама



К статье *И.Г. Рехтиной и соавт.* «Вторичная моноклональная гаммапатия после аутотрансплантации костного мозга как причина ухудшения функции почек при болезни депозитов легких цепей иммуноглобулинов»

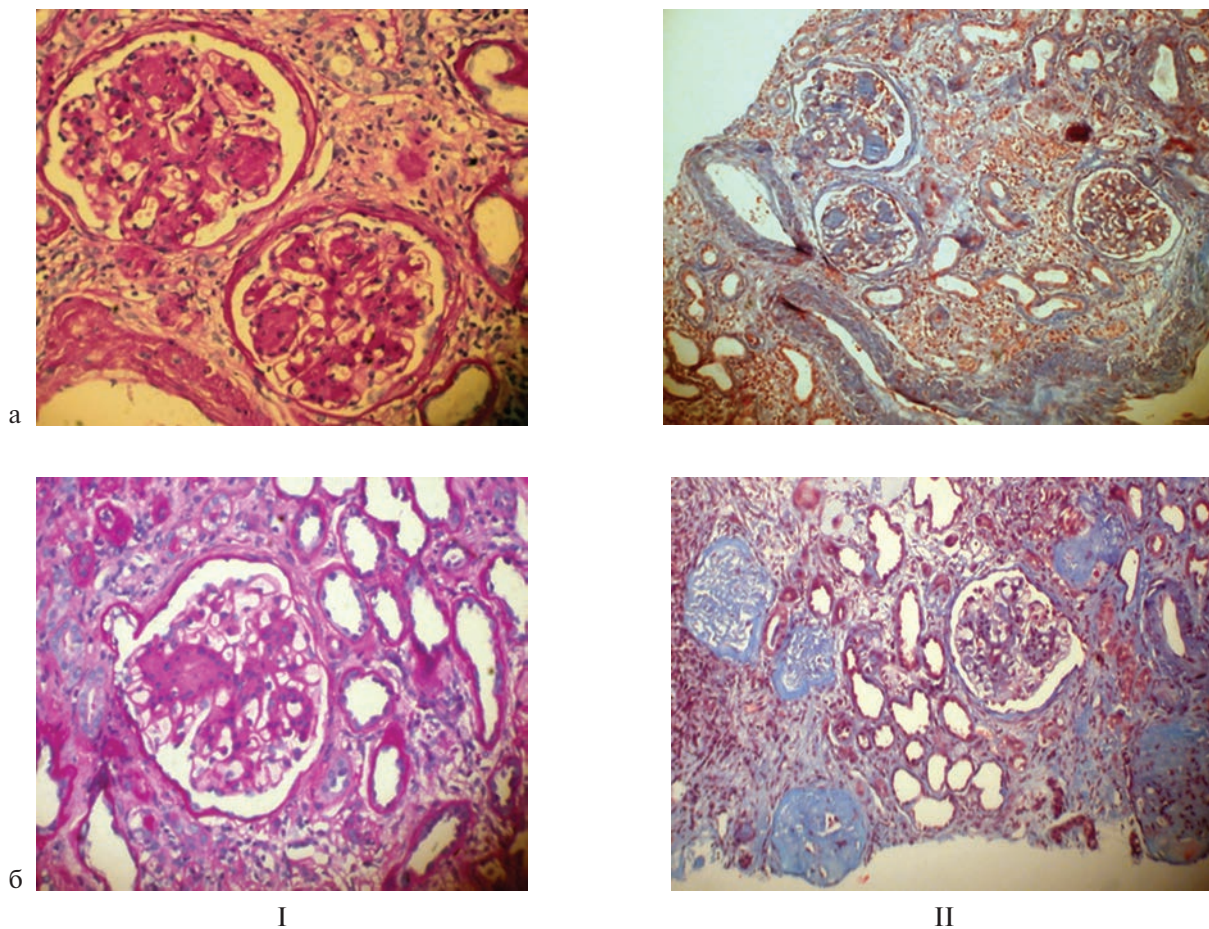


Рис. 1. Биоптат почки.

а — до лечения (2012 г.); б — при развитии терминальной стадии ПН (2014 г.). I — окраска PAS, ув. 200; II — окраска по Массону, ув. 100.

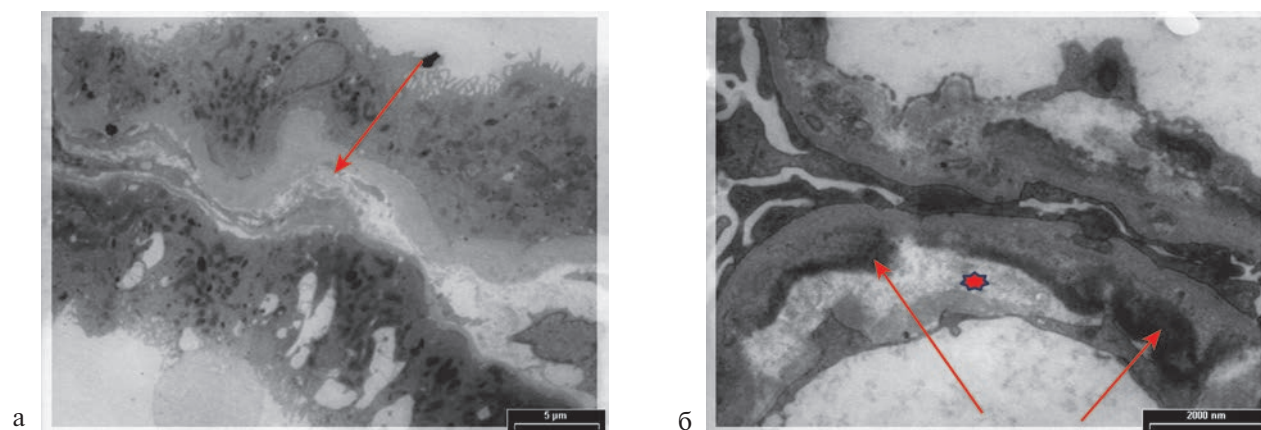


Рис. 2. Электронная микроскопия биоптата почки после лечения.

а — утолщенные БМК канальцев (стрелка), депозитов нет, ув. 800; б — просветления (звездочка) и плотные депозиты (стрелки), ув. 2800.

Болезнь депозитов легких цепей (БДЛЦ) — редкое системное заболевание, в основе которого лежит продукция моноклональных легких цепей с депонированием их в различных органах, что приводит к прогрессирующей дисфункции органов. Только в 20% случаев БДЛЦ выявляют множественную миелому или другие лимфопролиферативные заболевания [1]. В большинстве случаев признаки опухолевого заболевания отсутствуют и БДЛЦ рассматривают как самостоятельную нозологическую форму. Недавно принят термин *monoclonal gammopathy of renal significance* (моноклональная гаммапатия с преимущественным поражением почек), который объединяет большой спектр поражений почек моноклональным парапротеином [2, 3].

При БДЛЦ возможны поражения самых различных органов, наиболее часто в патологический процесс вовлекаются почки, сердце, печень.

Если БДЛЦ развивается вследствие лимфопролиферативного заболевания, то лечение проводится в соответствии с основным диагнозом. Трудности в выборе тактики терапии возникают в отсутствие онкологического заболевания. БДЛЦ относится к редким заболеваниям, возможно, потому контролируемые исследования не проводились, и рекомендации по лечению основаны на согласованном мнении отдельных специалистов. В настоящее время наиболее эффективной считается терапия, направленная на эрадикацию патологического клона плазматических клеток, включая трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). При принятии решения о тактике лечения учитывают ряд факторов: возраст пациента, вовлечение и степень дисфункции внутренних органов, в первую очередь почек и сердца. При хронической болезни почек (ХБП) I—III стадии лечение направлено на сохранение функции почек. У пациентов с ХБП IV—V стадии вероятность улучшения функции почек минимальна. В этих случаях цель терапии — предотвращение повреждения других органов (сердца, печени и др.). В качестве терапии первого ряда рекомендована трехкомпонентная программа, включающая бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон (VCD). Высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК показана группе больных с хорошим общесоматическим статусом, без клинически значимых экстрапочечных поражений, а также при планируемой трансплантации почки (ТП). Перед высокодозной консолидацией обычно проводят 4 курса терапии по программе VCD [4].

ТП при БДЛЦ рекомендована только в случае стойкой полной ремиссии после выполнения ауто-ТГСК, что позволяет предотвратить рецидив заболевания в почечном трансплантате [5, 6]. При сохраняющейся моноклональной секреции в среднем через 33 мес в почечном трансплантате вновь развивается БДЛЦ, что приводит к утрате его функции [7].

При достижении полного гематологического ответа у большинства больных отмечается улучшение функции почек, в том числе уменьшение протеинурии и купирование нефротического синдрома [5, 8—10]. Методом повторной нефробиопсии доказана возможность резорбции депозитов легких цепей в почках при длительной полной ремиссии [11, 12].

Таким образом, современная тактика лечения, включающая высокодозную химиотерапию, позволяет в большинстве случаев

добиться полного гематологического ответа и сохранить или улучшить функцию почек при БДЛЦ. Мы представляем редкий, практически казуистичный, случай ухудшения функции почек при БДЛЦ у пациентки, находящейся в полной ремиссии после ауто-ТГСК.

Больная *М.Н.Э.*, 55 лет, поступила в ФГБУ ГНЦ МЗ России в августе 2012 г. В течение последних 10 лет отмечалась артериальная гипертония с повышением артериального давления (АД) до 180/100 мм рт.ст., проводилась гипотензивная терапия. В августе 2010 г. впервые выявлены протеинурия (3,23 г/сут), повышенные концентрации креатинина (271 мкмоль/л). В течение последующих 2 лет отмечалось постепенное нарастание протеинурии до 5,81 г/сут, азотемии (креатинин 350 мкмоль/л; скорость клубочковой фильтрации — СКФ 17 мл/мин). В 2012 г. выполнена биопсия почки. В биоптате: 36 клубочков, 5 из них полностью склерозированы. Клубочки увеличены в размерах, гиперклеточные за счет мезангиальной пролиферации (до 8—10 клеток на зону мезангия) с сопутствующим выраженным расширением мезангия, в том числе по типу бесклеточных узлов. В нескольких клубочках определяются массивные отложения гиалина в проекции капиллярных петель. Стенки капиллярных петель утолщены, одноконтурные. Диффузно-очаговый склероз интерстициальной ткани занимает около 50% почечной паренхимы. Атрофия канальцев. Базальные мембраны капилляров (БМК) атрофичных канальцев, а также сохраненных канальцев мозгового вещества утолщены. Диффузная лимфоцитарная инфильтрация интерстициальной ткани (рис. 1, А и далее см. на цв. вклейке). Иммунофлюоресценция: IgG (+) линейно по клубочковым и канальцевым БМК; IgA (–); IgM (–); C3 (–); C1q (–); фибрин (–); легкие цепи κ (++) линейно по клубочковым и базальным БМК, легкие цепи λ (+/–). Окраска Конго красным негативна. Заключение: нодулярный гломерулосклероз. Морфологическая картина характерна для БДЛЦ.

В миелограмме 3,4% плазматических клеток. В трепанобиоптате костного мозга плазматической инфильтрации не выявлено. Иммунохимическое исследование: в сыворотке свободные легкие цепи (СЛЦ) κ 146 мг/л, СЛЦ λ 54,8 л/л, СЛЦ 2,66 (норма у больных с почечной недостаточностью — ПН). В моче методом иммунофиксации выявлены следы белка Бенс-Джонса κ . Клубочковая протеинурия. При рентгенологическом исследовании деструкций в костях скелета не обнаружено.

Таким образом, данных, подтверждающих множественную миелому и другие лимфопролиферативные заболевания, не получено. Не выявлено также патологических изменений других внутренних органов. На основании исследования биоптата почки (нодулярный гломерулосклероз, фиксация легких цепей κ вдоль БМК клубочков), а также выявления белка Бенс-Джонса κ в моче установлен диагноз: болезнь депозитов легких цепей с поражением почек. ХБП IV стадии.

С целью сохранения функции почек, предотвращения вовлечения в патологический процесс других внутренних органов решено провести индукционную терапию с последующей ауто-ТГСК. Больной проведены 4 курса терапии по схеме VCD в результате чего достигнута полная иммунохимическая ремиссия. В апреле 2013 г. выполнена ауто-ТГСК (доза мелфалана 200 мг/м²). С сентября 2013 г. по апрель 2014 г. получала поддерживающую терапию бортезомибом, сохранялась полная гематологическая ремиссия. Ответ в виде улучшения состояния почек не достигнут, однако их функция оставалась стабильной (креатинин 340 мкмоль/л, СКФ 16 мл/мин). Отмечалось снижение протеинурии до 2,6 г/сут.

В апреле 2014 г. в отсутствие моноклональной секреции легких цепей κ в сыворотке стал определяться парапротеин G λ 3,2 г/л. С этого же времени у больной отмечены нарастание клу-

Сведения об авторах:

Менделеева Лариса Павловна — д.м.н., проф., зам. генерального директора по научной работе и инновациям, зав. отд. высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ ГНЦ МЗ России

Столяревич Екатерина Сергеевна — д.м.н., доц. каф. нефрологии ФПДО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Гальцева Ирина Владимировна — к.м.н., зав. научно-клинической лаб. иммунофенотипирования клеток крови и костного ФГБУ ГНЦ МЗ России

Повивайтите Патриция Эдмундовна — к.б.н., зав. отд. экспериментальной патоморфологии ГБУ РО «Патолого-анатомическое бюро»

Бирюкова Людмила Семеновна — д.м.н., проф., зав. отд.-нием полиорганной патологии и гемодиализа ФГБУ ГНЦ МЗ России

Контактная информация:

Рехтина Ирина Германовна — д.м.н., в.н.с. научно-клинического отделения полиорганной патологии и гемодиализа ФГБУ ГНЦ МЗ России; 125167 Москва, Новый Зыковский пр., 4; тел.: +7(495)613-4966; e-mail: rekhtina.i@blood.ru

Динамика изменений моноклональной секреции и результатов исследования биоптата почки до лечения и при ухудшении функции почек

Показатель	Исходно (до лечения; 2012 г)	При ухудшении функции почек (2014 г.)
Иммунохимическое исследование:		
сыворотка	Моноклональной секреции нет	Парапротеин G λ в следовом количестве
моча	Белок Бенс-Джонса в следовом количестве	Белок Бенс-Джонса не выявлен
Биоптат почки:		
число склерозированных клубочков, %	14	71
склероз интерстициальной ткани, %	50	70
IgG (линейно по клубочковым и канальцевым БМК)	+	++
IgA	Нет	Нет
IgM	Нет	++ (в зонах склероза)
легкие цепи κ	++ (линейно по по клубочковым и канальцевым БМК)	++ (линейно по канальцевым БМК)
легкие цепи λ	+/-	++ (в зонах склероза)

бочковой протеинурии до 12 г/сут, развитие нефротического синдрома и быстропрогрессирующее ухудшение функции почек. При гистологическом исследовании костного мозга выявлена картина гипоплазии, плазматических клеток не обнаружено. При проточной цитофлуориметрии количество всех плазматических клеток составило 0,014%, что не превышало нормы (0,14—0,3%). Тем не менее среди плазмочитов имелось 7,5% клеток с aberrантным иммунофенотипом CD138⁺/CD38⁺/CD45⁺/CD19⁻, что составило 0,01% от всех просчитанных событий. Результаты проточной цитофлуориметрии подтвердили отсутствие нарастания патологического клона плазматических клеток, поэтому химиотерапия не проводилась. В августе 2014 г. в связи с развитием терминальной стадии ПН (креатинин 800 мкмоль/л; СКФ <10 мл/мин) начато лечение программным гемодиализом. В это время выполнена повторная биопсия почки. В биоптате почки: из 14 клубочков 10 полностью склерозированы. В мезангии и просвете расширенных капиллярных петель определяются массивные отложения PAS-позитивного бесклеточного вещества, а также гиалина в проекции склерозированных капиллярных петель. Оставшиеся клубочки увеличены в размерах, имеют дольчатую структуру за счет выраженного расширения мезангия с сопутствующей мезангиальной пролиферацией и образованием бесклеточных узлов. Диффузно-очаговый склероз интерстициальной ткани и атрофия канальцев занимают более 70% почечной паренхимы. Диффузно-очаговая инфильтрация интерстициальной ткани лимфоцитами. Стенки артерий утолщены за счет отложения PAS-позитивного бесклеточного материала (рис. 1, Б). Иммунофлюоресценция: IgG (++) линейно по клубочковым и канальцевым БМК, IgA (-), IgM (++) в зонах склероза, легкие цепи κ (+) линейно по клубочковым БМК, лямбда (++) в зонах склероза. Окраска с Конго красным негативна. При электронной микроскопии БМК клубочков утолщены, депозиты линейно-прерывистые, высокой электронной плотности, преимущественно субэндотелиальные. Кроме того, в БМК клубочков отмечаются электронно-прозрачные участки. В зонах гиалиноза содержатся единичные крупные депозиты средней электронной плотности, при большом увеличении имеющие зернистую структуру. В интерстициальной ткани выраженный отек, БМК канальцев в основном утолщены, местами расслоены, содержат единичные просветления, электронно-плотных депозитов не обнаружено. Описанная картина соответствует болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов (рис. 2). Результаты световой и иммунофлюоресцентной микроскопии биоптата почки до и после лечения представлены в **таблице**.

При контрольном обследовании пациентки через год (май 2015 г.) в миелограмме плазматические клетки составляли

0,8%. При иммунохимическом исследовании парапротеинемия не выявлена. Сохранялась зависимость от диализа ПН. Исчезновение парапротеина без лечения подтверждает вторичный (реактивный) характер моноклональной гаммапатии после ауто-ТГСК.

Таким образом, у пациентки с нефропатией вследствие БДЛЦ и после циторедуктивной терапии, включавшей высокодозную консолидацию, достигнута полная гематологическая ремиссия, что сопровождалась уменьшением протеинурии, стабилизацией функции почек. Прекращение секреции легких цепей κ сопровождалась изменением морфологической картины в почках. В повторном биоптате почки не отмечено фиксации легких цепей κ вдоль БМК клубочков, уменьшение интенсивности флюоресцентного свечения вдоль БМК канальцев. При электронной микроскопии не выявлено депозитов в БМК канальцев. На месте существовавших ранее депозитов в клубочках и канальцах образовались электронно-прозрачные участки. Подобные просветления после резорбции депозитов нами описаны ранее [13]. Выявленные изменения свидетельствуют об уменьшении числа депозитов в почках, состоящих из легких цепей κ . Вместе с тем явная отрицательная динамика в виде нарастания нефро-склероза, а также фиксация IgG и легких цепей λ в клубочках (в зонах склероза) заставляют предполагать участие моноклонального белка IgG λ в генезе дальнейшего повреждения почки. Обращают внимание разные характеристики депозитов в стенке капилляров по плотности (по данным электронной микроскопии), что может указывать на их различный качественный состав и, возможно, различную давность формирования. Наиболее вероятно, что ухудшение функции почек обусловлено воздействием парапротеина G λ вследствие вторичной (после ауто-ТГСК) моноклональной гаммапатии. Так как новое поражение развилось на фоне существующего, трудно четко отграничить и понять состав новых депозитов.

Вторичная моноклональная гаммапатия характеризуется обнаружением парапротеина с изотипом, отличным от исходного, который определялся в дебюте заболевания. Вторичная моноклональная гаммапатия наблюдается у 6,6% пациентов множественной миеломы, а после ауто-ТГСК значительно чаще — у 22,7% больных [14]. Клинически вторичная моноклональная гаммапатия не означает рецидива болезни или вторую опухоль. Причиной ее развития считают олигоклональную перестройку иммунной системы и нарушенную Т-клеточную регуляцию В-клеточной пролиферации после ауто-ТГСК. В большинстве случаев новый клон появляется через 12 мес после трансплантации и наблюдается в течение 6 мес [14]. Случаев развития патологических изменений, связанных с вторичной моноклональной гаммапатией, не описано.

