

# Альманах клинической медицины

## Almanac of Clinical Medicine

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**  
Ф.Н. Палеев

**EDITOR-IN-CHIEF**  
F.N. Paleyev

**Заместитель главного редактора**  
А.В. Молочков

**Deputy chief editor**  
A.V. Molochkov

**Ответственный редактор**  
И.В. Троянский

**Editorial Manager**  
I.V. Troyansky

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

**EDITORIAL COUNCIL**

Б.В. Агафонов  
А.П. Калинин  
В.И. Краснопольский  
Е.Е. Круглов  
Н.Е. Кушлинский  
Г.А. Оноприенко  
Н.Р. Палеев  
Стефан де Херт  
В.Н. Шабалин  
Н.М. Шахова

B.V. Agafonov  
A.P. Kalinin  
V.I. Krasnopolsky  
E.E. Kruglov  
N.E. Kushlinsky  
G.A. Onoprienko  
N.R. Paleyev  
Stefan De Hert  
V.N. Shabalin  
N.M. Shakhova

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**EDITORIAL BOARD**

П.В. Астахов  
Е.А. Белоусова  
А.В. Ватазин  
М.В. Вишнякова  
В.П. Волошин  
М.Ю. Герасименко  
А.В. Древаль  
В.И. Егоров  
С.В. Котов  
Д.А. Куликов  
В.С. Мазурин  
А.М. Овезов  
Д.А. Рогаткин  
М.В. Руденко  
А.А. Рябцева  
Н.И. Урсова  
С.И. Федорова  
С.Н. Шатохина

P.V. Astakhov  
E.A. Belousova  
A.V. Vatazin  
M.V. Vishnyakova  
V.P. Voloshin  
M.Yu. Gerasimenko  
A.V. Dreval  
V.I. Egorov  
S.V. Kotov  
D.A. Kulikov  
V.S. Mazurin  
A.M. Ovezov  
D.A. Rogatkin  
M.V. Rudenko  
A.A. Ryabtseva  
N.I. Ursova  
S.I. Fiodorova  
S.N. Shatochina

## СОДЕРЖАНИЕ

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ НЕФРОЛОГИИ

<i>Захарова Е.В., Столяревич Е.С.</i> Особенности нефропатий при лимфопролиферативных и плазмоклеточных заболеваниях (опыт одного центра).....	3
<i>Васильева М.П., Кутырина И.М., Руденко Т.Е., Соломахина Н.И.</i> Оценка легочной гипертензии у пациентов с хронической болезнью почек додиализной стадии по данным эхокардиографии.....	12
<i>Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Непринцева Н.И., Козловская Л.В.</i> Клиническое значение определения сывороточного и мочевого показателей белка теплового шока-70 у больных хроническим гломерулонефритом.....	18
<i>Руденко Т.Е., Кутырина И.М., Швецов М.Ю., Андросова С.О.</i> Ригидность общих сонных и бедренных артерий на додиализной стадии хронической болезни почек.....	25
<i>Камышова Е.С., Швецов М.Ю., Шестаков А.Е., Кутырина И.М., Носиков В.В.</i> Ассоциация полиморфного маркера Val762Ala гена ADPRT1 с хроническим гломерулонефритом.....	32
<i>Нагайцева С.С., Швецов М.Ю., Герасимов А.Н., Журавлева Е.А., Шилов Е.М.</i> Исследование альбуминурии как маркера хронической болезни почек у взрослого трудоспособного населения.....	37
<i>Милованова С.Ю., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б.</i> Полиморфизм клинических проявлений криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с хроническим гепатитом С.....	46
<i>Подойницын А.А., Зулькарнаев А.Б., Русанова Е.В.</i> Особенности спектра и резистентности к антибиотикам микрофлоры у больных после литотрипсии.....	52
<i>Гордовская Н.Б., Коротчаева Ю.В.</i> Бессимптомная бактериурия у беременных: диагностика и лечение.....	57

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕМОКОРРЕКЦИИ

<i>Кильдюшевский А.В., Федулкина В.А., Фомина О.А., Фомин А.М.</i> Применение экстракорпоральной фотохимиотерапии при лимфомах кожи и трансплантации солидных органов.....	61
<i>Высочин И.В., Кобзева Е.Н., Макаров М.С., Глухов А.С., Тюрин И.А., Ключев А.Е., Хватов В.Б.</i> Заготовка и клиническое применение криоконсервированных эритроцитов и тромбоцитов.....	70
<i>Ватазин А.В., Василенко И.А., Фомин А.М., Бельских Л.В., Матвеева А.В.</i> Витальные показатели тромбоцитов как критерии эффективности методов детоксикации у больных с панкреонекрозом.....	76

### ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

<i>Макаров М.С., Кобзева Е.Н., Высочин И.В., Боровкова Н.В., Хватов В.Б.</i> Применение витального окрашивания для морфофункционального анализа тромбоцитов человека короткого хранения.....	83
<i>Юдин В.Н., Карпов Л.Е., Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б.</i> Два подхода к программной поддержке врачебных решений.....	88

### ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

<i>Зулькарнаев А.Б., Ватазин А.В., Пасов С.А., Подойницын А.А.</i> Современная концепция патогенеза сепсиса и перспективные подходы к его терапии (лекция).....	91
<i>Прокопенко Е.И., Никольская И.Г.</i> Беременность у пациенток с трансплантированной почкой.....	99
<i>Колина И.Б., Бобкова И.Н.</i> Нефропатии при злокачественных новообразованиях (лекция).....	108

## ОСОБЕННОСТИ НЕФРОПАТИЙ ПРИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ И ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (опыт одного центра)

*Е.В. Захарова<sup>1</sup>, Е.С. Столяревич<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница имени С.П. Боткина, Москва

<sup>2</sup>Московский городской нефрологический центр

Проанализированы клинические данные 253 нефрологических больных, у которых диагностированы лимфопролиферативные и плазмноклеточные заболевания, и клинико-морфологические данные 128 из этих пациентов, у которых поражение почек верифицировано морфологически. Выявлен широкий спектр морфологических вариантов и клинико-морфологических корреляций.

**Ключевые слова:** иммуноглобулиновый амилоидоз, биопсия почки, лимфопролиферативные заболевания, множественная миелома, нефропатия.

### KIDNEY DAMAGE IN LYMPHOPROLIFERATIVE AND PLASMA CELL DISORDERS (one center experience)

*E.V. Zakharova<sup>1</sup>, E.S. Stolyarevich<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

<sup>2</sup>Moscow City Nephrology Center

We analyzed clinical data of 253 patients with lymphoproliferative and plasma cell disorders and kidney damage, and clinical and pathological data of 128 of these patients with histologically proven nephropathy. Broad spectrum of histological variants was found, and correlations between clinical diagnosis and pathology established.

**Key words:** immunoglobulin amyloidosis, kidney biopsy, lymphoproliferative disorders, multiple myeloma, nephropathy.

### ВВЕДЕНИЕ

Спектр лимфоплазмозитарных заболеваний (ЛПЗ) чрезвычайно широк. Поражения почек у больных с ЛПЗ отличаются значительной гетерогенностью и в ряде случаев могут доминировать в клинической картине, причем симптомы почечной патологии могут предшествовать установлению диагноза ЛПЗ, выявляться одновременно с основным заболеванием или проявляться в более поздние сроки. Многие варианты нефропатий имеют общие патогенетические черты, при этом клинико-морфологические проявления варьируют в зависимости от особенностей основного заболевания. Характер поражения почек определится различными механизмами повреждения: локализацией опухолевых масс, экспансией злокачественных клеток, последствиями отложения в тканях секреторных парапротеинов, секрецией гормонов, цитокинов и факторов роста, метаболическими, водно-

электролитными, коагуляционными нарушениями, инфекционными и терапевтическими осложнениями. В патологический процесс могут вовлекаться мочевые пути, почечные артерии и вены, и компоненты почечной паренхимы – внутривисцеральные сосуды, интерстиций, канальцы и клубочки, причем иногда одновременно [5, 6, 9, 12, 16, 17].

Наибольшую трудность представляет собой дифференциальная диагностика нефропатий, требующая в большинстве случаев морфологического исследования. И если такие варианты, как цилиндровая нефропатия (ЦН) при множественной миеломе (ММ), или «первичный» AL-амилоидоз (ПА) изучены достаточно широко [1, 2, 3, 10, 19], то нефропатии, ассоциированные с макроглобулинемией Вальденстрема (МВ), болезнью тяжелых цепей (БТЦ), не-ходжкинскими лимфомами/лейкозами (НХЛ/ХЛЛ), лимфогранулематозом (ЛГМ) и болезнью Кастаньена (БК), а также еще

более редкие варианты – болезнь отложения моноклональных депозитов иммуноглобулинов (БОМИГ), пролиферативные нефриты (ПГН) с моноклональными депозитами и паранеопластические гломерулопатии при ЛПЗ изучены недостаточно [4, 7, 8, 11, 15]. Особую проблему представляет собой моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ) у больных с поражениями почек, не укладывающимися в рамки ПА и БОМИГ, тем более что у 80% больных с МГНЗ с течением времени развиваются клинически очевидные ЛПЗ – ММ, МВ, иммуноглобулиновый амилоидоз и другие. Накопленные к настоящему времени в зарубежной литературе данные позволили ввести новый термин: «моноклональная гаммапатия с почечными последствиями» [14], однако в отечественной литературе к настоящему времени данных о распространенности и структуре этой патологии не имеется. Кроме того, остаются недостаточно оцененными и другие эпидемиологические аспекты: распространенность поражения почек у больных с ЛПЗ в целом и их отдельных вариантов, не разработаны подходы к диагностике и дифференциальной диагностике.

Вместе с тем ЛПЗ с поражением почек характеризуются серьезным прогнозом как для жизни, так и для состояния функции почек. Выживаемость больных и почечная выживаемость целиком зависят от возможно более раннего начала таргетной терапии, для которой необходима своевременная установка диагноза, нередко базирующегося на морфологических изменениях почечной ткани [14, 18, 20].