В представленном наблюдении появление парапротеина G λ сопровождалось прогрессированием болезни. Тщательное обследование и наблюдение за пациенткой не выявило других причин ухудшения функции почек. Обнаружение в биоптате почки фик-

сации IgG и легких цепей λ подтверждает его участие в патогенезе дополнительного повреждения почек.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, D'Agati VD, Leung N. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(2):231-239.
- Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Fermanand JP, Dispenzieri A, Song KW, Kyle RA; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood.* 2012;120(22):4292-4295.
- Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Fermanand J-P, Picken MP, Herrera GA, Kastritis E, Merlini G, Rousset M, Fervenza FC, Dispenzieri A, Kyle RA, Nasr SH. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* 2015;87:698-711.
- Fermanand J-P, Bridoux F, Robert A, Kyle RA, Kastritis E, Weiss BM, Cook MA, Drayson MT, Dispenzieri A, Leung N. on behalf of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood.* 2013;122:3583-3590.
- Bansal T, Hossain R, Mckane W, Snowden JA. Safety and efficacy of high dose melphalan and autologous stem cell transplantation prior to renal allograft in end-stage renal failure secondary to Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease. *Cell Ther Transplant.* 2011;10(3):1-4.
- Gertz MA. Managing light chain deposition disease. *Leukemia Lymphoma.* 2012;53(2):183-184.
- Leung N, Lager DJ, Gertz MA, Wilson K, Kanakiriya S, Fervenza FC. Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:147-153.
- Weichman K, Dember LM, Prokaeva T, Wright DG, Quillen K, Rosenzweig M, Skinner M, Seldin DC, Sanchorawala V. Clinical and molecular characteristics of patients with non-amyloid light chain deposition disorders, and outcome following treatment with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38(5):339-343.
- Telio D, Shepherd J, Forrest D, Zypchen L, Barnett M, Nevill T, Song KW. High-dose melphalan followed by ASCT has favorable safety and efficacy in selected patients with light chain deposition disease and light and heavy chain deposition disease. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(3):453-455.
- Lorenz EC, Gertz MA, Fervenza FC, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Gastineau DA, Leung N. Long-term outcome of autologous stem cell transplantation in light chain deposition disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2052-2057.
- Royer B, Arnulf B, Martinez F, Roy L, Flageul B, Etienne I, Ronco P, Brouet JC, Fermanand JP. High dose chemotherapy in light chain or light and heavy chain deposition disease. *Kidney Int.* 2004;65(2):642-648.
- Harada K, Akai Y, Sakan H, Yamaguchi Y, Nakatani K, Iwano M, Saito Y. Resolution of mesangial light chain deposits 3 years after high-dose melphalan with autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Clin Nephrol.* 2010;74(5):384-388.
- Рехтина И.Г., Голицина Е.П., Бирюкова Л.С. Нефропатия вследствие неамилоидных организованных и гранулярных депозитов как синдром множественной миеломы. *Терапевтический архив.* 2011;7:65-68.
- Wadhwa RK, Kyle RA, Larson DR, Dispenzieri A, Kumar S, Lazarus HM, Rajkumar SV. Incidence, clinical course, and prognosis of secondary monoclonal gammopathy of undetermined significance in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2011;118(11):2985-2987.

Поступила 18.11.2015

Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: возможности прогнозирования, ранней диагностики и нефропротекции в XXI веке

М.В. ШЕСТАКОВА^{1, 2}

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре представлены данные о прогностической ценности генетических маркеров при анализе риска развития хронической болезни почек при сахарном диабете, о новых возможностях ранней диагностики диабетической нефропатии с использованием биомаркеров мочи (нефринурия, подоцинурия) и протеомного анализа мочи на стадии нормоальбуминурии. Дан критический анализ интерпретации показателя микроальбуминурии при сахарном диабете 2-го типа. Рассмотрены нефропротективные свойства новых классов сахароснижающих препаратов — икретинов и глифлозинов.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая болезнь почек, диабетическая нефропатия, биомаркеры мочи, протеомика мочи, генетическое прогнозирование, нефропротекция.

Diabetes mellitus and chronic kidney disease: Possibilities of prediction, early diagnosis, and nephroprotection in the 21st century

M.V. SHESTAKOVA^{1, 2}

¹Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The review gives data on the prognostic value of genetic markers when analyzing the risk of chronic kidney disease in diabetes mellitus, those on new possibilities of early diagnosis of diabetic nephropathy using urinary biomarkers (nephrinuria, podocinuria) and proteomic urinalysis at the stage of normoalbuminuria. The interpretation of the index microalbuminuria in type 2 diabetes is critically analyzed. The nephroprotective properties of novel classes of glucose-lowering drugs, such as incretins and gliflozins, are considered.

Keywords: diabetes mellitus, chronic kidney disease, diabetic nephropathy, urinary biomarkers, urine proteomics, genetic prediction, nephroprotection.

АД — артериальное давление
АУ — альбуминурия
ДН — диабетическая нефропатия
МАУ — микроальбуминурия
НАУ — нормоальбуминурия
НУ — нефринурия

ПУ — подоцинурия
РАС — ренин-ангиотензиновая система
СД — сахарный диабет
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ТСПН — терминальная стадия почечной недостаточности
ХБП — хроническая болезнь почек

Сахарный диабет (СД) и хроническая болезнь почек (ХБП) — два хронических неинфекционных заболевания, которые по темпам прироста распространенности превысили эпидемические пороги во всех странах мира, что позволило отнести эти заболевания к неинфекционным эпидемиям XXI века. Согласно данным Международной федерации диабета от 2015 г. распространенность СД на планете колеблется от 4 до 11,5%, в среднем составляя 8,8% [1]. Распространенность ХБП (по совокупности всех стадий) сопоставима или даже несколько превышает такую для СД и составляет от 8 до 16%, в среднем 10% [2]. СД является лидирующей причиной ХБП в мире [2]. Доля СД среди всех случаев ХБП и терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) колеблется от 20—30% в странах Европы до 45 и 60% в США и странах Азии соответственно [2]. В Российской Федерации по данным Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества по состоянию на 2011 г. доля больных СД, получающих терапию, замещающую функцию почек, составляла лишь 12,2%, хотя реальная потребность не уступает экономически развитым странам мира [3].

В настоящее время специфическое поражение почек при СД — диабетическая нефропатия (ДН) не относится к фатальным ос-

ложениям СД, поскольку ее развитие можно предупредить [4, 5]. Однако еще около 50 лет назад это осложнение являлось неизбежностью у каждого второго больного СД. Развитие протеинурии — самого первого лабораторного маркера ДН свидетельствовало о необратимости патологического процесса в почках. Отсутствовали методы ранней диагностики ДН. Впервые возможность диагностировать «до-протеинурическую» стадию ДН появилась после публикации статьи английского диабетолога Н. Keen в 1969 г., который ввел термины «микроальбуминурия» (МАУ), т.е. увеличение экскреции альбумина с мочой в отсутствие явной протеинурии в клинических анализах мочи, и «макроальбуминурия», что соответствует явной протеинурии [6]. Он же предложил методы измерения альбуминурии (АУ). Однако всемирное признание

Контактная информация:

Шестакова Марина Владимировна — проф., дир. Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр», зав. каф. эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, чл.-корр. РАН; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Категории АУ по классификации KDIGO от 2013 г. [8]

АУ (альбумин/креатинин в моче)		
A1	A2	A3
Норма или незначительное повышение	Умеренное повышение	Значительное повышение
<30 мг/г	30—300 мг/г	>300 мг/г
<3 мг/ммоль	3—30 мг/ммоль	>30 мг/ммоль

этот метод как золотой стандарт ранней диагностики ДН получил лишь в начале 80-х годов прошлого века. До этого времени отсутствовали четкие представления о роли ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в развитии диабетического поражения почек, а также лекарственные препараты, способные эффективно блокировать эту систему (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) и доказательная база, свидетельствующая о нефропротективной активности этих препаратов. Поэтому продолжительность жизни больных СД от момента появления протеинурии до развития ТСПН не превышала 10 лет. Выживаемость пациентов при использовании диализных методов лечения была крайне низка.

В настоящее время возможности ранней доклинической диагностики ДН существенно расширились. МАУ по-прежнему остается важнейшим маркером развивающейся нефропатии при СД 1-го типа, но при СД 2-го типа трактовка этого показателя претерпела изменения. Установлено, что МАУ не является специфичным предиктором ДН при СД 2-го типа, а в большей степени отражает дисфункцию эндотелиальной выстилки сосудистого русла и является доказанным маркером риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. МАУ может появляться при состояниях, не связанных с ДН, — при больших физических нагрузках, высокобелковой диете, лихорадке, мочевой инфекции, длительной артериальной гипертензии, застойной сердечной недостаточности. Экскреция альбумина с мочой имеет высокую вариабельность, доходящую до 40% при последовательно выполненных измерениях. Наконец, установлено, что значения экскреции альбумина с мочой при СД 2-го типа не всегда синхронизированы с изменением фильтрационной функции почек; в частности, у 50% больных скорость клубочковой фильтрации (СКФ) может быть снижена даже при нормальном уровне альбумина в моче [7]. В связи с указанными ограничениями в интерпретации показателей, соответствующих терминам «микроальбуминурия» и «макроальбуминурия», эксперты по разработке Глобальных рекомендаций в области заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes — KDIGO) в 2013 г. предложили более не использовать эти термины, а оценивать соотношение экскреции альбумина и креатинина мочи в утренней порции мочи (**см. таблицу**) [8].

Исследования, проведенные в последние годы, показали, что повышенная АУ (на уровне А2) не является самым ранним маркером патологии почек при СД. Внедрение протеомного анализа мочи с использованием капиллярного электрофореза в сочетании с масс-спектрометрией позволило обнаружить в моче новые биомаркеры, которые прогнозируют развитие ДН в среднем на 1,5—2 года, а у ряда больных на 5 лет раньше, чем АУ уровня А2 [9]. В настоящее время получен набор из 65 биомаркеров мочи, который позволяет прогнозировать развитие ДН с высокой чувствительностью и специфичностью. Эти биомаркеры характеризуют повреждение почечных клубочков, канальцев или свидетельствуют о развитии окислительного стресса и воспаления в интерстициальной ткани почек [10] (**рис. 1**).

Среди маркеров повреждения клубочкового аппарата почек несомненный интерес вызывает экскреция с мочой специфических подоцитарных белков — нефрина и подоцина, выделение которых в мочу происходит при повреждении подоцитов метаболитическими, гемодинамическими или иммунологическими факторами. Сотрудниками ФГБУ «Эндокринологический научный центр» и Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных

болезней им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова проведена исследовательская работа по выявлению иммуноферментным методом нефринурии (НУ) и подоцинурии (ПУ) у больных СД 1-го и 2-го типов на разных стадиях ДН [11]. Оказалось, что даже при нормоальбуминурии (НАУ) экскреция с мочой нефрина и подоцина повышена у 63 и 78% больных (**рис. 2**). Полученные данные свидетельствуют, что подоциты при СД повреждаются гораздо раньше, чем нарушается проницаемость клубочкового фильтра, т.е. до появления МАУ. Следовательно, определение уровней в моче нефрина и подоцина может применяться для ранней, доклинической диагностики ДН и мониторинга дисфункции клубочкового аппарата при СД.

Нефрологи уже давно ведут споры о том, что более точно описывает функцию почек: экскреция альбумина с мочой, характеризующая проницаемость почечного фильтра, или СКФ, указывающая на состояние фильтрационной функции почек. В этом отношении вызывает интерес работа американского диабетолога-нефролога А. Krolewski [12], который в течение 25 лет проспективно наблюдал состояние функции почек у больных СД 1-го типа, исходно имеющих сохранную СКФ (в диапазоне от 110 до 150 мл/мин/1,73 м²) и нормальную экскрецию альбумина с мочой. По мере наблюдения больные были разделены на 2 группы: 1-я — со стабильной или незначительно снижающейся СКФ в течение всего периода наблюдения; 2-я — с прогрессирующим снижением СКФ в среднем на 3,5 мл/мин/год. Столь быстрое снижение СКФ во 2-й группе предшествовало появлению МАУ приблизительно на 2 года. В дальнейшем прогрессирующее снижение СКФ в этой группе сохранялось на уровне от 3,3 до 21% в год, приводя к развитию ТСПН через 5—15 лет (при сверхбыстром прогрессировании) или через 25—30 лет (при умеренной скорости прогрессирования). При сопоставлении динамики СКФ и уровня АУ показано, что СКФ прогрессирующе снижалась у каждого десятого больного с НАУ (10%), каждого третьего — с МАУ (32%) и каждого второго — с протеинурией (50%). Таким образом, быстрый темп снижения СКФ (более 3,5 мл/мин/год) позволяет прогнозировать развитие терминального поражения почек у больных СД даже на стадии НАУ при исходно нормальной СКФ [12]. Пока трудно определить, что является первопричиной столь раннего прогрессирования патологии почек при СД (повреждения клубочков, канальцев или интерстициальной ткани). Большие надежды возлагаются на протеомные, пептидомные и метаболомные исследования мочи у больных СД на стадии НАУ, которые позволят не только рано диагностировать диабетическое поражение почек, но и помогут выявить те самые биомаркеры, которые будут адресно указывать на источник первичного нарушения ткани почек [13].

Диабетическое поражение почек возникает лишь приблизительно у 40% больных СД, и развитие этого осложнения не всегда можно объяснить только неудовлетворительным контролем гликемии или артериального давления (АД). Эти данные свидетельствуют о наличии генетической предрасположенности к развитию ДН. Поиск генетических предикторов в развитии ДН ведутся активно [14], для чего используются различные технологии, в том числе изучение полиморфных маркеров генов-кандидатов, т.е. генов, продукты экспрессии которых участвуют в патогенезе данного заболевания. В ФГБУ «Эндокринологический научный центр» в течение последних 5 лет велась работа по поиску ассоциации риска развития патологии почек при СД 2-го типа с генами, кодирующими факторы эндотелия (*NOS3*), липидного обмена

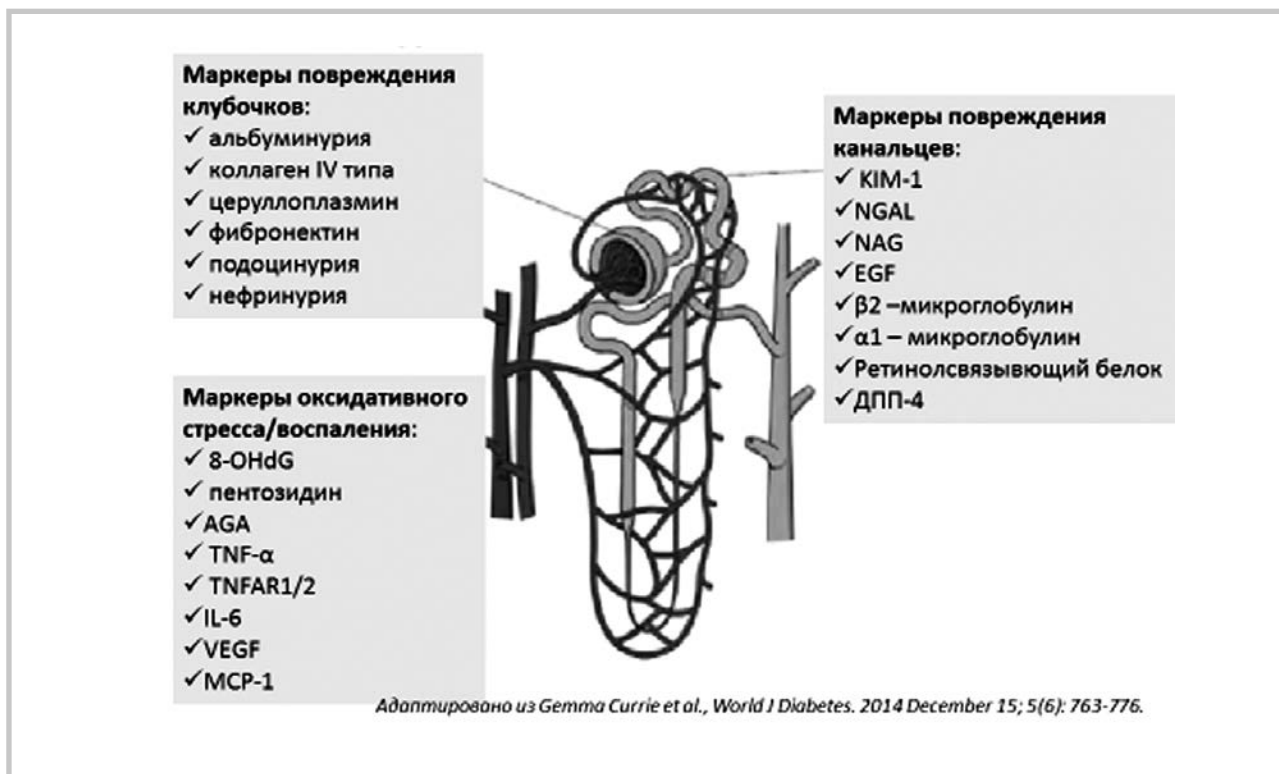


Рис. 1. Протеомные маркеры мочи в ранней диагностике ДН.

NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; KIM1 — молекула повреждения почек 1-го типа; NAG — N-ацетил-b-d-глюкозаминидаза; 8-OHdG — 8-оксо-7,8-дигидро-2'-деоксигуанозин; AGA — α_1 -кислый гликопротеин; TNFAR1/2 — рецепторы 1-го и 2-го типов α -фактора некроза опухоли ; IL-6 — интерлейкин-6; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; ДПП-4 — дипептидилпептидаза 4-го типа; MCP-1 — моноцитный хемоаттрактантный белок 1-го типа.

(APOB) и секреции инсулина (KCNJ11, TCF7L2), продукты экспрессии которых участвуют в основных патогенетических звеньях поражения почек при СД [14]. При комплексном анализе изученных маркеров у 435 больных СД 2-го типа определяющее значение имело накопление генотипов риска: в отсутствие генотипов риска патология почек развивалась редко; при накоплении предрасполагающих генотипов, особенно их комбинаций, риск развития ХБП многократно увеличивался (рис. 3). Эти данные позволяют использовать набор полиморфных маркеров в качестве генетического диагностикума с целью прогнозирования ХБП у больных СД 2-го типа и формирования групп риска развития патологии на доклиническом этапе.

Основным принципом профилактики и лечения ДН является коррекция метаболических и гемодинамических нарушений, в частности поддержание хорошего гликемического контроля (гликированный гемоглобин — HbA_{1c} <7%), нормализация системного АД (<130/80 мм рт.ст.), снижение внутр клубочковой гипертензии, устранение дислипидемии. Стандартными средствами, утвержденными всеми международными алгоритмами для лечения ДН, остаются блокаторы РАС: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II. Одновременно разрабатываются новые классы нефропротективных препаратов, прерывающие цепочку патологических изменений в почках, вызванных гипергликемией или другими факторами: блокаторы гликирования белков, ингибиторы протеинкиназы С, блокаторы ростовых факторов (анти-VEGF, анти-TGF- β , анти-CTGF), антагонисты эндотелина-1 и др.

Большой интерес ученых вызывает идея синтезировать препараты, которые обладая сахароснижающим действием, одновременно оказывали бы и нефропротективное действие, не опосредованное контролем гликемии. Практически ни один из саха-

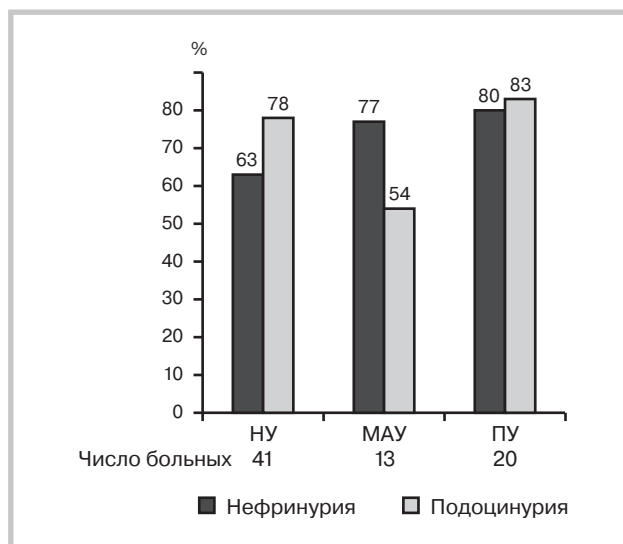


Рис. 2. Частота выявления ПУ и НУ у больных СД [11].

Указана частота выявления ПУ и НУ, превышающих 75-й процентиль значений в контрольной группе условно здоровых лиц; НУ >5,84 нг/мл, ПУ >1,73 нг/мл.