Целью нашего исследования являются определение характера поражения почек у пациентов с ЛПЗ на основании комплексной клинико-лабораторной и инструментальной оценки; изучение структуры ЛПЗ у больных нефрологического профиля, характера и частоты отдельных морфологических вариантов нефропатий, ассоциированных с ЛПЗ и выявление клинико-морфологических корреляций.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С использованием электронной базы данных мы отобрали и ретроспективно проанализировали с помощью специально разработанной карты истории болезни пациентов с лимфолифферативными и плазмноклеточными заболеваниями, лечившихся в нефрологическом отделении ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» в период с 1994 по 2013 гг. Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, включающее оценку жалоб пациентов и данные физикального осмотра, клиническое исследование периферической крови и мочи, биохимический анализ мочи с определением экскреции белка, биохимический анализ крови, электрофорез белков сыворотки крови, ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки и ультразвуковое исследование почек и органов брюшной полости. Дополни-

тельное обследование включало в себя, в различных сочетаниях, иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи, ультразвуковое исследование периферических лимфатических узлов, рентгенографию плоских костей, компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, стерильную пункцию и/или трепанобиопсию костного мозга, цитологическое и/или морфологическое исследование костного мозга и в части случаев его иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, биопсию периферических лимфатических узлов с помощью световой микроскопии (СМ) и в части случаев – с ИГХ.

Чрескожную пункционную биопсию почки проводили под УЗ-наведением с помощью аппарата BARD-Magnum. Морфологическое исследование биопсийного и иногда аутопсийного материала почечной ткани проводили методом СМ с применением окрасок гематоксилин-эозином, ШИК-реакции, трихром по Массону, Конго-красным. В ряде случаев типирование амилоида осуществлялось с использованием щелочного гуанидина (проф. В.А. Варшавский, Е.П. Голицына, кафедра патологической анатомии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова). Биопсийный материал исследовали также методом иммунофлюоресценции и ИГХ (О.А. Воробьева, Ленинградское областное патологоанатомическое бюро), а иногда – методом электронной микроскопии (ЭМ). Эти исследования выполнялись проф. А. Коэнном (отделение патологической анатомии медицинского центра Сидар-Синай, Лос-Анжелес, США), на кафедре патологической анатомии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, и в Патологоанатомическом бюро Ростовской области (П.Е. Повилайтите).

Диагностика отдельных нозологических форм осуществлялась совместно с гематологами на основании классификации лимфоидных неоплазий ВОЗ и классификации плазмноклеточных новообразований ВОЗ. Обработка материалов проводилась с помощью современных методов статистического анализа.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 15 049 учетных записей, содержащихся в электронной базе данных, были отобраны карточки 9517 больных, лечившихся в отделении нефрологии ГКБ им. С.П. Боткина за изученный период. Поиск по критерию «основной диагноз» позволил установить, что в результате обследования диагноз ЛПЗ был установлен у 253 больных (2,6%). Среди них половину составили пациенты с ММ, и четверть – пациенты с ПА, третьими по частоте (10%) оказались НХЛ/ХЛЛ. Довольно часто (у 6% больных) диагностировали МГНЗ, остальные нозологические формы – МВ, ЛГМ, и БОМИГ – значительно реже (от 3,1 до 1,6% больных), и казуистически редкими оказались БТЦ и БК (табл. 1).

Таблица 1

## Основной диагноз и впервые выявленные ЛПЗ

Диагноз	Всего больных		Госпитализированы с диагнозом ЛПЗ		Впервые установлен диагноз ЛПЗ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ММ	129	50,9	12	9,3	117	90,6
МВ	8	3,1	4	50	4	50
БТЦ	1	0,4	0	0	1	100
НХЛ/ХЛЛ	25	9,9	11	44	14	56
ЛГМ	8	3,1	7	87,5	1	12,5
БК	1	0,4	0	0	1	100
ПА	62	24,5	23	37,1	39	62,9
БОМИГ	4	1,6	2	50	2	50
МГНЗ	15	5,9	2	13,3	13	86,6
ВСЕГО	253		61	24,1	192	75,8

Обращает на себя внимание тот факт, что не только у единичных больных с редкой патологией, но и у подавляющего большинства пациентов с ММ (90,6%) диагноз был впервые установлен при обследовании по поводу поражения почек. Столь же высокой оказалась частота первичной диагностики и при МГНЗ – 86,6%, и довольно высокой при ПА, НХЛ/ХЛЛ, МВ и БОМИГ. Лишь больные с ЛГМ были госпитализиро-

ваны преимущественно с уже ранее установленным основным диагнозом. В общей сложности оказалось, что у 2/3 больных диагноз ЛПЗ установлен впервые при обследовании в нефрологическом стационаре.

Морфологическая диагностика нефропатий осуществлена почти у половины больных – у 121 из 253 пациентов с ЛПЗ, лечившихся в отделении за указанный период (табл. 2).