роснижающих препаратов, используемых до настоящего времени (метформин, препараты сульфонилмочевины, глиниды, гли-

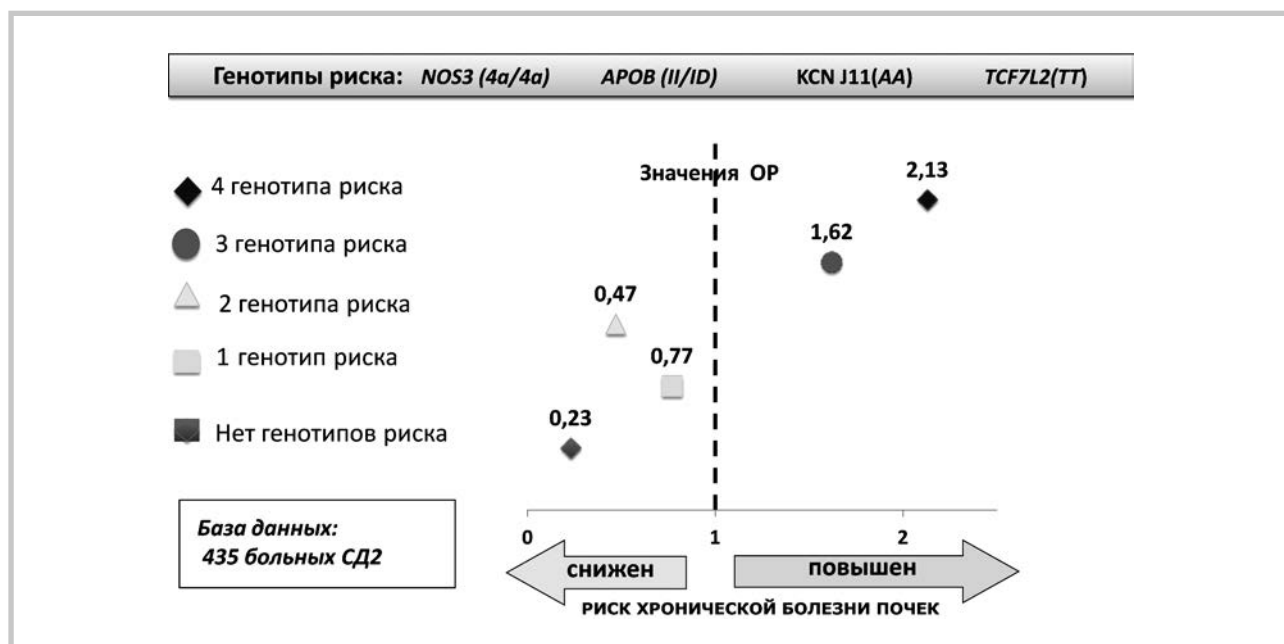


Рис. 3. Риск развития ХБП при СД 2-го типа в зависимости от генотипа.

тазоны, инсулин), не оказывает защитного действия на почки. Более того, все перечисленные препараты (кроме инсулина) имеют ограничения по их применению при ХБП III–IV стадии вследствие опасности их кумуляции и развития негативных эффектов. За последние 7–8 лет для лечения больных СД стали применять инновационные группы гипогликемизирующих препаратов, которые могут оказывать потенциальное защитное действие на почки. Это препараты инкретинового ряда (ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа). Механизм их защитного действия на почки связан со снижением процессов воспаления в почечной ткани, усилением натрийуреза, подавлением активности РАС, умеренным снижением АД [16]. Клинические исследования показали, что лечение этими препаратами приводит к достоверному уменьшению МАУ, а также снижению экскреции с мочой других биомаркеров (коллагена IV типа, TGF- α), свидетельствующих о патологии ткани почек. Причем этот эффект не зависел от их сахароснижающего действия. В настоящее время продолжаются крупные рандомизированные клинические исследования по изучению почечных эффектов этих препаратов: исследования CARMELINA и MARLINA оценивают эффективность линаглиптина, исследование LIRA-RENAL — эффективность лираглутида.

Совсем недавно (3–4 года назад) в арсенале диабетологов появилась еще одна новая группа сахароснижающих препаратов — глифлозины (дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин). Механизм их действия опосредован блокадой натрийглюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT-2) в почечных канальцах, что вызывает выраженную глюкозурию и тем самым приводит к снижению уровня глюкозы в крови. Предварительные данные исследований свидетельствуют, что эти препараты оказыва-

ют прямое нефропротективное действие, снижая внутриклубочковую гипертензию и гиперфильтрацию, а также опосредованное защитное действие на ткань почки в связи с их способностью снижать массу тела, АД и уровень мочевой кислоты [16]. Более убедительные данные о почечных эффектах глифлозинов ожидается получить в 2019 г. после окончания 5-летнего рандомизированного исследования CREDENCE, спланированного специально для изучения влияния канаглифлозина на почечные исходы у больных СД с выраженной ДН.

Заключение

Представленные в статье данные свидетельствуют, что возможности диагностики и прогнозирования развития диабетического поражения почек в настоящее время существенно расширились и сместились в зону максимально ранней диагностики — на стадии НАУ. Теперь даже до появления МАУ (признанного эталонного маркера ДН) можно прогнозировать риск развития нефропатии, используя специфические биомаркеры мочи с помощью протеомного анализа. Анализ набора генетических полиморфных маркеров риска дополняет возможности раннего прогнозирования ДН. Все эти усилия по ранней диагностике диабетического поражения почек необходимы для того, чтобы своевременно выделить среди пациентов с СД группы высокого риска развития ХБП с целью выбора максимально эффективного превентивного персонализированного лечения, в том числе выбора сахароснижающего препарата с потенциальными нефропротективными свойствами.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
- Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260-272.
- Бикбов Б.Т., Томила Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2011 г. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). Часть первая. *Нефрология и диализ*. 2014;16(1):11-127.

4. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: фатальное или предотвратимое осложнение? *Российский медицинский журнал*. 2001;9(24):1095-1097.
5. Шилов Е.М., Мухин Н.А., Фомин В.В., Кутырина И.М., Кузнецова А.В. Диабетическая нефропатия и почечная недостаточность — фатальная ли неизбежность? *Врач*. 2006;11:19-22.
6. Viberti G, Karalliedde J. Commentary: The birth of microalbuminuria: a milestone in the history of medicine. *Int J Epidemiol*. 2014;43(1):18-20.
7. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW et al. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014;37:2864-2883.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013;3:S1-S150.
9. Zürbig P, Jerums G, Hovind P et al. Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2012;61(12):3304-3313.
10. Currie G, McKay G, Delles C. Biomarkers in diabetic nephropathy: Present and future. *World J Diabetes*. 2014;5(6):763-776.
11. Щукина А.А., Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Викулова О.К., Зураева З.Т., Михалева О.В. Экскреция с мочой маркеров повреждения подоцитов у больных сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2015;10:62-66.
12. Krolewski AS. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(6):954-962.
13. Klein J, Bascands J-L, Mischak H, Schanstra JP. The role of urinary peptidomics in kidney disease research. *Kidney International* (2016) in press; <http://dx.doi.org/10.1016/>
14. Brennan E, McEvoy C, Sadlier D, Godson C, Martin F. The Genetics of Diabetic Nephropathy. *Genes*. 2013;4:596-619.
15. Железнякова А.В., Лебедева Н.О., Викулова О.К., Носиков В.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Риск развития хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа детерминирован полиморфизмом генов NOS3, APOB, KCNJ11, TCF7L2. *Сахарный диабет*. 2014;3:23-30.
16. Górriz JL, Nieto J, Navarro-González JF, Molina P et al. Nephroprotection by Hypoglycemic Agents: Do We Have Supporting Data? *J Clin Med*. 2015;4:1866-1889.

Поступила 09.02.2016

Идиопатическая мембранозная нефропатия: эволюция в понимании проблемы

И.Н. БОБКОВА, П.А. КАХСУРУЕВА, Е.В. СТАВРОВСКАЯ

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре освещена эволюция представлений о механизмах развития мембранозной нефропатии (МН) — гломерулопатии, являющейся наиболее частой причиной нефротического синдрома у взрослых. Основное внимание уделено первичной форме МН. Важным этапом на пути к пониманию природы данной клинико-морфологической формы гломерулонефрита стало создание его животной модели (хеймановский нефрит), а в последующем — расшифровка механизмов иммунного повреждения (активация комплемента, роль клеточного звена иммунитета) и идентификация аутоантигенов, ответственных за развитие идиопатической МН у человека (подоцитарная нейтральная эндопептидаза — NEP, трансмембранный M-типа рецептор фосфолипазы A2 — PLA2R, домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7A, — THSD7A). Полученные данные легли в основу создания современных методов диагностики и лечения МН, включая патогенетически обоснованное подавление выработки аутоантител, а также молекулярно направленное действие на дисфункцию подоцитов.

Ключевые слова: мембранозная нефропатия; хеймановский нефрит; подоцитарная нейтральная эндопептидаза; трансмембранный M-типа рецептор фосфолипазы A2; домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7A.

Idiopathic membranous nephropathy: Evolution in understanding the problem

I.N. BOBKOVA, P.A. KAKHSURUEVA, E.V. STAVROVSKAYA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The review highlights the evolution of ideas on the mechanisms responsible for the development of membranous nephropathy (MN), glomerulopathy that is the most common cause of nephrotic syndrome in adults. Primary emphasis is placed on the primary form of MN. The important step to understanding the nature of this clinical and morphological form of glomerulonephritis is to create its animal model (Heymann nephritis), then to decipher the mechanisms of immune complex damage (complement activation, a role of cellular immunity), and to identify autoantigens responsible for the development of idiopathic MN in man (podocyte neutral endopeptidase, transmembrane M-type phospholipase A2 receptor, thrombospondin type-1 domain-containing 7A. The findings constituted the basis for developing current methods for the diagnosis and treatment of MN, including the pathogenetically sound inhibition of autoantibody production, as well as a molecular orientation effect on podocyte dysfunction.

Keywords: membranous nephropathy, Heymann nephritis, podocyte neutral endopeptidase, transmembrane M-type phospholipase A2 receptor, thrombospondin type-1 domain-containing 7A.

АТ — антитела
ауто-АТ — аутоантитела
БМК — базальная мембрана капилляров
ГКС — глюкокортикостероиды
ГН — гломерулонефрит
МАК — мембраноатакующий комплекс
МН — мембранозная нефропатия

НС — нефротический синдром
ПУ — протеинурия
ХГН — хронический гломерулонефрит
ХН — хеймановский нефрит
IgG — иммуноглобулин G
PLA2R — трансмембранный M-типа рецептор фосфолипазы A2
THSD7A — домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7A

Мембранозная нефропатия (МН) — вариант иммуноопосредованной гломерулопатии, характеризующейся диффузным утолщением и изменением структуры клубочковой базальной мембраны капилляров (БМК) вследствие отложения эпителием и внутри мембраны иммунных комплексов, и матриксного материала, продуцируемого пораженными подоцитами.

МН составляет почти 23% всех морфологических вариантов хронического гломерулонефрита (ХГН), является самой частой (почти 40%) причиной развития нефротического синдрома (НС) у взрослых.

Изучение механизмов развития МН имеет почти 60-летнюю историю, логическим началом которой явилось признание МН как отдельной клинико-морфологической формы гломерулонефрита (ГН), а последующими важными этапами стали создание животной модели и идентификация аутоантигенов, ответственных за развитие данного заболевания у человека. В новом тысячелетии МН остается одним из наиболее активно изучаемых заболеваний почек у взрослых. За последние десятилетия достиг-

Сведения об авторах:

Кахсурева П.А. — асп. каф. нефрологии и гемодиализа института профессионального образования врачей

Ставровская Е.В. — к.м.н., доц. каф. нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования

Контактная информация:

Бобкова Ирина Николаевна — д.м.н., зав. НИО нефрологии научно-исследовательского центра, проф. каф. нефрологии и гемодиализа института профессионального образования врачей; e-mail: irbo.mma@mail.ru

нута большие успехи в расширении представлений о механизмах ее развития.

История открытия. В 1942 г. профессор Лондонского университета А. Ellis в журнале «Lancet» представил результаты анализа естественного течения брайтовой болезни у 600 пациентов и результатов посмертного исследования у 200 больных, наблюдавшихся более 20 лет в университетской клинике [1]. На основании клинической картины автор выделил 2 типа ГН: I тип характеризовался благоприятным течением заболевания с умеренной протеинурией, преобладанием гематурии, короткими эпизодами отеков, высокой частотой выздоровления; II тип ГН отличался рецидивирующим течением с высокой протеинурией, персистирующими отеками.

Термин «мембранозный гломерулонефрит» впервые использован Е. Bell в 1946 г. при описании заболеваний клубочков почки, относящихся по классификации Эллиса к ГН II типа [2]. Наряду с мембранозным ГН в эту же группу включены липоидный нефроз и лобулярный ГН; таким образом, в рамках подобного клинического деления характерные для МН признаки еще не были очерчены.

В 50-е годы прошлого столетия благодаря возросшему интересу к морфологическому исследованию почечной ткани и внедрению новых технологий его проведения всего за 2 года описана триада признаков, которая до настоящего времени является основной диагностикой МН. Так, в 1957 г. D. Jones [3], патоморфолог из Сиракузского университета в Нью-Йорке, используя при исследовании биоптатов почки специальную окраску на основе серебра (теперь она известна как окраска по Джонсону, визуализирующая ретикулиновые волокна соединительной ткани), описал один из типичных признаков мембранозного ГН — изменения в структуре БМК. В 1959 г. H. Movat и D. McGregor [4] при проведении у больных мембранозным ГН электронной микроскопии биоптатов почек (впервые этот метод исследования почечной ткани предложен M. Farquhar в 1957 г.) обнаружили электронно-плотные субэпителиальные депозиты в областях изменения БМК. Именно такая локализация депозитов послужила основанием для появления синонимов названия болезни — экстра- или эпимембранозный ГН. В настоящее время закрепилось название болезни «мембранозная нефропатия». В 1957 г. R. Mellors и соавт. [5], применив технику иммунофлюоресцентного исследования ткани почек (методика впервые описана А. Coons и M. Kaplan в 1950 г.), выявили наличие в субэпителиальных депозитах иммуноглобулина G (IgG) — третий характерный признак МН.

Современная диагностика МН основывается на гистологическом и иммунофлюоресцентном исследовании ткани почки. Основным морфологическим критерием МН на светооптическом уровне служат «пунктирность» и «шипики» БМК. Однако на ранних стадиях заболевания данные признаки могут отсутствовать. Для поздних стадий характерны «расщепление» и «удвоение» базальных мембран. При иммуногистохимическом исследовании в капиллярах клубочков обнаруживают фиксацию IgG (для идиопатической МН — преимущественно IgG4), компонентов системы комплемента (C3, C5b—9).

Электронно-микроскопическое исследование устраняет сомнения относительно характера структурных нарушений, особенно на ранних стадиях, когда светооптические изменения не выражены.

Этапы изучения патогенеза. *Создание животной модели.* Знание патогенеза МН значительно пополнены благодаря созданию экспериментальной модели, уже более 50 лет известной как хемановский нефрит. В 1959 г. W. Neumann путем внутрибрюшинного введения крысам гомогената крысиных почек вызвал у животных заболевание, идентичное по своим клиническим и патологическим признакам МН человека (так называемый активный нефрит Хеймана, или хеймановский нефрит — ХН) [6]. Хейман предположил образование у крыс аутоантител (ауто-АТ) к какому-то неизвестному антигену, содержащемуся во введенном гомогенате, с последующим образованием иммунных комплексов и их отложением в почке, полученная экспериментальная модель рассматривалась как пример «аутоиммунного нефроза» [7]. В последующем подобная болезнь у крыс воспроизведена путем не активной, а пассивной иммунизации при введении им ге-

терологических антител — АТ (полученных у овец или кроликов) к предполагаемому аутоантигену, содержащемуся в почечном гомогенате (так называемый пассивный ХН) [8]. В течение нескольких лет доминировала теория, согласно которой иммунные комплексы при ХН образуются преимущественно в циркуляции, где приобретают какие-то свойства, позволяющие им проникать в клубочки. В частности, обсуждалась их способность диссоциировать, проходить через БМК и агрегировать на ее субэпителиальной стороне.

В 1968 г. неизвестный аутоантиген частично охарактеризован. Установлено, что в гомогенате почечной ткани он представлен фракцией клеток почечных канальцев, а последующее биохимическое исследование этой фракции продемонстрировало, что он является гликопротеином, экспрессируемым щеточной каймой канальцевых эпителиоцитов [9]. Полученные данные индуцировали проведение целого ряда исследований, пытающихся прояснить, каким образом канальцевый антиген попадает в субэпителиальные депозиты.

В 1978 г. B. Van Damme [10] и W. Couser [11] продемонстрировали, что найденный антиген экспрессируется также в подоцитах, и это послужило объяснением повреждения клубочков и позволило обсуждать образование субэпителиальных иммунных комплексов *in situ*.

В 1980 г. D. Kerjaschki и M. Farquhar [12], используя метод аффинной хроматографии с иммобилизованным лектином, идентифицировали этот антиген. Им оказался гликопротеин молекулярной массой 600 kDa. В последующем он назван мегалином. Дальнейшие исследования показали, что мегалин является трансмембранным полиспецифическим рецептором из семейства липопротеинов низкой плотности, который у крыс (но не у человека) помимо щеточной каймы эпителиальных клеток канальцев локализован в клотриновых ямках на поверхности ножковых отростков подоцитов [13]. В проксимальных канальцах мегалин вместе с другим белком кубилином участвует в механизмах реабсорбции путем эндоцитоза профильтровавшихся белков, в частности альбумина [13]. Функции мегалина в подоцитах пока не уточнены. Установлено, что антигенные детерминанты, участвующие в воспроизведении ХН, ограничены лишь частью молекулы мегалина. Известно, что мегалин содержит несколько таких антигенных детерминант [13—16], гликозилирование этих эпитопов играет ключевую роль в реализации их нефритогенности [17].

Другой возможный механизм образования субэпителиальных депозитов освещен в работах S. Batsford [18] и W. Border [19], продемонстрировавших развитие типичной МН у животных при внутривенном вливании им катионных белков гетерологичной сыворотки (например, катионного IgG человека, ферритина или катионного бычьего альбумина). Исследователи убедительно показали, что повреждение вызвано электрохимически опосредованным отложением катионного антигена в субэпителиальных отделах БМК вследствие взаимодействия катионов с отрицательно заряженными (анионными) компонентами БМК (возможно, гепарансульфат-протеогликанами). Вслед за проникшими в БМК антигенами поступают циркулирующие АТ, что приводит к формированию иммунных комплексов *in situ*. По-видимому, данный механизм развития МН в большей степени характерен для вторичных форм этого заболевания.

Таким образом, спустя четверть века после первоначального описания МН осмыслены основные механизмы, ответственные за формирование при активном и пассивном ХН электронно-плотных субэпителиальных депозитов, содержащих IgG. Следующими этапами на пути к пониманию природы МН стало изучение механизмов, посредством которых образованные депозиты приводят к развитию протеинурии (ПУ), а также поиск антигенов, являющихся мишенью АТ при данной болезни у человека.

Участие системы комплемента в патогенезе МН. Формирование иммунных комплексов *in situ* из циркулирующих гетерологичных (пассивный нефрит) или аутологичных (активный нефрит) АТ и связанного с подоцитами антигена ведет к активации комплемента по альтернативному пути с образованием в субэпителиальном пространстве мембраноатакующего комплекса (МАК) C5b—9 с последующим повреждением подоцита, нарушением проницаемости фильтрационного барьера, развитием ПУ

[20, 21]. Подтверждением служит обнаружение при МН компонентов комплемента (С3, преимущественно С3с), а также С5в—9 МАК в составе иммунных депозитов [22, 23].

Впервые важная роль системы комплемента в развитии МН установлена в 1980 г. D. Salant и соавт. [24]. Предварительное подавление общей активности комплемента у лабораторных крыс путем введения им яда кобры предупреждало развитие ПУ при последующем воспроизведении у них ХН, несмотря на то что субэпителиальные депозиты в клубочках образовывались. Более поздние исследования показали, что у животных с ингибированной активностью С6 (необходимого компонента для формирования МАК) не развивается ПУ при последующем воспроизведении у них МН [25]. Полученные данные свидетельствовали о ключевой роли С5в—9 МАК в механизмах повреждения почек при МН.

Образованный на мембране подоцитов С5в—9 МАК вызывает сублетальное повреждение подоцитов через генерацию реактивных кислородных радикалов и протеиназ, расщепляющих компоненты мембран, активацию стресса эндоплазматической сети, реорганизацию активного цитоскелета, диссоциацию основных структурных белков щелевидной диафрагмы путем прямого цитопатического действия. В результате этих повреждений усиливается проницаемость капиллярной стенки клубочка, развивается ПУ [20, 26]. Повреждение С5в—9 МАК подоцитарной ДНК с ослаблением пролиферативных механизмов этих клеток, активация механизмов апоптоза, ослабление связи подоцитов с БМК и их слушивание в мочевое пространство способствуют потере подоцитов в клубочке, развитию очагов фиброза [20, 21]. Поврежденные подоциты начинают продуцировать компоненты матрикса, которые откладываются в подлежащей БМК, вызывая характерное ее утолщение. Расшифровка молекулярных механизмов повреждения подоцитов при МН послужила аргументом в пользу применения ряда препаратов, непосредственно воздействующих на подоцит с восстановлением его структуры и функции.

Убедительно показано, что циклоспорин не только оказывает иммуносупрессивное действие, но и блокирует в подоците кальцинейрин и тем самым препятствует дефосфорилированию белка синаптоподина, что обеспечивает стабилизацию α -актинового цитоскелета подоцита и, в конечном итоге, улучшает его функцию, снижает протеинурию [27, 28]. Свойством укреплять цитоскелет подоцита обладают и глюкокортикостероиды (ГКС) путем повышения активности RhoA-гуанинтрифосфатазы — основного белка синтеза стрессорных (пучковых) волокон α -актинового цитоскелета. В настоящее время все большее число исследователей склоняются к мысли, что при МН комбинация циклоспорина с низкими дозами ГКС может и должна рассматриваться в качестве терапии первой линии.