Таблица 2

## Основной диагноз и морфологическая верификация поражений почек

Диагноз	Всего больных		Морфологический диагноз поражения почек		Без морфологической верификации	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ММ	129	50,9	26	20,1	103	79,8
МВ	8	3,1	6	75	2	25
БТЦ	1	0,4	1	100	0	0
НХЛ/ХЛЛ	25	9,9	10	40	15	60
ЛГМ	8	3,1	5	62,5	3	37,5
БК	1	0,4	1	100	0	0
ПА	62	24,5	58	93,5	4	6,4
БОМИГ	4	1,6	4	100	0	0
МГНЗ	15	5,9	10	66,6	5	33,3
ВСЕГО	253		121	47,8	132	52,1

Из табл. 2 видно, что поражение почек было подтверждено морфологически у всех больных с БОМИГ, БТЦ и БК, у подавляющего большинства пациентов с ПА, и в большинстве случаев МВ, МГНЗ и ЛГМ. Вместе с тем среди больных с НХЛ/ХЛЛ количество морфологически подтвержденных поражений почек составило 40%, а среди больных с ММ – всего 20%. Это объясняется, с одной стороны, наличием у большинства пациентов с ММ и НХЛ/ХЛЛ диагностически значимых клинических проявлений заболеваний крови (массивная парапротеинемия, остеодеструкция, лимфаденопатия), что позволяло установить основной диагноз

не прибегая к нефробиопсии, а с другой стороны – необходимостью экстренного начала специфической химиотерапии, а в части случаев и заместительной почечной терапии, что не позволяло откладывать перевод больных в профильные отделения. У пациентов же без клинически очевидных ЛПЗ в большинстве случаев именно данные морфологического исследования почечной ткани позволяли направить диагностический поиск в сторону ЛПЗ и выявить в конечном итоге основное заболевание.

Больные с неверифицированным морфологически поражением почек были исключены из дальней-

шего анализа. Группа исследования клинко-морфологических вариантов дополнена пациентами с ЛПЗ и морфологически подтвержденными поражениями почек, наблюдавшимися нами в других отделениях

клиники. В результате в группу исследования вошли 128 больных: 70 мужчин (54,6%) и 58 женщин (45,3%) в возрасте 64,5 лет (от 17 до 81). Структура ЛПЗ в группе исследования представлена на рис. 1.

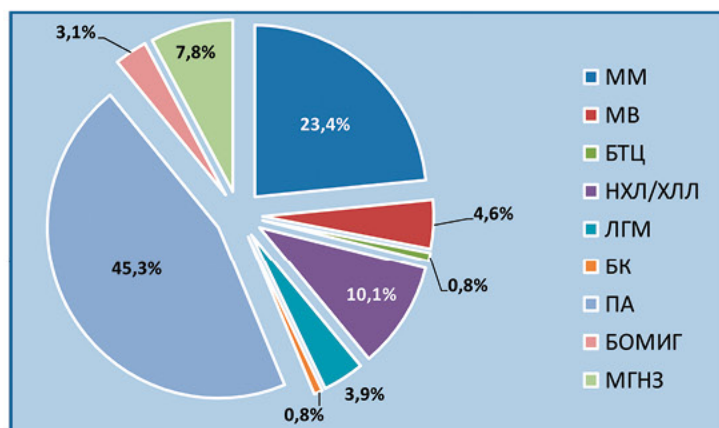


Рис. 1. Структура ЛПЗ с морфологически верифицированным поражением почек

В противоположность общей группе пациентов с ЛПЗ у больных с морфологически подтвержденным диагнозом нефропатии около половины составили больные с ПА, и лишь около четверти – больные с ММ, что объясняется отмеченными выше особенностями тактики в отношении выполнения нефробиопсии. Частота других нозологических форм существенно не различалась между общей и исследуемой группами (табл. 3). У всех больных с редкими вариантами (БТЦ и БК), у подавляющего большинства больных с ММ, МГНЗ и ПА, а также у половины больных с МВ и БОМИГ диагноз ЛПЗ был впервые установлен при обследовании по поводу поражения почек. Вместе с

тем при НХЛ/ХЛЛ и ЛГМ 70-80% пациентов были госпитализированы с уже установленным диагнозом, и нефробиопсию выполняли с целью подтверждения патогенетической связи между поражением почек и заболеванием крови. В целом диагноз ЛПЗ был впервые установлен у пациентов с морфологически верифицированной нефропатией в 68% случаев. При этом клинические признаки заболевания крови на момент установки диагноза у 76% всех больных исследуемой группы отсутствовали. Таким образом, почти у трети больных единственной возможностью приблизиться к диагнозу ЛПЗ явилась биопсия почки.