Образовавшийся на поверхности подоцита МАК при МН не приводит к лизису клетки, а наблюдается ее сублетальное повреждение. Обсуждается существование у подоцитов защитных механизмов от чрезмерного образования МАК [26]. Полагают, что в такой ситуации включается естественный эндоцитозный путь утилизации МАК, наблюдается его массивное проникновение через клатриновые пузырьки в везикулярные тела. Затем происходит экзоцитоз МАК, везикулярное содержимое попадает в мочевое пространство, при этом МАК может быть обнаружен в экскретируемой моче. Если емкость трансцеллюлярного пути насыщается, МАК проникает в подоцит и активирует в нем процессы повреждения.

Длительное время велись научные дискуссии о том, каким образом IgG4 (основной подкласс АТ при идиопатической МН) активирует комплемент по классическому пути, поскольку из-за низкого сродства он не способен это осуществить. В настоящее время допускают манансвязывающий (лектиновый) путь его активации, подобный механизму активации С1q классическому.

Роль клеточного звена иммунитета в патогенезе МН. Обсуждается роль Т-клеточного иммунитета в механизмах повреждения почек при МН [26]. Клеточная инфильтрация клубочков при ХН обычно невелика, но даже небольшое количество активированных Т-лимфоцитов индуцирует выработку медиаторов, которые способствуют развитию дисфункции подоцитов, усугубляют

их повреждение, вызванное образованием иммунных комплексов и активацией комплемента.

Роль клеточного иммунного ответа в патогенезе МН подтверждается наблюдениями, в которых снижение количества цитотоксических клеток CD8⁺ уменьшало выраженность повреждения. Так, на модели активного ХН показано, что подавление образования клеток CD8⁺ предупреждало у крыс развитие ПУ [29]. Подобные эффекты наблюдались и при применении у крыс с активным ХН АТ анти-CD8⁺ [30].

Важную роль в продукции нефритогенных АТ придают Th2-цитотоксической активации В-лимфоцитов CD20⁺, в связи с чем теоретически обосновано применение при идиопатической МН анти-CD20⁺-В-клеточных моноклональных АТ (ритуксимаба). Накапливаются данные об использовании при идиопатической МН ритуксимаба как препарата первого ряда, а также для лечения резистентных или зависимых от ингибиторов кальциневрина форм и купирования рецидива МН в трансплантате.

Изучение патогенеза идиопатической МН у человека. В течение нескольких десятилетий после создания Хейманом животной модели МН между различными исследовательскими группами постоянно велись дискуссии о том, насколько точно эта модель отражает механизмы развития болезни у человека. Ряд фактов, в частности неутешительные результаты обнаружения мегалина в нормальных подоцитах человека и анти-мегалиновых АТ в сыворотке крови больных идиопатической МН, позволили сомневаться в релевантности хеймановской модели. В то же время при вторичной форме МН у пациентов с серповидно-клеточной анемией антиген мегалина обнаружен в субэпителиальных депозитах. И хотя ряд вопросов еще долго не находил ответов, тем не менее близкое подобие клинических и морфологических проявлений МН у животных и человека позволило исследователем сойтись во мнении, что патогенез ХН и идиопатической МН у человека сходен, но не идентичен.

В течение многих лет попытки идентификации патогенных циркулирующих АТ при МН у человека были безуспешными. В 2002 г. открыт первый нефритогенный антиген человека — подоцитарная нейтральная эндопептидаза (NEP), или нефрилизин, содержащая цинк металлопротеиназа молекулярной массой 90 Kd. H. Debies и исследовательская группа Pierre Ronco [31, 32] описали редкий неонатальный вариант МН у детей, рожденных от матерей с генетически обусловленным отсутствием NEP. В результате аллоиммунизации к NEP плода (полученной от отца) в организме матери вырабатываются анти-NEP АТ (подкласса IgG4 или IgG1), которые проникают через плацентарный барьер и взаимодействуют с NEP на подоцитах почек плода, что ведет к развитию типичной МН с ПУ и нефротическим синдромом у новорожденных. При этом в субэпителиальных депозитах обнаруживались IgG и С5в—9 МАК. Описанный авторами неонатальный вариант МН послужил четким подтверждением (полученным уже не в эксперименте, а у человека) общепринятой концепции [33, 34] о том, что подоциты и их ассоциированные с мембранами белки играют ключевую роль в развитии МН, предоставляя «антигенные мишени» для циркулирующих АТ с последующим формированием иммунных комплексов *in situ*.

Дальнейшие поиски антигенных подоцитарных мишеней при МН привели к тому, что в 2009 г. была установлена ведущая роль в патогенезе идиопатической МН у человека ауто-АТ, направленных на трансмембранный М-типа рецептор фосфолипазы А2 (PLA2R) [35]. L. Beck и другие сотрудники лаборатории David Salant из Бостонского университета показали, что циркулирующие и обнаруживаемые в депозитах анти-PLA2R АТ у больных идиопатической МН являются преимущественно IgG4 [35]. Циркулирующие в сыворотке анти-PLA2R АТ выявляются у 70—80% больных идиопатической МН, тогда как у здоровых, у пациентов с вторичной МН и при других видах ГН они не обнаруживаются [35, 36]. Это позволило предложить определение этих АТ в сыворотке для дифференциальной диагностики первичной и вторичной форм МН. Однако выявление АТ к PLA2R в биоптате почки является более чувствительным (74%) методом диагностики идиопатической МН, чем их определение в циркуляции (57%) [37]. Это означает, что в ряде случаев отсутствие

ауто-АТ к PLA2R в сыворотке не исключает развитие ассоциированной с PLA2R идиопатической МН.

Установлено, что уровень анти-PLA2R АТ в сыворотке крови в период обострения МН превышает таковой у пациентов с ремиссией заболевания и прямо коррелирует с выраженностью ПУ [36, 38, 39]. В ряде наблюдений показано, что снижение в результате лечения МН уровня анти-PLA2R АТ предшествовало значительному снижению ПУ [38]. Отмечено появление анти-PLA2R АТ в циркуляции при развитии возвратной МН в трансплантате и снижение уровня ауто-АТ при эффективном купировании рецидива болезни [40]. Эти наблюдения послужили весомым аргументом в пользу внедрения в практику метода неинвазивного мониторинга активности и эффективности лечения МН с определением циркулирующих анти-PLA2R АТ, по видимому, более чувствительного, чем только оценка ПУ.

В настоящее время строение PLA2R расшифровано. Он имеет внутриклеточный домен, трансмембранный домен и внеклеточный отдел, представленный N-концевым богатым цистеином доменом, фибронектиновым доменом, C-типа лектиноподобными доменами. Решающая роль в формировании АТ к этому рецептору принадлежит внеклеточному эпитопу. Причем АТ вырабатываются только к эпитопам с определенными конформационными особенностями. В настоящее время еще не решен вопрос, что запускает эти изменения в рецепторах с последующей выработкой к ним ауто-АТ.

Важным аспектом развития МН является ее генетическая детерминированность. Н. Stanescu [41] опубликовал результаты генетического обследования 556 пациентов — представителей европеоидной расы, страдающих идиопатической МН. Идентифицированы два аллеля, достоверно ассоциированных с идиопатической МН. Хромосома 2q24 содержит ген, кодирующий синтез рецептора PLA2R1, являющегося антигенной мишенью при идиопатической нефропатии. Хромосома бр21 содержит ген, кодирующий комплекс HLA-DQA1; именно данный аллель HLA ассоциируется с продукцией ауто-АТ к PLA2R1. Частота выявления «аллелей риска» HLA в европейской популяции составила 39,2%. При гомозиготном носительстве обоих аллелей идиопатическая МН развивалась у 78,5% пациентов. В китайской популяции частота выявления «аллелей риска» HLA была ниже, чем у европейцев (12,1%) [42].

Пока не получено четкого разъяснения, почему 20—30% пациентов с идиопатической МН являются серонегативными по циркулирующим анти-PLA2R АТ. Возможно, что у ряда таких больных имеется «нераспознанная» вторичная МН. Обсуждается также наличие других подоцитарных антигенных детерминант, к которым вырабатываются свои комплиментарные АТ.

В 2014 г. N. Tomas и L. Beck описали у больных МН другой, отличный от PLA2R, мембраноассоциированный подоцитарный антиген — домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7A (THSD7A) [43].

Первоначально THSD7A обнаружен в эндотелии сосудов плаценты. Полагают, что взаимодействуя с $\alpha V\beta 3$ интегринами, он регулирует миграцию эндотелиальных клеток [44]. При иммуногистохимическом исследовании ткани здоровой почки подтверждена экспрессия данного белка клубочками почки. Выявлена четкая колокализация свечения в клубочках THSD7A и маркера подоцитов нефрина, что подтверждает экспрессию этого антигена именно в подоцитах [43].

THSD7A содержит большой внеклеточный отдел, представленный 11 повторениями тромбоспондина 1-го типа, 14 участками гликолизаии и отдел богатый аргинином, глицином, аспарагиновой кислотой [43]. THSD7A и PLA2R имеют много общих структурных и биохимических свойств — экспрессируются на мембране подоцитов, имеют большую молекулярную массу, большой внеклеточный отдел, представленный множественными повторениями дисульфидно-связанных доменов и N-доменами гликолизаии.

АТ к THSD7A выявляются примерно у 10% пациентов с первичной МН, негативных по АТ к PLA2R, и не обнаруживаются при вторичной МН и других заболеваниях клубочков почек [43, 45, 46]. Методом иммунопреципитации подтверждено, что АТ к THSD7A, как и АТ к PLA2R относятся преимущественно к классу IgG4 [43].

У сероположительных по анти-THSD7A больных идиопатической МН выявлялась интенсивная экспрессия THSD7A в клубочках в отличие от пациентов с вторичной МН, у которых экспрессия THSD7A в клубочках почек и циркулирующие комплиментарные АТ не обнаруживались [43].

Установлено, что уровень ауто-АТ к THSD7A в циркуляции увеличивается в период обострения МН и снижается при уменьшении ПУ; это позволяет обсуждать возможность использования данного показателя как и анти-PLA2R АТ для неинвазивного мониторинга активности заболевания и оценки эффективности лечения [43].

Появились сообщения о выявлении помимо поверхностных и цитоплазматических подоцитарных антигенов, в частности альдозредуктазы, супероксиддисмутазы-2 [47].

Альдозредуктаза принадлежит к семейству альдокеторедуктаз, специфическая функция которой заключается в превращении глюкозы в сорбитол, накопление которого в клетках и тканях вызывает их повреждение. Фермент также вовлечен в процессы окисления жирных кислот. В норме он в небольшом количестве экспрессируется только в эпителиальных клетках в медулярном отделе почки, отсутствует в клубочках. Супероксиддисмутазы относятся к группе антиоксидантных ферментов, защищает организм человека от постоянно образующихся высокотоксичных кислородных радикалов. Супероксиддисмутазы катализируют дисмутацию супероксида в кислород и пероксид водорода.

Клинические исследования показали, что отложение АТ к альдозредуктазе и супероксиддисмутазе-2 в клубочках почки выявлялась только у больных первичной МН и не обнаружена в здоровой почке и при других видах нефрита. В сыворотке крови больных идиопатической МН достоверно повышены уровни циркулирующих АТ к альдозредуктазе и супероксиддисмутазе-2 [47]. Конфокальная и иммуноэлектронная микроскопия ткани почки у больных первичной МН подтвердила четкое совпадение отложения альдозредуктазы и супероксиддисмутазы-2 с депозитами IgG4 и МАК, что служило аргументом в пользу возможной роли данных аутоантигенов в генезе ИМН. Однако до настоящего времени это предположение остается спорным, поскольку в здоровых подоцитах альдозредуктаза и супероксиддисмутазы-2 не выявляются. В эксперименте *in vitro* подтверждено участие супероксиддисмутазы в регуляции окислительного стресса. Полагают, что в процессе уже развившейся МН и ее естественного течения возможна неэкспрессия альдозредуктазы и супероксиддисмутазы-2 в подоцитах с последующей активацией механизмов окислительного стресса, который поддерживает и способствует прогрессированию повреждения подоцитов. Идея активации в подоцитах окислительного стресса при МН не нова [48]. В эксперименте с хеймановской моделью НС показано, что воздействие на подоциты МАК C5b—9 приводило к продукции ими кислородных радикалов и последующему их повреждению. В то же время воздействие на подоциты антиоксиданта пробукола приводило к уменьшению количества депозитов в клубочках и снижению ПУ.

Заключение

За последние несколько десятилетий благодаря, главным образом, экспериментальным исследованиям достигнуты большие успехи в изучении механизмов развития МН. В настоящее время мы наблюдаем новый виток знаний о природе МН, связанный прежде всего с расшифровкой механизмов иммунокомплексного повреждения (активация комплемента, роль клеточного звена иммунитета) и идентификацией аутоантигенов и ауто-АТ, ответственных за развитие идиопатической МН у человека (подоцитарные NEP, PLA2R, THSD7A). Детальное изучение патогенеза данного заболевания легло в основу создания современных методов диагностики МН, дифференциальной диагностики ее первичных и вторичных форм, проведения рациональной терапии, включающей патогенетически обоснованное подавление выработки ауто-АТ, а также молекулярно-направленное воздействие на дисфункцию подоцитов.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ellis A. Natural history of Bright's disease. Clinical, histological and experimental observations. *Lancet*. 1942;1:1-7.
doi:10.1016/S0140-6736(00)41186-4.
2. Bell ET. *Renal Diseases*. Philadelphia, PA: Lea&Febiger; 1946:141-253.
3. Jones D. Nephrotic glomerulonephritis. *Am J Pathol*. 1957; 33: 313-329.
4. Movat HZ, McGregor DD. The fine structure of the glomerulus in membranous glomerulonephritis (lipoid nephrosis) in adults. *Am J Clin Pathol*. 1959;32:100-127.
5. Mellors RC, Ortega LG, Holman HR. Role of gammaglobulins in pathogenesis of renal lesions in systemic lupus erythematosus and chronic membranous glomerulonephritis, with an observation of the lupus erythematosus cell reaction. *J Exp Med*. 1957;106:191-202.
doi:10.1084/jem.106.2.191.
6. Heymann W, Hackel DB, Harwood S, Wilson SG, Hunter JL. Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvant and rat kidney suspensions. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1959;100:660-664.
doi:10.3181/00379727-100-24736.
7. Hunter JL, Hackel DB, Heymann W. Nephrotic syndrome in rats produced by sensitization to rat kidney proteins: immunologic studies. *J Immunol*. 1960;85:319-327.
8. Feenstra H, van den Lee R, Greben HA, Arends A, Hoedemaeker PJ. Experimental glomerulonephritis in the rat induced by antibodies directed against tubular antigens. I. The natural history: a histologic and immunohistologic study at the light microscopic and the ultrastructural level. *Lab Invest*. 1975;32:235-242.
9. Edgington TS, Glassock RJ, Dixon FJ. Autologous immune complex nephritis induced with renal tubular antigen: I. Identification and isolation of the pathogenetic antigen. *J Exp Med*. 1968;127: 555-572.
doi:10.1084/jem.127.3.555.
10. Van Damme BJ, Fleuren GJ, Bakker WW, Vernier RL, Hoedemaeker PJ. Experimental glomerulonephritis in the rat induced by antibodies directed against tubular antigens. V. Fixed glomerular antigens in the pathogenesis of heterologous immune complex glomerulonephritis. *Lab Invest*. 1978;38:502-510.
11. Couser WG, Steinmuller DR, Stilmant MM, Salant DJ, Lowenstein LM. Experimental glomerulonephritis in the isolated perfused rat kidney. *J Clin Invest*. 1978;62:1275-1287.
doi:10.1172/jci109248.
12. Kerjaschki D, Farquhar MG. The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a membrane glycoprotein of the renal proximal tubule brush border. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982;79:5557-5561.
doi:10.1073/pnas.79.18.5557.
13. Farquhar MG, Saito A, Kerjaschki D, Orlando RA. The Heymann nephritis antigen complex: megalin (gp330) and RAP. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6:35-47.
14. Olienikov AV, Feliz BJ, Makker SP. A small N-terminal 60-kD fragment of gp600 (megalyn), the major autoantigen of active Heymann nephritis, can induce a full-blown disease. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:57-64.
15. Ronco P, Debiec H. Molecular dissection of target antigens and nephritogenic antibodies in membranous nephropathy: towards epitope-driven therapies. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1772-1774.
doi:10.1681/ASN.2006050497.
16. Tramontano A, Knight T, Vizzuso D, Makker SP. Nested N-terminal megalin fragments induce high-titer autoantibody and attenuated nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1979-1985.
doi:10.1681/ASN.2005101144.
17. Shah P, Tramontano A, Makker SP. Intramolecular epitope spreading in Heymann nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:3060-3066.
doi:10.1681/ASN.2007030342.
18. Batsford S, Oite T, Takamiya H, Vogt A. Anionic binding sites in the glomerular basement membrane: possible role in the pathogenesis of immune complex glomerulonephritis. *Ren Physiol*. 1980;3:336-340.
doi:10.1159/000172780.
19. Border WA, Kamil ES, Ward HJ, Cohen AH. Antigenic changes as a determinant of immune complex localization in the rat glomerulus. *Lab Invest*. 1981;45(5):442-449.
20. Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cellular response to injury in membranous nephropathy. *Am Soc Nephrol*. 2005;16:1195-1204.
doi:10.1681/ASN.2004121098.
21. Glassock RJ. The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50-year odyssey. *Am J Kid Dis*. 2010;56(1):157-167.
doi:10.1053/j.ajkd.2010.01.008.
22. Schulze M, Pruchno CJ, Burns M, Baker PJ, Johnson RJ, Couser WG. Glomerular C3c localization indicates ongoing immune deposit formation and complement activation in experimental glomerulonephritis. *Am J Pathol*. 1993;142:179-187.
23. Perkinson DT, Baker PJ, Couser WG, Johnson RJ, Adler S. Membrane attack complex deposition in experimental glomerular injury. *Am J Pathol*. 1985;120:121-128.
24. Salant DJ, Belok S, Madaio MP, Couser WG. A new role for complement in experimental membranous nephropathy in rats. *J Clin Invest*. 1980;66:1339-1350.
doi:10.1172/JCI109987.
25. Baker PJ, Ochi RF, Schulze M, Johnson RJ, Campbell C, Couser WG. Depletion of C6 prevents development of proteinuria in experimental membranous nephropathy in rats. *Am J Pathol*. 1989;135:185-194.
26. Арьев А.Л., Изотова А.Б. Современное представление о патогенезе идиопатического гломерулонефрита. *Нефрология*. 2004;8(4):92-95.
27. Смирнов А.В. Лечение гломерулопатий циклоспорином: правильный подход с неверным обоснованием. *Нефрология*. 2010;14 (4):9-22.
28. Козловская Л.В. Хронический гломерулонефрит: аргументы в пользу циклоспорина. *Клиническая нефрология*. 2010;3:56-61.
29. Penny MJ, Boyd RA, Hall BM. Permanent CD8-Tcell depletion prevents proteinuria in active Heymann nephritis. *J Exp Med*. 1998;188:1775-1784.
doi:10.1084/jem.188.10.1775.
30. Salant DJ, Cappaerl N, Madaio MP, Darby CM, Stillmant MM, Couser WG. Altered glomerular permeability induced by F(Ab)2 and FAb- antibodies to rat renal tubular epithelial antigen. *Kidney Int*. 1982;21:36-43.
doi:10.1038/ki.1982.6.
31. Debiec H, Guignon V, Mougnot B et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med*. 2002;346:2053-2060.
doi:10.1056/NEJMc1011678.
32. Ronco P, Debiec H. Target antigens and nephritogenic antibodies in membranous nephropathy: of rats and men. *Semin Immunopathol*. 2007;29:445-458.
doi:10.1007/s00281-007-0091-2.