Таблица 3

Основной диагноз в общей группе больных, в группе с морфологически верифицированным поражением почек, и первичная диагностика ЛПЗ

Диагноз	Всего больных		Число больных в группе исследования		Из них госпитализированы с диагнозом ЛПЗ		Из них впервые установлен диагноз ЛПЗ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ММ	129	50,9*	30	23,4*	4	13,3	26	86,6
МВ	8	3,1	6	4,6	3	50	3	50
БТЦ	1	0,4	1	0,8	0	0	1	100
НХЛ/ХЛЛ	25	9,9	13	10,1	9	69,2	4	30,7
ЛГМ	8	3,1	5	3,9	4	80	1	20
БК	1	0,4	1	0,8	0	0	1	100
ПА	62	24,5**	58	45,3**	17	29,3	41	70,6
БОМИГ	4	1,6	4	3,1	2	50	2	50
МГНЗ	15	5,9	10	7,8	2	20	8	80
ВСЕГО	253		128		41	32	87	68

\* $p < 0,05$  (различия между числом больных с ММ в общей группе и в группе с морфологически подтвержденным диагнозом);

\*\* $p < 0,05$  (различия между числом больных с ПА в общей группе и в группе с морфологически подтвержденным диагнозом).

Поводом для госпитализации в нефрологический стационар и выполнения биопсии почки послужили

наличие нефротического синдрома (НС), мочевого синдрома и/или нарушения функции почек (табл. 4).

Таблица 4

**Частота основных симптомов поражения почек при различных нозологических формах ЛПЗ**

Диагноз	Всего больных	Мочевой синдром		НС		Нарушение функции почек		Из них потребность в ЗПТ		НС + нарушение функции	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ММ	30	11	36,6	19	63,3	18	60	6	33,3	8	26,6
МВ	6	2	33,3	4	66,6	4	66,6	–	–	4	66,6
БТЦ	1	1	100	–	–	–	–	–	–	–	–
НХЛ/ХЛЛ	13	9	69,2	4	30,7	10	76,9	3	33,3	3	23
ЛГМ	5	1	20	4	80	2	40	–	–	1	20
БК	1	–	–	1	100	–	–	–	–	–	–
ПА	58	9	15,5	49	84,4	31	53,4	4	12,9	24	41,3
БОМИГ	4	1	25	3	75	3	75	0	0	1	25
МГНЗ	10	6	60	4	40	8	80	3	37,5	3	33,3
ВСЕГО	128	40	31,2	88	68,7	76	59,3	16	21,3	44	34,3

Из представленных данных видно, что в исследуемой группе больных почти у 70% на момент выполнения биопсии почки имелся развернутый нефротический синдром, у 60% была нарушена функция почек, причем в 20% случаев требовалось проведение ЗПТ, а у трети больных имелось сочетание НС и почечной недостаточности. При этом НС преобладал у больных с БК, ПА, ЛГМ, МВ и ММ, а нарушение функции почек с наиболее высокой частотой наблюдалось при МГНЗ, НХЛ/ХЛЛ, БОМИГ, МВ и ММ. Комбинация НС и почечной недостаточности оказалась наиболее характерна для МВ и в несколько меньшей степени – для ПА.

Морфологический диагноз в подавляющем большинстве случаев (у 118 больных, 92,1%) установлен при исследовании почечной ткани. Из них у 111 (94%) материал был получен при пункционной биопсии почки, и лишь в 7 случаях (6%) диагноз подтверждали только на основе гистологического исследования

аутопсийного материала. В отдельных случаях выполняли повторные биопсии почки или проводили исследование как биопсийного, так и аутопсийного материала. При гистологическом исследовании почечной ткани СМ проводили у всех больных, ИФ/ИГХ выполнены в 107 случаях (90,6%), ЭМ – в 11 (9,3%). У 10 больных с ПА диагностика амилоидоза и его типирование осуществлялись на основании биопсии печени, костного мозга, кишечника, слюнных желез, лимфатических узлов и мышц.

Парапротеинемические нефропатии встречались более чем в три раза чаще, чем поражения, не связанные с депозицией парапротеинов (77 и 23% соответственно). При этом значительно преобладал AL-амилоидоз (62,6% случаев), тогда как остальные варианты как организованных, так и неорганизованных депозитов парапротеинов диагностированы с частотой от 5,2 до 0,7% (табл. 5).

Таблица 5

**Морфологические варианты нефропатий**

С депозитами парапротеинов (n=103; 76,9%)*		Без депозитов парапротеинов (n=31; 23,1%)*	
Организованные депозиты (n=91; 67,0%)**	Неорганизованные депозиты (n=12; 8,9%)**	Паранеопластические (n=13; 9,7%)	Прочие (n=18; 13,4%)
AL-амилоидоз (n=84; 62,6%)	Болезнь отложения легких цепей (n=7; 5,2%)	Мембранозная нефропатия (n=5; 3,7%)	Лимфоидная/плазмноклеточная инфильтрация (n=8; 5,9%)
АН-амилоидоз (n=1; 0,7%)		ГН с полулуниями (n=2; 1,4%)	Тубулоинтерстициальный нефрит (n=3; 2,2%)
Цилиндр-нефропатия (n=5; 3,7%)	ГН с депозитами IgM (n=2; 1,4%)	Фокальный сегментарный гломерулосклероз (n=4; 2,9%)	Диффузный нефросклероз (n=4; 2,9%)
Криоглобулинемический ГН (n=1; 0,7%)	ПГН с депозитами IgA/IgG (n=3; 2,2%)	Минимальные изменения (n=2; 1,4%)	AA-амилоидоз (n=3; 2,2%)

\* $p < 0,05$  (различия между вариантами с депозитами парапротеинов и без них);

\*\* $p < 0,05$  (различия между вариантами с организованными и неорганизованными депозитами).