33. Kerjaschki D. Pathomechanisms and molecular basis of membranous nephropathy. *Lancet*. 2004;364:1194-1196. doi:10.1681/ASN.2004121080.
32. Ronco P, Debiec H. Clinical and Advances in membranous nephropathy: Success stories of a long journey. *Exp Pharm Physiol*. 2011;38:410-416. doi:10.1111/j.1440-1681.2011.05506.x.
34. Beck LH, Bonegio RG, Lambeau G et al. M-Type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009;361:11-21. doi:10.1056/NEJMc1011678.
35. Hoxha E, Harendza S, Zahner G, Panzer UP, Steinmetz O, Fechner K, Helmchen U, Stahl RK. An immunofluorescence test for phospholipase-A2-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(8):2526-2532. doi:10.1093/ndt/gfr247.
36. Debiec H, Ronco P.: PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2011;364:689-690. doi:10.1056/NEJMc1011678.
37. Beck LH, Fervenza FC, Beck DM et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:1543-1550. doi:10.1681/ASN.2010111125.
38. Hofstra JM, Beck LH, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(6):1286-1291. doi:10.2215/CJN.07210810.
39. Stahl R, Hoxha E, Fechner K. PLA2R autoantibodies and recurrent membranous nephropathy after transplantation. *N Engl J Med*. 2010;363(5):496-498. doi:10.1056/NEJMC1003066.
40. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, Bockenhauer D, Kottgen A, Dragomirescu L, Voinescu C et al. Risk HLA-DQA1 and PLA2R1 Alleles in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 2011;364:616-626. doi:10.1056/NEJMc1011678.
41. Jicheng Lv, Wanyin Hou, Xujie Zhou, Gang Liu, Fude Zhou, Na Zhao, Ping Hou, Minghui Zhao, and Hong Zhang. Interaction between PLA2R1 and HLA-DQA1 variants associates with Anti-PLA2R antibodies and membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:1323-1329. doi:10.1681/ASN.2012080771
42. Tomas NM, Beck L, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski et al. Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2277-2287. doi:10.1056/NEJMc1011678.
43. Wang CH, Su PT, Du XY et al. Thrombospondin type I domain containing 7A (THSD7A) mediates endothelial cell migration and tube formation. *J Cell Physiol*. 2009;222:685-694. doi:10.1002/jcp.21990.
44. Iwakura T., Ohashi N, Kato A, Baba S., Yasuda H. Prevalence of Enhanced Granular Expression of thrombospondin type-1 domain-containing 7a in the glomeruli of Japanese patients with idiopathic membranous nephropathy. *PLoS ONE*. 2015;1:10. doi:10.1371/journal./.
45. Larsen CP, Cossey N, Beck LH. THSD7A staining of membranous glomerulopathy in clinical practice reveals cases with dual autoantibody positivity. *Modern Pathol*. 2016;100:1-6. doi:10.1038/modpathol.2016.32.
46. Prunotto M, Carnevali ML, Candiano G., Murtas C., Bruschi M. et al. Autoimmunity in membranous nephropathy targets aldose reductase and SOD2. *JASN*. 2010;21:507-519. doi:10.1681/asn.2008121259.
47. Neale TJ, Ojha PP, Exner M, Poczewski H, Ruger B, Witztum JL, Davis P, Kerjaschki D. Proteinuria in passive Heymann nephritis is associated with lipid peroxidation and formation of adducts on type IV collagen. *J Clin Invest*. 1994;94:1577-1584. doi:10.1172/jci117499.

Поступила 19.02.2016

Трудности коррекции гиперфосфатемии у больных хронической почечной недостаточностью. Место не содержащих кальций фосфорсвязывающих препаратов

Ю.С. МИЛОВАНОВ, В.В. ФОМИН, Л.Ю. МИЛОВАНОВА

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре рассматриваются современные представления о механизмах развития гиперфосфатемии у больных хронической почечной недостаточностью. Представлены показания к использованию для коррекции гиперфосфатемии фосфорсвязывающих препаратов разных классов.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гиперфосфатемия, 23-й фактор роста фибробластов, Клото (Klotho), фосфорсвязывающие препараты.

Difficulties in correcting hyperphosphatemia in patients with chronic renal failure. A place of noncalcium-containing phosphate-binding drugs

YU.S. MILOVANOV, V.V. FOMIN, L.YU. MILOVANOVA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The review considers the current views of the mechanisms of hyperphosphatemia in patients with chronic renal failure. It shows indications for the use of different classes of phosphate-binding drugs to correct hyperphosphatemia.

Keywords: chronic renal failure, hyperphosphatemia, fibroblast growth factor 23, Klotho, phosphate-binding drugs.

АГ — артериальная гипертония

ГД — гемодиализ

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

КА — коронарные артерии

МБД — малобелковая диета

МКН — минеральные и костные нарушения

МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография

ПАПД — постоянный амбулаторный перитонеальный диализ

ПТГ — паратиреоидный гормон

ССО — сердечно-сосудистые осложнения

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

ТИМ — толщина комплекса интима—медиа

ФСП — фосфатсвязывающие препараты

ХПН — хроническая почечная недостаточность

ЭЛКТ — электронно-лучевая компьютерная томография

FGF-23 — 23-й фактор роста фибробластов

NaPi-2a — зависимые от натрия котранспортеры фосфата Na типа

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) широко распространена в популяции (10–15% населения) и связана с утратой трудоспособности, смертностью вследствие развития терминальной стадии почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений (ССО), риск развития которых у пациентов с нарушенной функцией почек возрастает в десятки раз [1, 2].

Помимо традиционных факторов риска, таких как артериальная гипертония (АГ), курение, сахарный диабет и др., важную роль в развитии ССО у пациентов с ХПН играют дополнительные факторы риска, в частности минеральные и костные нарушения (МКН), которые в терминальной стадии встречаются практически у всех больных. В соответствии с рекомендациями KDIGO [2] МКН-ХПН нарушения минерального и костного метаболизма, возникают вследствие прогрессирующего снижения функции почек. Эти нарушения характеризуются сдвигами в обмене кальция, фосфора, паратиреоидного гормона (ПТГ), витамина D, скорости обмена и минерализации костной ткани, что приводит к развитию распространенной кальцификации коронарных и других артерий, вызывающей повышение сердечно-сосудистой и общей смертности [3]. Ключевую роль в развитии МКН-ХПН играет гиперфосфатемия [4–6]. В развитие гиперфосфатемии

при ХПН наряду со снижением экскреции фосфора вносит вклад ремоделирование костной ткани. При всем многообразии вариантов ремоделирования кости у пациентов с ХПН их объединяют общие изменения — резорбция кости, избыточная по отношению к костеобразованию. В эксперименте установлено, что в условиях гиперфосфатемии функция скелета как резервуара фосфора блокируется, а новым местом его депонирования становятся мягкие ткани и сосуды [6]. В многочисленных исследованиях установлена связь между повышением в сыворотке крови уровня фосфора и смертностью больных ХБП [6]. Например, в исследовании G. Block и соавт. [7] у 40 538 американцев, находящихся на лечении гемодиализом, выявлена U-образная связь между исходным уровнем фосфора в сыворотке крови и риском смерти от любых причин. Увеличение уровня фосфора в сыворотке крови на 1 мг/дл сопровождалось повышением риска смерти от любых и сердечно-сосудистых причин соответственно на 4 и 9% [8]. В Национальных рекомендациях по МКН при ХБП (2010) указывается на необходимость нормализации уровней фосфора в сыворотке крови у больных ХПН, в том числе получающих лечение диализом [9]. С этой целью применяют так называемые фосфатсвязывающие препараты (ФСП), содержащие и не содержащие

кальций, которые обладают сопоставимой эффективностью в лечении гиперфосфатемии, но могут различаться по влиянию на уровень кальция в сыворотке крови и развитие кальцификации сосудов и соответственно ССО.

Обмен фосфора и кальция в организме в основном регулируется ПТГ, который увеличивает выведение фосфора с мочой, и активным метаболитом витамина D — 1,25-дигидроксивитамином D₃ (кальцитриолом), активирующим рецепторы витамина D и усиливающим всасывание кальция и фосфора в кишечнике [10]. В последние годы идентифицированы другие факторы (фосфатонины), которые также контролируют экскрецию фосфора почками [11]. Одним из таких гормонов является 23-й фактор роста фибробластов (FGF-23), продуцирующийся остеоцитами. Белок FGF-23 осуществляет свои эффекты путем взаимодействия со специфическими рецепторами FGFR, продуцируемыми в различных органах и тканях, однако фосфатурический эффект FGF-23 зависит от продукции почками трансмембранной формы белка Klotho, без которого невозможно взаимодействие FGF-23 с рецептором [12, 13]. Образовавшийся комплекс FGF-23/KlothoR вызывает фосфатурию путем подавления зависимых от натрия котранспортеров фосфата IIa типа (NaPi-2a), экспрессируемых на щеточной каемке мембраны клеток проксимальных почечных канальцев. Установлено, что снижение экспрессии белка Klotho в почках происходит пропорционально падению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), достигая 5% от нормального уровня у больных, получающих лечение диализом.

Повышение в сыворотке концентрации FGF-23 независимо от АГ вызывает гипертрофию левого желудочка, которая является самостоятельным маркером риска развития ССО [13].

Получены данные, что циркулирующая форма белка Klotho регулирует транспорт фосфора в проксимальных канальцах почек также с помощью дегликозилирования котранспортеров NaPi-2a [14]. В результате сокращения численности и активности NaPi-2a развивается фосфатурия, независимо от FGF-23.

Уже на ранних стадиях ХБП происходит задержка фосфора вследствие постепенного снижения его клиренса почками [5, 13]. Развитию гиперфосфатемии препятствует увеличение секреции FGF-23 и ПТГ, которые подавляют реабсорбцию фосфора в почках и его всасывание в кишечнике (вследствие уменьшения образования кальцитриола). Если в норме FGF-23 снижает секрецию ПТГ, то при нарушении функции почек развивается резистентность к его действию вследствие снижения экспрессии белка Klotho в почках и околощитовидных железах. По мере прогрессирующего снижения массы функционирующих клубочков эти гомеостатические механизмы уже не позволяют поддерживать нормальный уровень фосфора в сыворотке крови, что приводит к развитию гиперфосфатемии несмотря на высокие уровни ПТГ и FGF-23.

Гиперфосфатемия — частое осложнение у больных с терминальной стадией почечной недостаточности. По данным международного исследования, проводившегося в 2005 г. в репрезентативных выборках диализных пациентов в 7 странах (Франции, Германии, Италии, Японии, Испании, Великобритании и США), распространенность гиперфосфатемии существенно не отличалась и составила 49,4% в странах Европы и 53,6% в Японии, хотя большинство пациентов получали ФСП [2].

Нарушение фосфорно-кальциевого обмена при прогрессировании ХПН приводят к развитию почечной остеодистрофии, которая характеризуется повышенной резорбцией, нарушением образования и минерализации костной ткани. Почечная остеодистрофия проявляется переломами, болями в костях, деформацией костей и задержкой роста у детей.

К характерным проявлениям МКН-ХПН относят также эктопическую кальцификацию — отложение фосфата кальция в артериях, клапанном аппарате сердца, миокарде и мягких тканях, которое ускоряется по мере снижения массы действующих нефронов и встречается у пациентов с ХПН значительно чаще, чем в общей популяции. Первоначально считали, что кальцификация представляет собой пассивную преципитацию фосфата кальция при увеличении концентрации ионов кальция и фосфора в сыворотке. Однако позднее установили, что кальцификация сосудов — это активный процесс, в основе которого лежит трансформация гладких мышечных клеток в клетки, подобные остеобластам, которая происходит в результате взаимодействия различных факторов, включая гиперфосфатемию, уремические токсины и реактивные кислородные радикалы, а также снижение экспрессии ингибирующих белков, таких как матриксный белок Gla и фетунин А [13]. Повышение уровня фосфатов и Ca×P в сыворотке крови у больных с терминальной стадией почечной недостаточности тесно ассоциировались с выраженностью кальцификации артерий, а инкубация гладких мышечных клеток с раствором фосфора вызывала их дифференцировку в клетки, подобные остеобластам. Определенный вклад в развитие уремической артериопатии вносит нарушение защитного эффекта FGF-23 в отношении сосудов, которое частично связано со снижением экспрессии белка Klotho.

Кальцификация сосудов может происходить в области как внутренней, так и средней (мышечной) оболочки артерий. В первом случае она способствует ускоренному развитию атеросклеротического процесса, который лежит в основе развития стенокардии, инфаркта миокарда и инсульта. Во втором случае кальцификация повышает ригидность стенок артерий, вызывает увеличение скорости пульсовой волны и пульсового давления и в конечном итоге приводит к гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности, а также способствует развитию коронарной недостаточности [9]. Более редкой, но тяжелой формой кальцификации мышечной стенки мелких артерий является кальцификация, или кальцифицирующая уремическая артериопатия, которая характеризуется развитием болезненных ишемических язв кожи и бактериальных суперинфекций. Кальцификация сосудов часто сопровождается кальцификацией клапанов сердца [13].

Самыми надежными методами диагностики кальцификации артерий считают электронно-лучевую компьютерную томографию (ЭЛКТ) и мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ). Тяжесть кальцификации коронарных артерий (КА) определяют по шкале Агатсона с учетом плотности и площади отложения кальция. На основании этих показателей рассчитывают индекс кальцификации, или кальциевый счет, как произведение плотности и площади депозитов кальция с помощью специального программного обеспечения [13]. Недостаток компьютерной томографии — высокая стоимость метода, которая препятствует его широкому применению с целью скрининга. К альтернативным методам относят измерение пульсового давления и скорости пульсовой волны, толщины комплекса интима—медиа (ТИМ) сонных артерий, рентгенографию брюшной аорты в боковой проекции, эхокардиографию (кальциноз клапанов). В одном исследовании корреляция между пульсовым давлением и индексом кальцификации КА отсутствовала, в то время как кальцификация брюшной аорты и клапанов сердца, которую оценивали с помощью обычной рентгенографии и эхокардиографии, соответственно, тесно коррелировала с результатами ЭЛКТ КА [13]. Маркером кальцификации артерий может служить также скорость пульсовой волны, однако для ее измерения требуется специальное оборудование. В то же время ТИМ оказалась малоинформативным показателем. В рекомен-

Сведения об авторах:

Фомин Виктор Викторович — д.м.н., проф., проректор по лечебной работе, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета

Милованова Людмила Юрьевна — к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета

Контактная информация:

Милованов Юрий Сергеевич — д.м.н., в.н.с. научно-исследовательского отд. НИЦ, проф. каф. нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования; e-mail: yurimilovanov@mail.ru

дациях KDIGO [2] указано, что у больных с ХПН для диагностики кальцификации сосудов вместо компьютерной томографии высокого разрешения могут быть использованы рентгенография брюшной полости в боковой проекции и эхокардиография. В тех же рекомендациях проанализированы результаты 25 исследований, в которых изучалась частота кальцификации сосудов и клапанов сердца более чем у 4 тыс. пациентов с различными стадиями ХБП (у большинства диализная стадия ХПН). У взрослых пациентов, получавших лечение диализом, частота кальцификации КА составила 51—93%, а частота кальцификации клапанов сердца — 20—47%. В 8 исследованиях изучалось естественное течение кальцификации сосудов в течение 1—3 лет. В целом показано, что кальцификация обычно прогрессирует и является независимым предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности. Соответственно, риск развития ССО у больных ХПН, у которых определяется кальцификация сосудов и/или клапанов, следует считать очень высоким [2, 13]. Скрининг кальцификации сосудов обоснован у пациентов со стойкой гиперфосфатемией, при которой требуется назначение ФСП у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации почки, и во всех других случаях, когда информация о наличии кальцификации или ее выраженности может иметь значение для выбора дальнейшей тактики ведения больного [13].

Методы лечения больных при гиперфосфатемии. Основной стратегией профилактики МКН-ХПН должна быть диета с низким содержанием фосфора, а при ее недостаточности — применение ФСП. Ограничение потребления фосфора следует начинать на самых ранних стадиях ХБП — еще когда СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м² с учетом в том числе их влияния на уровень FGF-23 [2, 13].

Малобелковая диета (МБД), рекомендуемая на додиализных стадиях ХБП, уменьшает и потребление фосфора. Если обычная диета (1,0—1,1 г/кг белка в сутки) содержит 15—20 мг фосфора/кг/сут, то МБД — 5—10 мг/кг фосфора в сутки.

Результаты последних исследований свидетельствуют, что у больных с ХПН и гиперфосфатемией (фосфор в сыворотке $\geq 6,5$ мг/дл) риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, более высокий, чем при уровне фосфора менее 6,5 мг/дл [5, 13]. Поскольку концентрация FGF-23 (более раннего, чем ПТГ, маркера МКН) повышается до появления гиперфосфатемии, то профилактическое снижение содержания фосфора в рационе и применение ФСП уже с ранних стадий ХПН при поддержании уровня фосфора в сыворотке крови менее 6,5 мг/дл становится важной терапевтической задачей у пациентов. Эти меры могут способствовать профилактике вторичного гиперпаратиреоза и ССО у больных с ХПН.

Согласно рекомендациям KDIGO (2009) потребление фосфора следует ограничить до 800—1000 мг/сут (с коррекцией на пищевую потребность в белке), если уровень фосфора в сыворотке крови выше 4,6 мг/дл (1,49 ммоль/л) на додиализных стадиях ХПН и выше 5,5 мг/дл (1,78 ммоль/л) у диализных больных или содержание ПТГ в плазме превышает целевое для соответствующей стадии ХПН [2].

Национальным руководством по МКН-ХБП KDIGO (2009) признано важным, чтобы число пациентов с уровнем фосфора менее 5,9 мг/дл (менее 1,9 ммоль/л) в диализном центре составляло не менее 70%. Согласно рекомендациям KDIGO (2009) у больных, получающих лечение гемо- и перитонеальным диализом, потребление белка в сутки должно составлять 1,0—1,2 г/кг массы тела. Такая диета содержит примерно 32 ммоль (1000—1300 мг) фосфора. Выбору продуктов питания с меньшим содержанием фосфора следует уделять первостепенное внимание. Гемодиализ (ГД) и постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД) вызывают снижение уровня фосфора в сыворотке крови, однако он вновь быстро увеличивается после диализа (через 4 ч) вследствие перераспределения фосфора из внеклеточного пространства. Более того, с помощью ГД и ПАПД можно удалить до 20 ммоль (750—800 мг) фосфора при каждом сеансе. Такой же эффект достигается и при ПАПД. С учетом периодичности лечения диализом стойкое снижение уровня фосфора только с помощью этих методов невозможно, поэтому для адекватного контроля концентрации фосфора необходим прием ФСП [9].

ФСП подразделяются на 4 группы: содержащие кальций, содержащие металлы, не содержащие кальций и металлы и комбинированные (табл. 1).

В России для коррекции гиперфосфатемии наиболее часто используют кальция карбонат, кальция ацетат и комбинированный препарат — кальция ацетат + магния гидрокарбонат (Osva Ren, «Фрезениус ГмБХ», Германия).

Способность связывать фосфор у кальция ацетата в 2 раза выше, чем у кальция карбоната. Однако длительный прием ФСП на основе солей кальция может вызывать гиперкальциемию, причем она при приеме кальция карбоната возникает в 3,5 раза чаще, чем при использовании кальция ацетата. При этом суммарная доза элементарного кальция, используемого для связывания фосфора, поступающего с пищей, не должна превышать 1,5 г/сут, поскольку более высокая суточная доза принимаемого внутрь кальция способна вызвать гиперкальциемию. В этой связи перспективно применение препарата Osva Ren, в котором в дополнение к кальцию ацетату в дозе 435 мг включен магния гидрокарбонат 235 мг. Поскольку оба вещества, и кальция ацетат и магния гидрокарбонат совместно с фосфатами пищи образуют плохо растворимые кальциевые и магниевые соли, выводимые через кишечник, то их совместный фосфатсвязывающий эффект существенно превосходит эффект препаратов на основе только кальция или магния. При применении Osva Ren значительно реже, чем при терапии карбонатом кальция, отмечались гиперкальциемические эпизоды. Ряд исследователей отмечают кардиопротективный эффект магния, используемого в составе ФСП Osva Ren [15].

Наиболее частыми побочными эффектами применения ФСП Osva Ren были гипермагниемия и диарея [16]. Поэтому при его назначении следует снижать содержания магния в диализирующем растворе.

По мнению членов рабочей группы KDIGO (2009), ФСП содержащие кальций, являются препаратами первого ряда при лечении пациентов с гиперфосфатемией и низким уровнем кальция в сыворотке крови, которые находятся на лечении регулярным ГД. Комбинированный препарат Osva Ren, возможно, более эффективен по снижению гиперфосфатемии и значительно реже вызывает гиперкальциемию, чем другие содержащие кальций ФСП. Тем не менее последние предпочтительнее из-за большого опыта их использования [2]. ФСП на основе кальция не рекомендуются у диализных больных с гиперкальциемией (корректированный общий кальций в сыворотке выше 10,2 мг/дл, или 2,54 ммоль/л) и в тех случаях, когда уровень ПТГ в плазме ниже 130 пг/мл (14,4 пмоль/л) при двух последовательных измерениях. У таких больных следует отдавать предпочтение ФСП, не содержащим кальций [2, 13].

Выраженная токсичность ограничивает применение также содержащих алюминий препаратов для связывания фосфора в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Допускают лишь кратковременную терапию при неэффективности других средств контроля гиперфосфатемии [2, 13].