Среди непарапротеинемических вариантов нефропатии чаще всего выявлялась специфическая инфильтрация почечной ткани (ИП) – 5,9% случаев. Обращает на себя внимание, что в двух случаях обнаружен ПГН депозитами IgG (ПГН-IgG), известный в зарубежной литературе как болезнь Nasr, и в одном случае – с моноклональными депозитами IgA (ПГН-IgA), описанный к настоящему времени в единичных наблюдениях.

Следует отметить, что у 5 больных было обнаружено сочетание нескольких типов поражения почек. Так, у пациента с ММ по данным биопсии почки выявлена цилиндровая нефропатия (ЦН) и болезнь отложения легких цепей (БОЛЦ), а при исследовании аутопсийного материала спустя 2 года обнаружен также амилоидоз. У другого пациента с ММ биопсия почки

выявила сочетание ЦН и AL-амилоидоза. У пациентки с В-клеточной лимфомой маргинальной зоны обнаружены одновременно мембранозная нефропатия (МН) и лимфоидная ИП. Еще у одной больной с длительным течением В-клеточной лимфомы из мелких клеток при биопсии почки, выполненной через 5 лет после дебюта заболевания, протекавшего с эпизодом острой почечной недостаточности (ОПН), обнаружена специфическая лимфоидная ИП на фоне диффузного нефросклероза (ДС). Еще у одной пациентки без клинически очерченного гемобластоза имело место сочетание БОЛЦ и AL-амилоидоза.

При сопоставлении клинических и морфологических диагнозов оказалось, что целый ряд морфологических вариантов встречается при нескольких нозологических формах (табл. 6).

Таблица 6

## Частота основных симптомов поражения почек при различных нозологических формах ЛПЗ

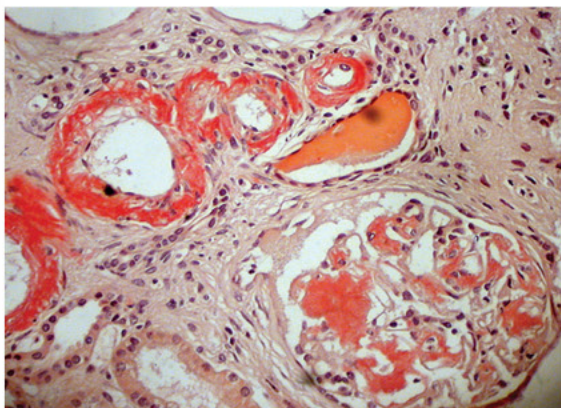
Клинический диагноз/ морфология	ММ	МВ	БТЦ	НХЛ/ ХЛЛ	ЛГМ	БК	ПА	БОМИГ	МГНЗ
AL-амилоидоз (n=84)	23	1	–	–	–	1	58	1	–
	27%	1,1%	–	–	–	1,1%	69%	1,1%	–
АН-амилоидоз (n=1)	–	–	1	–	–	–	–	–	–
	–	–	100%	–	–	–	–	–	–
ЦН (n=5)	5	–	–	–	–	–	–	–	–
	100%	–	–	–	–	–	–	–	–
КГН (n=1)	–	1	–	–	–	–	–	–	–
	–	100%	–	–	–	–	–	–	–
БОЛЦ (n=7)	3	–	–	–	–	–	–	4	–
	43%	–	–	–	–	–	–	–	–
ГН-IgM (n=2)	–	2	–	–	–	–	–	–	–
	–	100%	–	–	–	–	–	–	–
ПГН-IgG/IgA (n=3)	–	–	–	1	–	–	–	–	2
	–	–	–	33%	–	–	–	–	66%
МН (n=5)	–	1	–	2	–	–	–	–	2
	–	20%	–	40%	–	–	–	–	40%
ГН с полулуниями (n=2)	–	–	–	–	–	–	–	–	2
	–	–	–	–	–	–	–	–	100%
ФСГС (n=4)	–	1	–	–	1	–	–	–	2
	–	25%	–	–	25%	–	–	–	50%
БМИ (n=2)	–	–	–	–	2	–	–	–	–
	–	–	–	–	100%	–	–	–	–
ИП (n=8)	1	–	–	7	–	–	–	–	–
	13%	–	–	87%	–	–	–	–	–
ТИН (n=3)	–	–	–	2	–	–	–	–	1
	–	–	–	66%	–	–	–	–	33%
ДС (n=4)	1	–	–	2	–	–	–	–	1
	25%	–	–	50%	–	–	–	–	25%
AA-амилоидоз (n=3)	–	–	–	1	2	–	–	–	–
	–	–	–	33%	66%	–	–	–	–



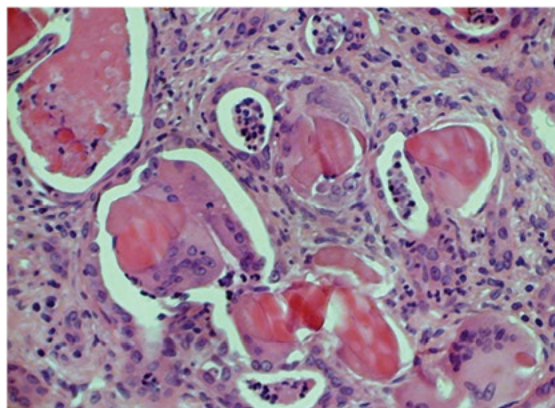
Так, AL-амилоидоз, выступавший в большинстве случаев (69%) как самостоятельное заболевание – то есть ПА, в четверти случаев оказывался органичным осложнением ММ, и в единичных случаях был обнаружен при МВ и БОМИГ. В свою очередь БОЛЦ встречалась не только как «самостоятельное» заболевание БОМИГ, но практически столь же часто осложняла ММ. МН была выявлена как у пациентов с НХЛ/ХЛЛ, так и при МВ, и у больных с МГНЗ с разбросом от 20 до 40%. То же самое касается фокального сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), половина случаев которого приходится на МГНЗ и по четверти – на МВ и ЛГМ. Сходным образом распределились случаи ПГН-IgG/IgA, тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) и ДС, и даже АА-амилоидоз был выявлен у пациентов не только с ЛГМ, но и НХЛ. В то же время АН-

амилоидоз, ЦН, криоглобулинемический ГН (КГН), ГН с депозитами IgM (ГН-IgM) и болезнь минимальных изменений (БМИ) оказались свойственны лишь какой-либо одной нозологической форме ЛПЗ.

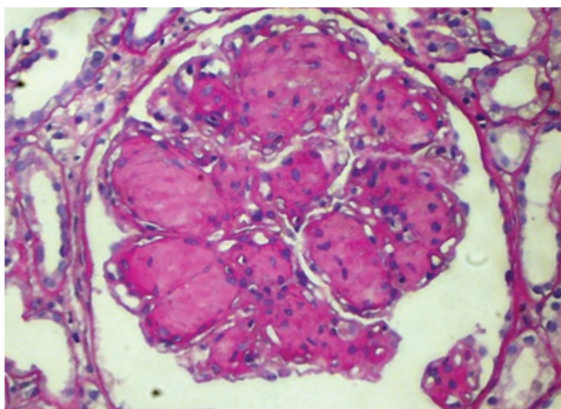
Таким же образом при большинстве нозологических форм ЛПЗ обнаруживали различные морфологические варианты (см. табл. 6). У больных с ММ чаще всего выявляли AL-амилоидоз (рис. 2), но встречали также ЦН (рис. 3), относительная редкость выявления которой объясняется тем, что этот вариант повреждения наблюдается при большой массе опухоли и протекает с тяжелой ОПН, что зачастую не позволяет выполнить нефробиопсию, а также БОЛЦ (рис. 4, 5), плазмоклеточная ИП и ДС. При МВ был выявлен не только специфичный для этого заболевания ГН-IgM (рис. 6, 7), но и КГН (рис. 8), AL-амилоидоз, МН и ФСГС.



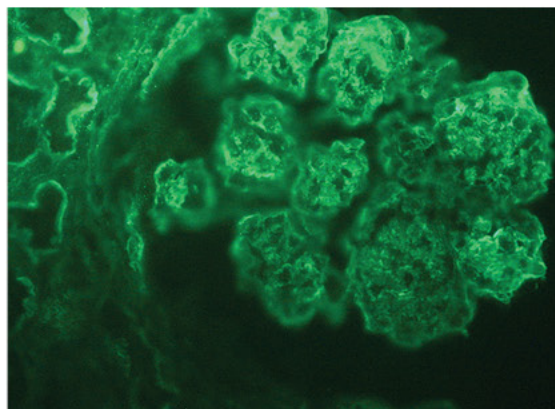
**Рис. 2.** AL-амилоидоз, окраска Конго-красным.  $\times 250$



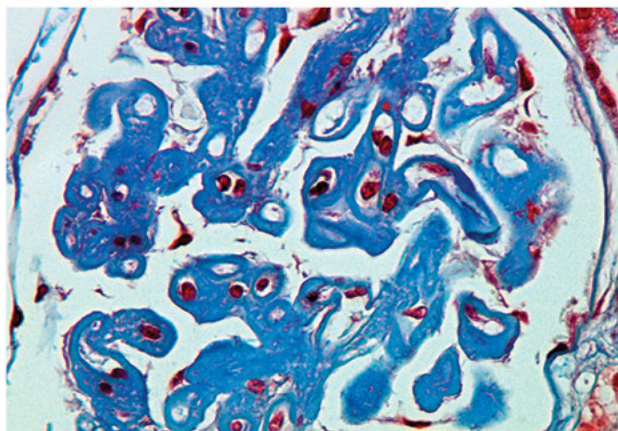
**Рис. 3.** Цилиндр-нефропатия, окраска PAS.  $\times 250$