В целях связывания в ЖКТ фосфора также используют лантана карбонат (фосренол). Препарат выпускается в таблетках по 250 и 500 мг. Начальная доза 250 мг ежедневно во время еды или сразу после нее. Продолжительность лечения — до нормализации уровня фосфора (1,13—1,78 ммоль/л; 3,5—5,5 мг/дл). Максимальная доза препарата 3750 мг/сут (на короткий период времени 5—7 дней). Однако лантана карбонат частично всасывается в кровотоки и может аккумулироваться в печени, легких, а также в костной ткани и вызывать снижение костеобразования [13].

В настоящее время в клинической практике для связывания в ЖКТ фосфора, поступающего с пищей, все более широко применение находят севеламер гидрохлорид (ренагель) — синтетический препарат, не содержащий ни кальция, ни металлы. Препарат связывает фосфор непосредственно в кишечнике и не абсорбируется. В связи с отсутствием кальциемического эффекта отмечается безопасность комбинации севеламера гидрохлорида с активными аналогами витамина D, а также его эффективность при кальцификации сосудов и мягких тканей. Показанием к назначению севеламера гидрохлорида считают повышение уровня фосфора в сыворотке крови и скорректированного общего каль-

Таблица 1. Сравнительная характеристика ФСП, рекомендуемых для коррекции гиперфосфатемии у больных с ХПН

Препарат	Состав	Недостатки	Преимущества
Phosex PhosLo 667 мг	Кальция ацетат	Гиперкальциемия, запор, диарея	Низкая стоимость
Нефродин (Nephrodin)	Кальция ацетат	Те же	Низкая стоимость
Кальция карбонат	Кальция карбонат	Те же, что и у ацетата	Низкая стоимость
Osva Ren 435 мг/235 мг	Кальция ацетат + магния карбонат	Гиперкальциемия, запор, диарея, гипермагниемия	Реже кальцификация, чем у ацетата и карбоната кальция, эффективен на ПАПД
Renagel, 800 мг	Севеламера гидрохлорид	Нарушение пищеварения, ацидоз при приеме препарата в диализном периоде, высокая стоимость	Реже кальцификация, чем у ацетата и карбоната кальция
Селамерекс, 800 мг	Севеламера карбонат	Осложнения не зарегистрированы	Те же, что и у Renagel, но не вызывает ацидоз в диализном периоде
Фосренол, 250, 500 мг	Лактана карбонат	Диарея, кумулятивный эффект лактана. Высокая стоимость	Высокая эффективность при приеме 1 таблетки (250 мг)/сут

Таблица 2. Начальная доза препарата селамерекс в зависимости от исходного уровня фосфора в сыворотке крови у больных с ХПН

Содержание фосфора в сыворотке крови у больных с ХПН и гиперфосфатемией	Начальная доза селамекса
1,76—2,42 ммоль/л (5,5—7,5 мг/мл)	800 мг 3 раз в день, внутрь во время еды
>2,2 ммоль/л (>7,5 мг/мл)	1600 мг 3 раза в день, внутрь во время еды

Примечание. Больным с ХПН, принимавшим ФСП на основе кальция, селамерекс назначают в эквивалентных дозах в пересчете на 1 мг кальция.

ция (соответственно выше 5,5 и 10,2 мг/дл, при снижении ПТГ менее 130 пг/мл) и развитие метастатической кальцификации. При длительном применении севеламера гидрохлорида возможны снижение диуретического эффекта фуросемида, развитие гипохлоремического ацидоза, связанного с потерей бикарбоната [13].

При метаанализе 5 клинических исследований (включивших 2429 пациентов (2103 из них — из исследования DCOR) продемонстрировано снижение риска смерти, среди больных, принимающих селамерекс гидрохлорид по сравнению с ФСП, содержащими кальций [17].

В 52-недельном рандомизированном открытом исследовании Treat-to-Goal [18] оценивали влияние севеламера гидрохлорида и солей кальция (ацетата в США, карбоната в Европе) на прогрессирование кальцификации артерий у 200 пациентов, получавших лечение регулярным ГД. Во время исследования уровень кальция, фосфора и ПТГ в сыворотке крови поддерживали в пределах целевых значений. Индекс кальцификации КА и аорты рассчитывали с помощью ЭЛКТ. Уровни в сыворотке крови в конце исследования при лечении севеламера гидрохлоридом и солями кальция были сопоставимыми. В то же время при применении солей кальция выше концентрация кальция в сыворотке крови ($p=0,002$), чаще встречалась гиперкальциемия (соответственно 16 и 5%; $p=0,004$) и было больше число пациентов с концентрацией ПТГ ниже целевой (57 и 30%; $p=0,001$). Через 52 нед медиана кальциевого индекса значительно увеличилась в группе пациентов, получавших соли кальция, и не изменялась в группе севеламера гидрохлорида (КА: соответственно 36,6 и 0; $p=0,03$; аорта: 75,1 и 0; $p=0,01$). Медиана изменений кальциевого индекса в КА и аорте пациентов с исходным его значением ≥ 30 при лечении препаратами кальция также достоверно превышала таковую при применении севеламера гидрохлорида.

Недавно опубликованы результаты 2-летнего рандомизированного клинического исследования INDEPENDENT, которое включало 212 пациентов с додиализными стадиями ХПН, получавших севеламера гидрохлорид или карбонат кальция для коррекции гиперфосфатемии [19] (см. рисунок).

Среди пациентов, принимавших севеламера гидрохлорид, отмечено снижение общей смертности по сравнению с пациентами, получавшими карбонат кальция. По мнению авторов исследова-

ния, благоприятный эффект севеламера гидрохлорида объясняется, в том числе его плеiotропными эффектами (снижение концентрации С-реактивного белка, холестерина общего и липопротеидов низкой плотности). Использование севеламера гидрохлорида сопряжено также с уменьшением выраженности других метаболических расстройств, сопутствующих ХПН, в частности гиперурикемии, а также снижением уровня фетуина А в плазме крови [20].

Получены результаты клинических исследований, указывающие на положительное влияние севеламера гидрохлорида на структуру костной ткани у пациентов с ХБП различных стадий [21].

Вызывает интерес опубликованные недавно результаты изучения влияния севеламера гидрохлорида на уменьшение концентрации FGF-23 в сыворотке крови у пациентов с ХБП III—IV стадии [22]. В исследование были включены 40 пациентов, рандомизированные в 2 группы: 19 пациентов 1-й группы получали кальция ацетат, 21 пациент 2-й группы — севеламера гидрохлорид. Исходно у пациентов отмечены гиперфосфатурия, повышенные уровни фосфора и кальция в сыворотке крови. В течение 6-недельного наблюдения оба препарата поддерживали нормальными концентрацию фосфора и уровень ПТГ в крови. У пациентов, принимавших севеламера гидрохлорид, выявлено достоверное снижение гиперфосфатурии и уровня FGF-23 по сравнению с пациентами, получавшими ацетат кальция. По мнению авторов исследования, севеламера гидрохлорид позволяет более эффективно, чем ацетат кальция, контролировать концентрацию фосфора в сыворотке крови у пациентов с ХПН, поэтому при применении севеламера гидрохлорида отмечается более эффективное снижение уровня FGF-23 и обусловливаемой им гиперфосфатурии. В то же время авторы не исключают самостоятельное влияние севеламера гидрохлорида на уровень FGF-23 в сыворотке крови. Поскольку длительное стойкое повышение уровня FGF-23 в сыворотке крови имеет неблагоприятные последствия для организма независимо от концентрации фосфора, применение севеламера гидрохлорида пациентами с ХПН на ранних ее стадиях (до развития гиперфосфатемии) патогенетически необходимо. Такую же высокую эффективность в коррекции гиперфосфатемии отмечают и при использовании другого синтетического препарата — севеламера карбоната (ренвела, Нидерланды).

В отличие от селамера гидрохлорида селамера карбонат не вызывает ацидоз при приеме его в додиализном периоде.

В последние годы в клинической практике широко используется ФСП селамерекс — селамера карбонат, произведенный в России (препарат включен в список льготных жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для лечения гиперфосфатемии у диализных больных).

В 90-дневном рандомизированном открытом исследовании, проведенном в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова, оценивали влияние селамера гидрохлорида (ренагель, «Джензайм Лимитед», Ирландия) и селамера карбоната (селамерекс, ЗАО «ФармФирма Сотекс», Россия) на коррекцию гиперфосфатемии у 60 пациентов, получавших лечение регулярным ГД. Согласно критериям оценки в исследовании число пациентов с уровнем фосфора в сыворотке крови 1,76 ммоль/л и менее в диализном центре должно было составлять не менее 31%. В группе пациентов, получавших ренагель к концу периода наблюдения удалось достичь и поддерживать целевой уровень фосфора в сыворотке крови у 14 (46,7%) пациентов, а в группе больных, получавших селамерекс, — у 13 (43,3%), что свидетельствует о сопоставимой эффективности препаратов. Уровень фосфора в сыворотке крови в процессе лечения снизился в группе ренагеля на 0,35 ммоль/л, в группе селамерекс — на 0,34 ммоль/л; в обеих группах по сравнению с исходными значениями различия были статистически значимыми. Оба препарата оказались эффективными в отношении снижения в сыворотке крови уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. При этом не отмечено влияния обоих препаратов на содержание в сыворотке крови бикарбоната. В обеих группах уровень общего кальция в сыворотке крови по сравнению с исходным периодом практически не изменялся, гемодинамические показатели (систолическое и диастолическое артериальное давление) оставались стабильными. Нежелательных явлений в процессе лечения в обеих группах не выявляли.

Рекомендуемый разработчиками способ применения и дозы селамерекса приведены в **табл. 2**.

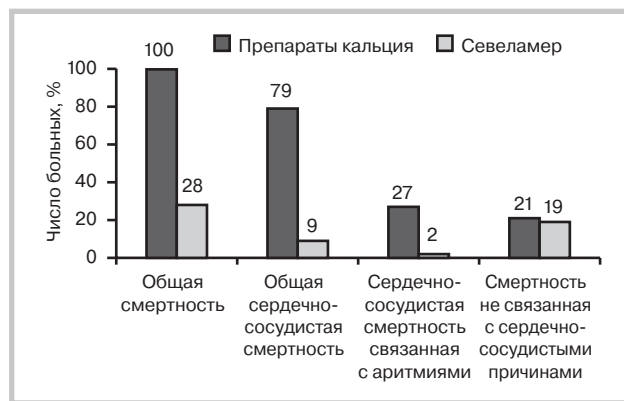
Дозу селамерекса следует подбирать индивидуально от 800 до 4000 мг, максимальная суточная доза 7000 мг. Концентрацию уровня фосфора в сыворотке крови рекомендуют контролировать каждые 2—3 нед до достижения целевого уровня, затем 1 раз в 1,5 мес.

В недавнем 6-месячном открытом перекрестном исследовании показано, что применение витамина PP в дозе 720 мг/сут обеспечивал такой же контроль гиперфосфатемии у диализных больных, как и применение селамера в дозе 3200 мг/сут [23]. Ежедневный прием витамина PP эффективно уменьшал уровень фосфатов в крови за счет ингибции транспорта фосфатов в кишечнике.

В последние годы закончены клинические испытания ряда новых ФСП, главным действующим веществом которых являются различные соли железа и разрешено их применение в диализных центрах.

В США широко применяется ФСП велфоро (velphoro) на основе полинуклеарного гидроксида железа, сахарозы и крахмала. Каждая жевательная таблетка содержит 500 мг нерастворимого элементарного железа. Эффективность и хорошая переносимость препарата подкреплены результатами клинических исследований III фазы, в которых приняли участие более 1 тыс. пациентов. Преимуществом препарата в сравнении с другими ФСП является меньшее количество назначаемых таблеток в день: рекомендуемая начальная доза велфоро составляет 3 таблетки в день, тогда как ежедневная норма стандартных ФСП может достигать 8 таблеток в день.

Перспективно применение в качестве ФСП цитрата железа (Zerenex-ferric citrate). Данные, полученные в 52-недельном многоцентровом, рандомизированном исследовании у 441 диализных больных (ГД или ПАПД) с гиперфосфатемией и анемией,



Снижение общей смертности у пациентов с ХПН, принимавших для коррекции гиперфосфатемии селамера гидрохлорид кальция, по сравнению с пациентами, получавшими карбонат кальция.

свидетельствуют, что его эффективность связывать в ЖКТ фосфор не уступает селамера карбонату (ренвела). Кроме того, применение препарата zerenex внутрь в начальной дозе 3,4 г/сут с постепенным повышением ее до 12 г/сут сопровождалось увеличением коэффициента насыщения железом трансферрина, запасов феррина в организме, а также интервалов между внутривенно вводимым железом и эпоэтином для достижения целевого уровня гемоглобина. Эффективность связывать в ЖКТ фосфор у Zerenex-ferric citrate не уступает солям кальция.

Заключение

Одной из причин повышенной общей и сердечно-сосудистой смертности у больных с ХПН являются МКН, которые встречаются практически у всех пациентов, получающих лечение диализом и сопровождаются развитием и прогрессированием кальцификации сердца и сосудов. Ключевую роль в развитии МКН играет задержка фосфора и гиперфосфатемия. В крупных эпидемиологических исследованиях установлено, что гиперфосфатемия повышает риск смерти от любых сердечно-сосудистых причин. Для контроля уровня фосфатов в сыворотке крови у больных с ХПН применяют низкофосфатную диету и ФСП. Результаты клинических исследований показали, что лечение солями кальция не только приводит к увеличению уровня кальция в сыворотке крови и частоты развития гиперкальциемии, но и может способствовать кальцификации сердца и сосудов. В связи с этим в руководстве KDIGO и национальном руководстве по МКН-ХПН рекомендуется избегать применения солей кальция у пациентов с гиперкальциемией или выраженной кальцификацией артерий. В то же время бескальциевые ФСП селамера гидрохлорид (ренагель) и селамера карбонат (селамерекс) задерживали прогрессирование кальцификации артерий у больных с ХПН на додиализных стадиях ХПН. В некоторых исследованиях выявлено снижение общей смертности больных с ХПН при лечении селамера гидрохлоридом (ренагель) и селамера карбонатом (селамерекс). Представляет интерес изучение нарушений обмена фосфора на додиализных стадиях ХПН. Можно предположить, что ограничение фосфора в рационе и применение препаратов, связывающих фосфаты, на ранних стадиях ХПН будут способствовать профилактике ССО у таких больных.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант 14-15-00947. 2014).

ЛИТЕРАТУРА

1. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: A new paradigm. *AJKD*. 2000;35(4):117-131. doi:10.1016/S0272-6386(00)70239-3
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*. 2009;76(Suppl. 113):S1-S130.
3. Cannata-Andfaz JB, Rodriguez-Garcia M, Carrillo-Lopez N, naves-Dfaz M, Dfaz-Lopez B. Vascular Calcifications: Pathogenesis, Management, and Impact on Clinical Outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:S267-S273. doi:10.1681/ASN.2006080925
4. Milovanova L, Milovanov Y, Plotnikova A. Phosphorus and Calcium Metabolism Disorders Associated with Chronic Kidney Disease Stage III–IV (Systematic Review and Meta-Analysis). *Chronic Kidney Disease and renal Transplantation*. Ed. by Manisha Sahay. INTECH. 2012;95-118.
5. Милованова Л.Ю., Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Гиперфосфатемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХПН на хроническом гемодиализе. *Нефрология и диализ*. 2002;2(4):113-117.
6. Razzaque MS. Phosphate toxicity: new insights into an old problem. *Clin Sci. (Long)*. 2011;120(3):91-97. doi:10.1042/CS20100377
7. Block G, Klassen P, Lazarus J, Ofsthum N, Lortow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):2208-2218.
8. Young EW, Albert JM, Satavathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, Akizawa T, Kurokawa K, Bommer J, Piera L, Port FK. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2005;67(3):1179-1187.
9. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Российское диализное общество (май 2010 г.). *Нефрология и диализ*. 2011;13(1):33-51.
10. Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек III–V стадией. *Клиническая нефрология*. 2011;1:58-68.
11. Berndt T, Kumar R. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. *Physiology (Bethesda)*. 2009;24:17-25. doi:10.1152/physiol.00034.2008
12. Oliveira RB, Cancela ALE, Gracioli FG et al. Early Control of PTH and FGF23 in Normophosphatemic CKD Patients: A New Target in CKD-MBD Therapy? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2):286-291. doi:10.2215/CJN.05420709
13. Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С. *Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек. Профилактика и лечение*. Под ред. Козловской Л.В. М.: Инфра-М; 2014.
14. Maltese G, Karalliadde J. The Putative Role of the Antiageing Protein Klotho in Cardiovascular and Renal Disease. *Int J Hypertension*. 2012;(2012). Article ID 757469. 5 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2012/757469>
15. Coladonato J. Control of Hyperphosphatemia among Patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(11):suppl. 2:107-114. doi:10.1681/ASN.2005060663
16. Malluche HH, Mawad H. Management of hyperphosphataemia of chronic kidney disease: lessons from the past and future directions. 2002;17(7):1170-1175. PMID: 12105237 [PubMed — indexed for MEDLINE]
17. Tonelli MA, Alan CW, Garg AX, Holdaas H, Jardine AG, Jiang L, Kronenberg F, Parekh RS, Tetsuo S, Walker RJ. KGIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:S1-180.
18. Wilkes BM, Reiner D, Kern M, Burke S. Simultaneous lowering of serum phosphate and LDL-cholesterol by sevelamer hydrochloride (RenaGel) in dialysis patients. *Klin nephrol*. 1998;50(6):381-386.
19. Di Iorio B, Bellasi A, Russo D. on behalf of the INDEPENDENT Study Investigators Mortality in Kidney Disease Patients Treated with Phosphate Binders: A Randomized Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):487-493. doi:10.2215/CJN.03820411
20. Ketteler M, Rix M, Fan S, Prithard N, Oestergaard O, Chasan-Taber S, Guggal A, Kalra PA. Efficacy and tolerability of sevelamer carbonate in hyperphosphatemic patients who have chronic kidney disease and are not on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(4):1125-1130. doi:10.2215/CJN.05161107
21. Evenepoel P. Control of hyperphosphatemia beyond phosphate. *Kidney Int*. 2007;71:376-379.
22. St Peter WL, Liu J, Weinhandl E, Fan Q. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. *Am J Kidney Dis*. 2008;51:445-454. doi:10.1053/j.ajkd.2007.12.002
23. Vasantha J, Soundararajan P, Vanitharani N, Kannan G, Thenarasu P, Neenu G, Reddy CU. Safety and efficacy of nicotinamide in the management of hyperphosphatemia in patients on hemodialysis. *Indian J Nephrol*. 2011;21(4):245-249. doi:10.4103/0971-4065.83735

Поступила 12.04.2016

Эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С, инфицированных вирусами гепатита С рекомбинантных вариантов

Н.Д. ЮШУК¹, О.О. ЗНОЙКО¹, К.Р. ДУДИНА¹, А.Н. КОЗИНА¹, О.В. КАЛИНИНА²

¹ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В обзоре представлены данные литературы об эффективности лечения больных хроническим гепатитом С, инфицированных вирусами гепатита С (HCV) рекомбинантных вариантов, с применением различных схем противовирусной терапии. Низкая эффективность терапии пегилированными интерферонами (ПЕГ ИФН) с рибавирином (РИБ) и софосбурином + с рибавирином у этой больных группы (достижение устойчивого вирусологического ответа в 22 и 30,7% случаев соответственно) по сравнению с эффективностью (87—97 и 83—97% соответственно) лечения у больных, инфицированных HCV 2-го генотипа, не позволяет применять у таких пациентов схемы лечения, рекомендованные EASL (2015 г.) для 2-го генотипа HCV. В связи с этим необходимо включение в клиническую лабораторную практику обязательного определения подтипов всех изолятов 2-го генотипа на основе анализа фрагмента NS5B области генома, что позволит успешно выявлять рекомбинантные формы HCV и повысит эффективность противовирусной терапии.

Ключевые слова: рекомбинантные варианты вируса гепатита С, *RF2k/1b*, хронический гепатит С, противовирусная терапия, секвенирование NS5B.

The efficiency of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C infected with hepatitis C virus recombinants

N.D. YUSHCHUK¹, O.O. ZNOYKO¹, K.R. DUDINA¹, A.N. KOZINA¹, O.V. KALININA²

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Pasteur Saint Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint Petersburg, Russia

The review gives the data available in the literature on the efficiency of treatment in patients with chronic hepatitis C infected with hepatitis C virus (HCV) recombinants, by applying various antiviral therapy regimens. The low efficiency of treatment with pegylated interferons (PEG IFN) + ribavirin (RIB) and sofosbuvir (SOF) + RIB in this patient group (a sustained virologic response was achieved in 22 and 30.7%, respectively) compared with the efficiency of treatment (87—97 and 83—97%, respectively) in patients infected with HCV genotype 2 does not allow the 2015 EASL HCV genotype 2 treatment regimens to be used in such patients. In this connection, subtyping genotype 2 isolates by NS5B sequencing should be introduced into clinical laboratory practice to successfully detect recombinant HCVs and to enhance the efficiency of antiviral therapy.

Keywords: hepatitis C virus recombinants, *RF2k/1b*, chronic hepatitis C, antiviral therapy, NS5B sequencing.

ВГС — вирусный гепатит С
ПВТ — противовирусная терапия
ПЕГ ИФН — пегилированный интерферон
ПИН — потребители инъекционных наркотиков
ПППД — препараты прямого противовирусного действия

РИБ — рибавирин
УВО — устойчивый вирусологический ответ
ХГС — хронический гепатит С
HCV — вирус гепатита С

Отсутствие вакцины против вирусного гепатита С (ВГС), высокий процент формирования хронического гепатита после перенесенной острой инфекции и развитие тяжелых заболеваний в исходе хронического гепатита С (ХГС) у 30% больных [1], нуждающихся в трансплантации печени, являются причинами, по которым ВГС относится к социально значимым заболеваниям [2—4]. Снизить социально экономическое бремя ХГС может только широкое внедрение высокоэффективной противовирусной терапии — ПВТ (90—100% успешно вылеченных больных). Радикальное снижение заболеваемости ВГС — задача, которую ставят сейчас перед собой как большинство экономически развитых стран мира, так и развивающиеся страны [5, 6].

Геном вируса гепатита С (HCV) представлен (+)-цепью РНК, которая кодирует полипротеин (3011—3033 аминокислотных остатков), состоящий из 10 белков: core, E1, E2, p7, NS2,

NS3, NS4A, NS4b, NS5A, NS5B [7]. Современная классификация ВГС 2014 г. включает 7 генотипов, более 88 подтипов и 9 межгенотипных рекомбинантных форм [8]. Между тем в 2015 г. идентифицировано еще 7 новых рекомбинантных вариантов [9].

Механизм рекомбинации может приводить к образованию вариантов вируса с абсолютно новыми фенотипическими свойствами за счет комбинации различных «родительских» генов в геноме потомства. Отличительной особенностью всех известных природных межгенотипных рекомбинантов является принадлежность их области 5'UTR ко 2-му генотипу до рекомбинационного сайта, расположенному всегда в регионе NS2/NS3 генома, что затрудняет их идентификацию в клинической лабораторной практике при использовании коммерческих тест-систем для генотипирования ВГС, основанных только на области 5'UTR/core генома. После рекомбинационного сайта область генома боль-

шинства рекомбинантных вариантов принадлежит к эпидемическим подтипам 1a и 1b, имеющим глобальное распространение по всему миру.

В настоящее время широкое распространение получил только рекомбинант RF2k/1b, выявленный впервые в 2002 г., изоляты которого выделены от различных групп пациентов всех возрастных категорий в разных регионах мира: России, Грузии, Белоруссии, Эстонии, Узбекистане, Азербайджане, Швеции, Ирландии, Голландии, Франции, Кипре, Канаде, США, Испании, Бельгии [9–15].

Период формирования рекомбинанта RF2k/1b ограничен 1923–1956 гг. [16]. С учетом эпидемиологических данных, исторических событий XX века, результатов моделирования развития глобальной эпидемии подтипа 1b становится очевидным, что рекомбинационное событие произошло на территории стран бывшего Советского Союза, где этот рекомбинант и получил наибольшее распространение [14]. По данным М. Karchava [17], установлено, что доля рекомбинантного варианта в структуре популяции HCV, циркулирующей на территории Грузии, достигает 20,8%, а в структуре популяции 2-го генотипа — 76%.

В последние годы все больше внимания уделяется идентификации природных рекомбинантных вариантов HCV в структуре популяции 2-го генотипа вируса. Это связано с тем, что накапливаются клинические данные, подтверждающие предположение исследователей о том, что эти варианты будут трудно поддаваться терапии, поскольку имеют особую геномную структуру, определяющую эффективность лечения пегилированными интерферонами (ПЕГ ИФН) в сочетании с рибавирином (РИБ) и препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) с учетом того, что конкретные неструктурные белки вируса являются мишенями для противовирусных препаратов этой группы. До настоящего времени 1-й генотип ВГС считался наиболее трудно поддающимся лечению, так как эффективность лечения пациентов этой группы ПЕГ ИФН + РИБ составляет не более 41% [18]. Начиная с 2013–2014 гг., когда были разрешены для клинического применения ПППД (ингибиторы неструктурных белков ВГС — протеазы NS3/4A, NS5A, полимеразы NS5B) в различных комбинациях, инфицирование пациента генотипом 1b ВГС перестало быть препятствием для успешной терапии. Тем не менее даже при наличии большого выбора новых ПППД, которые можно применять в схемах лечения, не содержащих интерферон, генотип/подтипы ВГС по-прежнему являются основным фактором, влияющим на выбор схемы лечения и его результаты. Таким образом, правильная идентификация генотипа ВГС до начала лечения пациента является ключевой составляющей успеха лечения. В силу описанных особенностей межгенотипных рекомбинантов при их поиске (при обследовании пациентов) особое внимание необходимо уделять изолятам, которые на основании структурных генов генотипированы как 2-й генотип, доля которого в структуре генотипов ВГС значительно варьирует в различных регионах мира.

В целом в мировой популяции наибольшее распространение имеет 1-й генотип ВГС (около 46% инфицированных), за ним следует 3-й генотип (22%), 2-й и 4-й генотипы (по 13% каждый из них). Подтип 1b HCV составляет 22% в структуре всех инфицированных на глобальном уровне.

В России 2-й генотип HCV имеет наименьшее распространение — 8,2% по сравнению с долей 1-го и 3-го генотипов (55,7 и 35,1% соответственно) [19]. Учитывая, что по данным анализа эпидемиологических исследований, опубликованных в 2014 г. расчетное число лиц с наличием антител к ВГС в России состав-

ляет 4 326 700, а больных ХГС 3 201 700 [20], то число больных, инфицированных HCV 2-го генотипа, может составлять 262 539.

Как правило, 2-й генотип является, «легким для лечения», так как около 80% пациентов достигают устойчивого вирусологического ответа (УВО) в результате ПВТ с использованием ПЕГ ИФН + РИБ в течение 24 нед, как показали регистрационные исследования этой терапии у больных ХГС, инфицированных HCV данного генотипа [21–23]. Эффективность лечения остается очень высокой даже при проведении укороченного курса терапии 12–16 нед, как показали исследования NORDynamIC и CLEO. Так, по данным исследований, выполненных в последние 3 года, среди пациентов, инфицированных HCV 2-го генотипа, при укороченном курсе терапии УВО достигнут в 87% случаев у пациентов из Финляндии, а у пациентов из Швеции в 97% случаев [24, 25]. Однако при неэффективности лечения больного ХГС, инфицированного HCV 2-го генотипа, как показали исследования последних лет, необходимо исключить инфицирование ВГС рекомбинантного варианта. Имеются единичные сообщения о результатах ПВТ у пациентов, инфицированных рекомбинантным вирусом.

Первые пациенты, у которых идентифицирован рекомбинантный вариант RF2k/1b HCV [10], не получили ПВТ. Затем в Москве в 2001 г. выявлены 2 пациента, эпидемиологически связанные друг с другом (муж и жена), которым проведен курс ПВТ [26]. Оба пациента, инфицированные RF2k/1b (рекомбинантный вариант), получили лечение стандартным интерфероном- α_{2a} в дозе 3 млн ЕД подкожно 3 раза в неделю. Через 3 мес лечения у жены зарегистрирован ранний вирусологический ответ и затем сформировался УВО, однако муж не ответил на терапию. В 2008 г. ему проведена комбинированная терапия: ПЕГ ИФН + РИБ в течение 24 нед. Через 12, 16 и 24 нед лечения уровень вирусемии менее 5 log—7 log не снижался. Учитывая, что образцы сыворотки крови мужа и жены содержали идентичные последовательности РНК ВГС, можно констатировать возможность передачи половым путем рекомбинантного подтипа RF2k/1b.

В 2010 г. у пациента из Франции [27], не достигшего УВО после окончания 24-недельного курса комбинированной терапии ПЕГ ИФН + РИБ, через 3 мес после ее завершения впервые идентифицирован рекомбинантный вариант вируса RF2k/1b, хотя до начала терапии у пациента выделен только изолят ВГС подтипа 3a. Фактически данный пациент инфицирован обоими вариантами ВГС и, возможно, высокий уровень вирусной нагрузки подтипа 3a до начала терапии не позволял идентифицировать оба варианта вируса.

В 2014 г. опубликована работа Л.И. Николаевой и соавт. [28], в которой детально проанализированы клинико-лабораторные характеристики 6 московских пациентов, инфицированных рекомбинантным HCV RF2k/1b, и результаты ПВТ, проводившейся пяти из них. Только 1 (20%) пациент достиг УВО. Кроме того, в 2014 г. появилось сообщение, в котором описывается 1 пациент, эмигрировавший во Францию из Армении, инфицированный RF2k/1b [29], который не ответил на высокоэффективную терапию безинтерфероновым режимом лечения софосбувиром (SOF) и рибавирином, назначенным в соответствии с рекомендациями EASL 2014 г. на 12 нед. При стандартном генотипировании образцов крови этого пациента с использованием коммерческой тест-системы Versant HCV Genotype 2.0 Assay (LiPA) определен генотип 2a/2c (см. таблицу) [30]. Несмотря на достижение этим пациентом быстрого вирусологического ответа, через 4 нед после отмены терапии зафиксирован рецидив. Авторами сообщения впоследствии выявлены еще 9 пациентов, инфицированных RF2k/1b. Из 10 пациентов 6 родились в Грузии, 3 — в Армении и 1 — в Азербайджане.

В 2015 г. появились сразу 3 публикации, описывающие эффективность терапии больных ХГС, инфицированных рекомбинантными HCV [9, 17, 31]. В сообщении S. De Keukeleire [31] отмечено, что до 2012 г. в Бельгии не выявлялись случаи инфициро-

Сведения об авторах:

Юшук Николай Дмитриевич — проф., президент, акад. РАН

Дудина Кристина Рубеновна — д.м.н., доц. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии

Козина Анастасия Николаевна — асп. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии

Калинина Ольга Викторовна — д.б.н., в.н.с. лаб. молекулярной микробиологии

Контактная информация:

Знойко Ольга Олеговна — д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии; 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 63, 2; тел.: +7(495)490-4439; e-mail: olgaznoyko@yandex.ru

Результаты лечения больных ХГС, инфицированных рекомбинантными HCV, клинико-эпидемиологические и лабораторные данные пациентов

№	Пол/ возраст, годы	Фактор риска	Страна иденти- фикации/страна про- исхождения	ИЛ-28 В поли- мор- физм	Генотип на осно- ве ком- мерче- ских тест си- стем	Генотип на осно- ве сек- вениро- вания NS5B региона	Лечение №1 ПЕГ/ РИБ	УВО да/ нет	Лече- ние №2 Соф/ РИБ	УВО да/нет	Лечение №3 Вари- анты	УВО да/ нет
1	м/57	Нд	Россия/Грузия	СС/ТТ	2	2к/1b	Да	Нет	Нет	—	—	—
2	ж/38	Поло- вой путь	Россия/Россия	Нд	2	2к/1b	ИФН моноте- рапия	УВО	—	—	—	—
3	м/нд	Нд	Франция/нд	Нд	Нд	2к/1b	Да	Нет	Нет	—	—	—
4	м/нд	Нд	Франция/Армения	Нд	2a/2c	2к/1b	Нет	Нет	SOФ + РИБ 12	Нет, ВВ	Нет	—
5	м/32	Нд	Бельгия/Чечня	Нд	2a/2c	2к/1b	Да	Нет	Нет	—	—	—
6	м/38	ПИН	Бельгия/Грузия	Нд	2	2к/1b	Да	УВО?	Нет	—	—	—
7	Нд	Нд	Россия/Россия	СТ/ТТ	2	2к/1b	Да	УВО	Нет	—	—	—
8	Нд	Нд	Россия/Россия	СС/ТГ	2	2к/1b	Да	Нет	нет	—	—	—
9	Нд	Нд	Россия/Россия	СС/ТТ	2	2к/1b	Да	Нет	Нет	—	—	—
10	Нд	Нд	Россия/Россия	ТТ/ГГ	2	2к/1b	Да	Нет	Нет	—	—	—
11	Нд	Нд	Россия/Россия	СС/ТТ	2	2к/1b	Да	Нет	нет	—	—	—
12	Нд	Нд	Грузия/Грузия	Нд	2	2к/1b	Да	Нет	Нет	—	—	—
13	Нд	Нд	Грузия/Грузия	Нд	2	2к/1b	Да	Нет	Нет	—	—	—
14	Нд	Нд	Грузия/Грузия	Нд	2	2к/1b	Да	Нет	нет	—	—	—
15	Нд	Нд	Грузия/Грузия	Нд	2	2к/1b	Да	Нет	Нет	—	—	—
16	Нд	Нд	Грузия/Грузия	Нд	2	2к/1b	Да	УВО	Нет	—	—	—
17	Нд	Нд	Грузия/Грузия	Нд	2	2к/1b	Да	УВО	Нет	—	—	—
18	Нд	Нд	Грузия/Грузия	нд	2	2к/1b	Да	УВО	Нет	—	—	—
19	м/56	ПИН/ тат	США/США	С/С	2b	2b/1a	Да	Нет	SOФ + РИБ 16	Нет, ВВ	SOФ + РИБ + ПЕГ/ РИБ 12	Да
20	м/53	ПИН	США/США	С/С	2b	2b/1a	Да	Нет	SOФ + РИБ 16	УВО	—	—
21	м/63	ПИН	США/США	С/Т	2b	2b/1a	Да	Нет	SOФ + РИБ 12	Нет, ВВ	Нд	—
22	м/61	Нд	США/США	С/Т	2b	2b/1a	Нет	—	SOФ + РИБ 12	Нет, ВВ	Нд	—
23	ж/68	Нд	США/США	С/С	2b	2b/1b	Да	Нет	SOФ + РИБ 12	УВО	Нд	—
24	м/53	ПИН	США/США	С/Т	2a/2c	2к/1b	Да	Нет	SOФ + РИБ 12	Нет, ВВ	SOФ + РИБ 24	Да
25	м/62	ПИН	США/США	С/С	2b	2b/1b	Да	Нет	SOФ + РИБ 16	Нет, ВВ	SOФ + ПЕГ/ РИБ 12	Да
26	м/36	ПИН	США/ПР	С/С	2b	2b/1b	Нет	—	SOФ + РИБ 12	нет, ВВ	SOФ + ПЕГ/ РИБ 12	Да
27	м/55	ПИН/ тат	США/США	С/С	2	2b/1b	Нет	—	SOФ + РИБ 12	УВО	—	—
28	м/35	ПИН	США/Испания	С/Т	2	2к/1b	Да	Нет	SOФ + РИБ 12	Нет, ВВ	Нд	—
29	м/50	тат	США/Нидерлан- ды	С/Т	2a/2c	2к/1b	Нет	—	SOФ + РИБ 12	Нет, ВВ	SOФ + ПЕГ/ РИБ 12	Да
30	м/29	ВБЗ?	США/Нидерлан- ды	С/Т	2	2к/1b	Нет	—	Плаце- бо	—	SOФ + РИБ 12	Да

Примечание. Нд — нет данных, ПИН — потребитель инъекционных наркотиков, тат — татуировка, ВБЗ — внутрибольничное заражение. SOФ + РИБ 12 (или 16) — лечение софосбувиром и рибавирином 12 нед (или 16 нед), ВВ — возврат виремии (обострение после отмены терапии, на фоне которой была достигнута авиремия). SOФ + ПЕГ/РИБ 12 — лечение ПЕГ ИФН + РИБ + SOФ 12 нед. ПР — Пуэрто-Рико. Номер пациента в таблице, библиография: пациенты №1 и 2 [26]; пациент №3 [27], пациент №4 [29], пациенты №5 и 6 [31], пациенты с №7 по 11 [28], пациенты с №12 по 18 [17], пациенты с №19 по 30 [9].

вания RF2k/1b. Описаны 4 пациента (некоренные жители Бельгии), у которых данный вариант HCV выявлен в период с 2012 по 2014 г. (у 2 пациентов страна происхождения Грузия и у 2 — Чеченская республика). Два пациента из 4 получали ПВТ (один — ПЕГ ИФН + РИБ 48 нед, второй — монотерапию ПЕГ ИФН 32 нед), и только один из них ответил на терапию ПЕГ ИФН, однако авторами не отмечено, был ли зафиксирован УВО (см. таблицу). В исследовании М. Katchava [17], выполненном в Грузии, описаны результаты лечения 7 больных ХГС, вошедших в группу из 72 пациентов, образцы крови которых были сохранены в банке крови в период с 2003 по 2011 г. Типирование изолятов HCV, выделенных из этих образцов сыворотки крови, проводили как с использованием коммерческих тест-систем, так и методом секвенирования фрагмента NS5B области генома HCV. На основе данных коммерческой тест-системы у 21 пациента из 72 выявлен 2-й генотип HCV. Данные секвенирования позволили идентифицировать рекомбинантный вариант RF2k/1b у 15 пациентов из 21, у 7 из них были известны результаты лечения ПЕГ ИФН + РИБ. УВО достигнут у 4 (80%) из 5 пациентов с подтвержденным 2-м генотипом HCV и у только у 3 (42,8%) их 7 с подтвержденным инфицированием RF2k/1b. Из 5 пациентов, инфицированных по данным коммерческой тест-системы HCV 2-го генотипа и не ответивших на терапию ПЕГ ИФН + РИБ, 4 оказались инфицированы рекомбинантным HCV. Наиболее интересные данные можно найти в публикации американских исследователей [9], во-первых, потому, что в ней описано необычайное разнообразие рекомбинантных вариантов HCV, а во-вторых, в связи с тем, что в выполненном исследовании отражены результаты не только терапии ПЕГ ИФН + РИБ у пациентов, инфицированных рекомбинантными HCV, но и повторного лечения этих пациентов в протоколах клинических исследований комбинированной терапией ингибитором NS5B софосбувиром и рибавирином (см. таблицу). Авторы статьи выявили 12 пациентов с несовпадающими данными по результатам генотипирования коммерческими тест-системами и по результатам секвенирования фрагмента NS5B генома HCV среди 487 пациентов с HCV 2-го генотипа (2,5%), участвовавших в клинических исследованиях II—III фазы по оценке эффективности софосбувира, применяемого в сочетании с рибавирином. В таблице представлены результаты лечения этих пациентов в исследованиях с учетом опыта ранее применявшегося лечения ПЕГ ИФН и РИБ. Мужчины составили 92%, 66% — ПИН, у 50% больных имелся благоприятный аллельный вариант С/С по локусу rs12979860 гена ИЛ-28В и, наконец, у 7 (58,3%) из 12 пациентов в прошлом лечение ПЕГ ИФН и РИБ оказалось неэффективным. Необходимо отметить, что в работе американских исследователей указаны только 4 пациента, инфицированных RF2k/1b; у остальных выявлены варианты 2b/1a и 2b/1b.

Исходя из данных таблицы, в которой отражены все описанные на настоящий момент результаты ПВТ ХГС, вызванного рекомбинантными вариантами HCV ($n=30$), только в 22% (5/23) случаев получен ответ на терапию ПЕГ ИФН и РИБ. Из 13 пациентов, получавших терапию софосбувиром и рибавирином в течение 12 или 16 нед, только 4 (30,7%) достигли УВО. Однако все пациенты, которых удалось «перелечить» с применением комбинации ПЕГ ИФН + РИБ + SOF (в соответствии с рекомендациями EASL 2015 г. для HCV 1-го генотипа) [32], достигли УВО.

Заключение

Представленные в обзоре данные по обследованию и лечению больных ХГС, инфицированных рекомбинантными HCV, наглядно демонстрируют, что с учетом особенностей генома этого варианта вируса — принадлежность зоны всех неструктурных белков к подтипу 1b или 1a HCV (как показали данные С. Hedskog), выбор ПВТ для таких пациентов представляет сложную клиническую задачу. Результаты анализа эффективности терапии ПЕГ ИФН и РИБ больных этой группы (22% достижения УВО по сравнению с 87—97% эффективностью лечения больных со 2-м генотипом) низкая (30,7%) эффективность лечения пациентов этой группы софосбувиром и рибавирином (по сравнению с 83—97% эффективностью при 2-м генотипе) не позволяет применять у таких пациентов схемы лечения, рекомендованная руководством по лечению EASL 2015 г. для HCV 2-го генотипа. Наличие данных, о том, что пациенты, инфицированные рекомбинантным вирусом, отвечают на схемы лечения, рекомендованные для 1-го генотипа (например, ПЕГ ИФН + РИБ + SOF 12 нед), свидетельствует в пользу того, что именно комбинации препаратов, рассчитанные на 1-й генотип, будут обеспечивать излечение пациентов данной категории. Учитывая, что генотип HCV остается основой выбора схемы терапии (включая безинтерфероновые схемы с ПППД), а имеющиеся данные о результатах ПВТ указывают на то, что стандартная схема терапии для 2-го генотипа не является оптимальной для достижения УВО у пациентов, инфицированных RF2k/1b, необходимо включение в клиническую лабораторную практику обязательного определения подтипов всех изолятов 2-го генотипа на основе анализа фрагмента NS5B области генома. Данный подход позволит успешно выявлять рекомбинантные формы HCV, что повысит эффективность ПВТ.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (приоритетное направление деятельности РНФ «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами», соглашение №14-15-00546).

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. Hepatitis C. Fact sheet N 164. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> Accessed November, 2015.
- Nevens F, Colle I, Michielsen P, Robaey G, Moreno C, Caekelbergh K, Lamotte M, Wyffels V. Resource use and cost of hepatitis C-related care. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(10):1191-1198. doi:10.1097/MEG.0b013e3283566658.
- Terrault N. Liver transplantation in the setting of chronic HCV. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26:531-548. doi:10.1016/j.bpg.2012.09.010.
- Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009;29(1):74-81. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01934.x.
- World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/> Accessed November, 2015.
- Graham CS, Swan T. A path to eradication of hepatitis C in low- and middle-income countries. *Antiviral Res.* 2015;119:89-96. doi:10.1016/j.antiviral.2015.01.004.
- Choo QL, Richman KH, Han JH, Berger K, Lee C, Dong C, Gallegos C, Coit D, Medina-Selby R, Barr PJ. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA.* 1991;88(6):2451-2455. doi:10.1073/pnas.88.6.2451.
- Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology.* 2014;59(1):318-327. doi:10.1002/hep.26744.
- Hedskog C, Doehle B, Chodavarapu K, Gontcharova V, Crespo Garcia J, De Knecht R, Drenth JP, McHutchison JG, Brainard D, Stamm LM, Miller MD, Svarovskaia E, Mo H. Characterization of hepatitis C virus intergenotypic recombinant strains and associ-

- ated virological response to sofosbuvir/ribavirin. *Hepatology*. 2015;61(2):471-480.
doi:10.1002/hep.27361.
10. Kalinina O, Norder H, Mukomolov S, Magnius LO. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg. *J Virol*. 2002;76(8):4034-4043.
doi:10.1128/jvi.76.8.4034-4043.2002.
 11. Tallo T, Norder H, Tefanova V, Krispin T, Schmidt J, Ilmoja M, Orgulas K, Pruunsild K, Priimägi L, Magnius LO. Genetic characterization of hepatitis C virus strains in Estonia: fluctuations in the predominating subtype with time. *J Med Virol*. 2007;79(4):374-382.
doi:10.1002/jmv.20828.
 12. Самохвалов Е.И., Николаева Л.И., Альховский С.В., Хлопова И.Н., Петрова Е.В., Сапронов Г.В., Беляева Н.М., Львов Д.К. Частота встречаемости отдельных субтипов вируса гепатита С в Московском регионе. *Вопросы вирусологии*. 2013;58 (1):36-40.
 13. Чуб Е.В., Кочнева Г.В., Гранитов В.М., Нетесов С.В. Рекомбинанты вируса гепатита С типа 2k/1b у населения Алтайского края. *Инфекционные болезни*. 2007;5(4):5-11.
 14. Raghwan J, Thomas XV, Koekkoek SM, Schinkel J, Molenkamp R, van de Laar TJ, Takebe Y, Tanaka Y, Mizokami M, Rambaut A, Pybus OG. Origin and evolution of the unique hepatitis C virus circulating recombinant form 2k/1b. *J Virol*. 2012;86(4):2212-2220.
doi:10.1128/JVI.06184-11.
 15. Newman RM, Kuntzen T, Weiner B, Berical A, Charlebois P, Kuiken C, Murphy DG, Simmonds P, Bennett P, Lennon NJ, Birren BW, Zody MC, Allen TM, Henn MR. Whole genome pyrosequencing of rare hepatitis C virus genotypes enhances subtype classification and identification of naturally occurring drug resistance variants. *J Infect Dis*. 2013;208(1):17-31.
doi:10.1093/infdis/jis679.
 16. Калинина О.В. Организация генома и география природного межгенотипного рекомбинанта вируса гепатита С RF1_2k/1b. *Инфекция и иммунитет*. 2012;2(4):677-686.
doi:10.15789/2220-7619-2012-4-677-686.
 17. Karchava M, Waldenström J, Parker M, Hallack R, Sharvadze L, Gatsereia L, Chkhartishvili N, Dvali N, Dzigua L, Dolmazashvili E, Norder H, Tsertsvadze T. High incidence of the hepatitis C virus recombinant 2k/1b in Georgia: Recommendations for testing and treatment. *Hepatol Res*. 2015:1-7.
doi:10.1111/hepr.12505.
 18. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2009;361(6):580-593.
doi:10.1056/NEJMoa0808010.
 19. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K1, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S45-57.
doi:10.1016/j.jhep.2014.07.027.
 20. Hope VD, Eramova I, Capurro D, Donoghoe MC. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiol Infect*. 2014;142(2):270-286.
doi:10.1017/S0950268813000940.
 21. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet*. 2001;358(9286):958-965.
doi:10.1016/s0140-6736(01)06102-5.
 22. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347(13):975-982.
doi:10.1056/nejmoa020047.
 23. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM. Peginterferon-alfa2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140(5):346-355.
doi:10.7326/0003-4819-140-5-200403020-00010.
 24. Waldenström J, Färkkilä M, Rembeck K, Norkrans G, Langeland N, Mørch K, Pedersen C, Rauning Buh M, Nieminen U, Nuutinen H, Alsiö Å, Holmström L, Jungnelius R, Lund K, Rubensson A, Torell E, Westin J, Lagging M. Short interferon and ribavirin treatment for HCV genotype 2 or 3 infection: NORDynamIC trial and real-life experience. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(3):337-343.
doi:10.3109/00365521.2015.1087588.
 25. Mecenate F, Pellicelli AM, Barbaro G, Romano M, Barlattani A, Mazzoni E, Bonaventura ME, Nosotti L, Arcuri P, Picardi A, Barbarini G, D'Ambrosio C, Paffetti A, Andreoli A, Soccorsi F. Short versus standard treatment with pegylated interferon alfa-2A plus ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3: the cleo trial. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:21.
doi:10.1186/1471-230X-10-21.
 26. Калинина О.В., Знойко О.О., Исагулянц М.Г. Природный рекомбинант вируса гепатита С RF1_2k/1b: клинико-эпидемиологическое значение. IV Ежегодный Конгресс по инфекционным болезням; Март 26—28, 2012; Москва. Доступно по <http://www.congress-infection.ru/archiv.htm>. Ссылка активна на ноябрь 2015 г.
 27. Morel V, Descamps V, François C, Fournier C, Brochet E, Capron D, Duverlie G, Castelain S. Emergence of a genomic variant of the recombinant 2k/1b strain during a mixed Hepatitis C infection: a case report. *J Clin Virol*. 2010;47(4):382-386.
doi:10.1016/j.jcv.2010.01.011.
 28. Николаева Л.И., Сапронов Г.В., Колотвин А.В., Самохвалов Е.И., Лейбман Е.А., Самоходская Л.М. Гепатит С при инфицировании рекомбинантной формой вируса RF2k/1b: течение и терапия. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2014;3:9-15.
 29. Ramière C, Tremeaux P, Caporossi A, Trabaud MA, Lebossé F, Bailly F, Thélu MA, Nana J, Leroy V, Morand P, André P, Larrat S. Recent evidence of underestimated circulation of hepatitis C virus intergenotypic recombinant strain RF2k/1b in the Rhône-Alpes region, France, January to August 2014: implications for antiviral treatment. *Euro Surveill*. 2014;19(43):20944.
doi:10.2807/1560-7917.es2014.19.43.20944.
 30. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol*. 2014;61(2):373-395.
doi:10.1016/j.jhep.2014.05.001.
 31. De Keukeleire S, Descheemaeker P, Reynders M. Diagnosis of hepatitis C virus genotype 2k/1b needs NS5B sequencing. *Int J Infect Dis*. 2015;41:1-2.
doi:10.1016/j.ijid.2015.10.010.
 32. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. European Association for Study of Liver. *J Hepatol*. 2015;63(1):199-236.
doi:10.1016/j.jhep.2015.03.025.

Поступила 04.12.2015

Инструкция для авторов журнала «Терапевтический архив»
(составлена с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы»,
разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

Внимание! Изменение требований к оформлению пристатейных списков литературы

Журнал «Терапевтический архив» публикует статьи по всем проблемам заболеваний внутренних органов, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями, за исключением материалов о заболеваниях детей.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, заметки из практики, лекции, обзоры. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Плата с авторов статей за публикацию рукописей не взимается.

Общие правила. К рукописи следует приложить официальное направление (бланк направления см. по ссылке, размещенной на сайте: <http://www.mediasphera.ru/journals/terapevt/pravila/>).

На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, на последней странице — подписи всех авторов.

Рукопись статьи должна быть представлена в 1 экземпляре, напечатанной стандартным шрифтом 14 через 1,5 интервала на бумаге размером А4 (210×295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста. Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова; 4) список сокращений; 5) введение; 6) материалы и методы; 7) результаты; 8) обсуждение; 9) заключение; 10) конфликт интересов; 11) библиографию; 12) таблицы; 13) подписи к рисункам; 14) иллюстрации. Страницы рукописи должны быть пронумерованы. Материалы представляются также на электронном носителе, все компоненты статьи в одном файле.

Титульный лист должен содержать: 1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 2) инициалы и фамилии авторов на русском и английском языках; 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа (на русском и английском языках). Если авторов несколько и работают они в разных учреждениях, то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению; 4) сведения об авторах: фамилии, полностью имена и отчества, место работы и должность всех авторов; 5) фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номер телефона автора, ответственного за контакты с редакцией; 6) колонтитул (сокращенный заголовок) для размещения вверху страниц в журнале.

Ко всем оригинальным статьям прилагается структурированное резюме объемом от 200 до 250 слов, включающее рубрики: цель исследования, материалы и методы, результаты, заключение. К заметкам из практики, лекциям и обзорным статьям необходимо приложить неструктурированную аннотацию. После резюме или аннотации приводятся «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Текст. Объем оригинальной статьи не должен превышать 8—10 страниц (1800 знаков с пробелами на странице), кратких сообщений и заметок из практики — 3—4 страницы, лекций и обзоров — 12—15 страниц.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также 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. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждении можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Конфликт интересов. Все существенные конфликты интересов должны быть отражены в бланке направления (см. выше) и в рукописи (после текста статьи, перед списком литературы).

Библиография/References (список литературы) печатается на отдельных листах, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании в тексте отдельных фамилий авторов, им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. При составлении списка литературы приоритет должен отдаваться работам отечественных авторов.

Требования к оформлению списка литературы

В издательстве «Медиа Сфера» изменились правила оформления пристатейных библиографических описаний. Это связано с технологией передачи библиографических данных в индексы цитирования и присоединением издательства к международной системе DOI-CrossRef. Теперь библиографические описания должны оформляться в виде трехколоночной таблицы. В первом столбце — порядковый номер источника в порядке его упоминания в тексте статьи. Во втором столбце — библиографическое описание источников для публикации в *печатной русскоязычной версии* журнала, в третьем — библиографическое описание, предназначенное для *выгрузки в международные индексы цитирования и размещения на англоязычной части сайта журнала* (вместе с английским названием статьи и резюме). Ссылки на зарубежные источники выглядят в обоих случаях одинаково. Далее приведен пример таблицы.

	Литература	References
1	Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Ситкин И.И., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Вакс В.В., Воронцов А.В., Ильин А.В., Колесникова Г.С., Дедов И.И. Роль градиента пролактина и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменных синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма. <i>Проблемы эндокринологии</i> . 2013;59(4):3-10. doi:10.14341/probl20135943-10.	Belaia Z, Rozhinskaia L, Mel'nichenko G, Sitkin I, Dzeranova L, Marova E, Vaks V, Vorontsov A, Il'in A, Kolesnikova G, Dedov I. The role of prolactin gradient and normalized ACTH/prolactin ratio in the improvement of sensitivity and specificity of selective blood sampling from inferior petrosal sinuses for differential diagnostics of ACTH-dependent hypercorticism. <i>Problemy endokrinologii</i> . 2013;59(4):3-10. (In Russ.) doi:10.14341/probl20135943-10.
2	Matsumoto K, Nakamaru M, Obara H, Hayashi S, Harada H, Kitajima M, Shirasugi N, Nougа K. Surgical Strategy for Abdominal Aortic Aneurysm with Concurrent Symptomatic Malignancy. <i>World Journal of Surgery</i> . 1999;23(3):248-251. doi:10.1007/pl00013189.	Matsumoto K, Nakamaru M, Obara H, Hayashi S, Harada H, Kitajima M, Shirasugi N, Nougа K. Surgical Strategy for Abdominal Aortic Aneurysm with Concurrent Symptomatic Malignancy. <i>World Journal of Surgery</i> . 1999;23(3):248-251. doi:10.1007/pl00013189.

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать их DOI (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие doi статьи следует на сайте <http://search.crossref.org> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Последний сайт, помимо DOI, автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 года зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

Правила подготовки библиографических описаний русскоязычных источников для выгрузки в международные индексы цитирования.

— Журнальные статьи

Фамилии и инициалы **всех** авторов на **латинице** и название статьи **на английском языке** следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в **транслитерации** (транслитерация — передача русского слова буквами латинского алфавита) в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на страничке <http://ru.translit.net/?account=bsi>, далее следуют выходные данные — год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания помещают doi статьи, если таковой имеется. Например:

Belaia Z, Rozhinskaia L, Mel'nichenko G, Sitkin I, Dzeranova L, Marova E, Vaks V, Vorontsov A, Il'in A, Kolesnikova G, Dedov I. The role of prolactin gradient and normalized ACTH/prolactin ratio in the improvement of sensitivity and specificity of selective blood sampling from inferior petrosal sinuses for differential diagnostics of ACTH-dependent hypercorticism. *Problemy endokrinologii*. 2013;59(4):3-10. (In Russ.) doi:10.14341/probl20135943-10.

Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

— Все остальные источники приводятся на латинице с использованием транслитерации в стандарте BSI с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). Например: Gilyarevskii S. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. М.: Медиа Сфера; 2008. (In Russ.).

Ссылки на авторефераты диссертаций, материалы конференций, патенты и юридические документы можно приводить только в случае, если они имеются в открытом доступе в Интернете.

Для удобства авторов и стилистического единообразия оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников, должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>). Этим стилем пользуются более половины зарубежных медицинских изданий. Ниже приведены примеры оформления разных вариантов библиографических описаний.

Вид источника	Русскоязычный	Зарубежный
Стандартная журнальная статья	Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Ситкин И.И., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Вакс В.В., Воронцов А.В., Ильин А.В., Колесникова Г.С., Дедов И.И. Роль градиента пролактина и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменных синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма. <i>Проблемы эндокринологии</i> . 2013;59(4):3-10. doi:10.14341/probl20135943-10.	Vega K. Heart Transplantation Is Associated with an Increased Risk for Pancreaticobiliary Disease. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 1996;124(11):980. doi:10.7326/0003-4819-124-11-199606010-00005.
Статья в номере с приложением	Самсонов С.Н., Петрова П.Г., Соколов В.Д., Стрекаловская А.А., Макаров Г.А., Иванов К.И. Гелиогеофизическая возмущенность и обострения сердечно-сосудистых заболеваний. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i> . 2005;(14)(прил. Ин-сульт):18-22.	Crino L, Cappuzzo F. Present and future treatment of advanced non-small cell lung cancer. <i>Seminars in Oncology</i> . 2002;29(3)(suppl 9):9-16. doi:10.1053/sonc.2002.34266.
Книга (авторы)	Гиляревский С.П. <i>Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению</i> . М.: Медиа Сфера; 2008.	Ringsven MK, Bond D. <i>Gerontology and leadership skills for nurses</i> . 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Вид источника	Русскоязычный	Зарубежный
Книга (под ред.)	На всю книгу: <i>Инфекции, передаваемые половым путем.</i> Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Медиа Сфера; 2007. На часть в книге: <i>Инфекции, передаваемые половым путем.</i> Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Медиа Сфера; 2007:11-33.	На всю книгу: Norman IJ, Redfern SJ, eds. <i>Mental health care for elderly people.</i> New York: Churchill Livingstone; 1996. На часть в книге: Lewinsohn P. Depression in adolescents. In: Gottlib IH, Hammen CL, eds. <i>Handbook of Depression.</i> New York, NY: Guilford Press; 2002:541-553.
Юридические материалы (законопроекты, кодексы, постановления, приказы, федеральные стандарты, правила) (Допускается цитирование только при наличии в открытом доступе в Интернете)	Федеральный закон Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». Доступно по: http://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g . Ссылка активна на 12.12.2014.	
Материалы конференции (Допускается цитирование только при наличии в открытом доступе в Интернете)	Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе. Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13—14, 2014; Саратов. Доступно по: http://medconfer.com/node/4128 . Ссылка активна на 12.12.2014.	Chu H, Rosenthal M. Search engines for the World Wide Web: a comparative study and evaluation methodology. Paper presented at: American Society for Information Science 1996 Annual Conference; October 19—24, 1996; Baltimore, MD. Available at: http://www.asis.org/annual-96/electronicproceedings/chu.html . Accessed February 26, 2004.
Диссертация (Допускается цитирование только при наличии в открытом доступе в Интернете)	Бузаев И.В. <i>Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца</i> : Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2006. Доступно по: http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf . Ссылка активна на 12.12.2014.	Fenster SD. <i>Cloning and Characterization of Piccolo, a Novel Component of the Presynaptic Cytoskeletal Matrix</i> [dissertation]. Birmingham: University of Alabama; 2000.
Патент (Допускается цитирование только при наличии в открытом доступе в Интернете)	Патент РФ на изобретение №2193864/ 10.12.02. Бюл. №34. Газаян М.Г., Пономарева Н.А., Иванова О.Ю. Способ ранней диагностики вторичной плацентарной недостаточности. Доступно по: http://www.ntpo.com/patents_medicine/medicine_1/medicine_432.shtml . Ссылка активна на 12.12.2014.	Rabiner RA, Hare BA, inventors; Omnisonics Medical Technologies Inc, assignee. Apparatus for removing plaque from blood vessels using ultrasonic energy. US patent 6,866,670. March 15, 2005.
Медиа и электронные материалы	Протокол исследования больных с нарушениями сна [архив]. Доступно по: http://sleepmed.ru/protissl.zip . Ссылка активна на 12.12.2014.	Hormone replacement therapy [audio]. National Public Radio. August 5, 2002. Available at: http://www.npr.org/templates/story/story.php?storyId=1147833 . Accessed March 4, 2004.
Журнальная статья в электронном формате	Полуэктов М.Г. Первичные и вторичные инсомнии и расстройства дыхания во сне. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.</i> 2011; 111(9)(2):10-18. Доступно по: http://www.mediasphera.ru/journals/korsakov/detail/782/12404/ . Ссылка активна на 12.12.2014.	Duchin JS. Can preparedness for biological terrorism save us from pertussis? <i>Arch Pediatr Adolesc Med.</i> 2004; 158(2):106-107. Available at: http://archpedi.ama-assn.org/cgi/content/full/158/2/106 . Accessed June 1, 2004.

Статьи принимаются только при соблюдении требований по оформлению списка литературы.

Таблицы. Каждая таблица печатается на отдельной странице 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.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются на отдельной странице с нумерацией арабскими цифрами соответственно 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.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются на отдельных листах, их количество должно быть безусловно необходимым. На оборотной стороне иллюстраций указываются фамилия первого автора статьи, номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, присылать нельзя.

Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Статьи следует присылать по адресу: издательство «Медиа Сфера», редакция журнала «Терапевтический архив», Москва, а/я 54, 127238; e-mail: terarkhiv@mediasphera.ru.



**Онлайн телевидение для врачей
Прямые трансляции
с медицинских мероприятий**

Тел.: 8-800-1001-786

www.1med.tv



ИЗДАТЕЛЬСТВО
**МЕДИА
СФЕРА**

ИНВИТРО®

Кетоаминол®

Фундамент здоровья



- Позволяет продлить додиализный период
- Обеспечивает поступление в организм незаменимых аминокислот при минимальном поступлении азота
- Снижает накопление уремических токсинов
- Не вызывает гиперфильтрацию в оставшихся нефронах
- Уменьшает выраженность почечной гиперфосфатемии и вторичного гиперпаратиреоза

Регистрационный номер: ЛП-002691 от 31.10.2014
Отпускается по рецепту врача. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией

 **cotek**