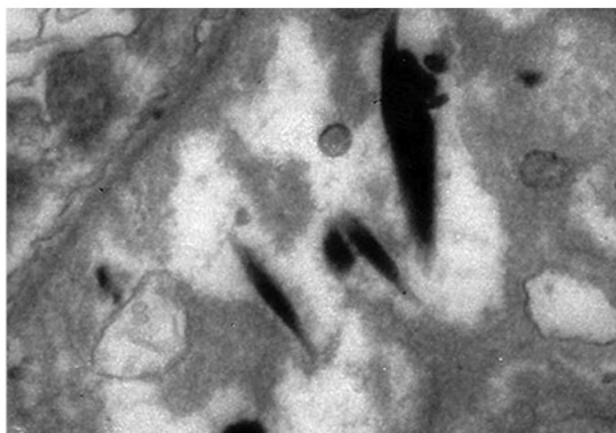
**Рис. 4.** Болезнь отложения легких цепей, окраска PAS.  $\times 250$



**Рис. 5.** Болезнь отложения легких цепей. Иммунофлюоресценция с антителами к легким цепям карра.  $\times 400$

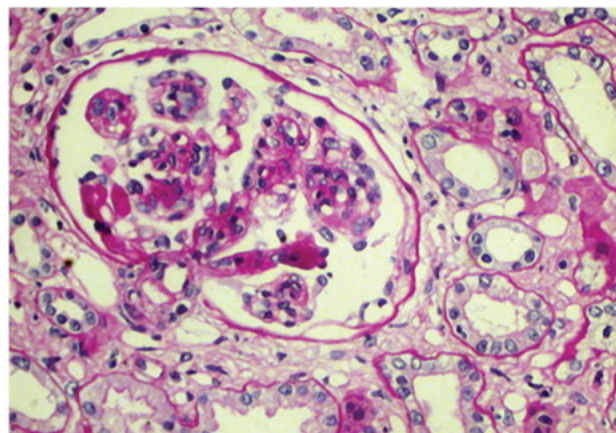


**Рис. 6.** Гломерулонефрит с депозитами IgM, окраска Masson.  $\times 400$

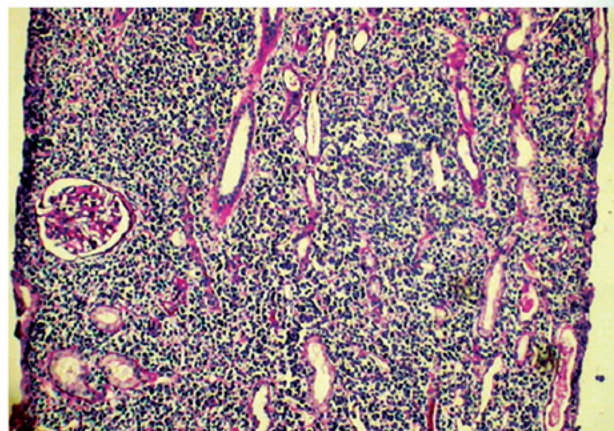


**Рис. 7.** Гломерулонефрит с депозитами IgM, электронная микроскопия

Для больных с НХЛ/ХЛЛ наиболее характерной была лимфоидная ИП (рис. 9), но в отдельных случаях обнаруживались также ПГН-IgG/IgA, МН, ТИН, ДС и АА-амилоидоз.



**Рис. 8.** Криоглобулинемический гломерулонефрит, окраска PAS.  $\times 250$



**Рис. 9.** Лимфоидная инфильтрация, окраска PAS.  $\times 100$

У пациентов с МГНЗ варианты поражения почек были наиболее многочисленными: ПГН-IgG/IgA, ГН с полулуниями, МН, ФСГС, ТИН и ДС. И только при ПА, БТЦ и БК поражения почек оказались однотипными.

#### ВЫВОДЫ

1. Больные с лимфопролиферативными и плазмноклеточными заболеваниями составили 2,6% в структуре пациентов специализированного нефрологического стационара, у 2/3 больных с ЛПЗ основной диагноз был установлен при обследовании по поводу поражения почек, в половине случаев характер поражения почек потребовал морфологической верификации.
2. У 70% пациентов с ЛПЗ и поражением почек, которое требовало морфологической верификации, имелся нефротический синдром, у 60% – нарушение функции почек, и у трети больных имелось сочетание нефротического синдрома и почечной недостаточности.
3. Диагноз ЛПЗ был установлен впервые у пациентов с морфологически верифицированной нефропатией почти в 70% случаев. У этих больных клинические признаки заболевания крови отсутствовали, и именно специфический характер поражения почек обуславливал целенаправленный диагностический поиск.
4. Среди больных с ЛПЗ и морфологически верифицированным поражением почек половину составили пациенты с «первичным» амилоидозом, и четверть – пациенты с множественной миеломой.
5. Паропротеинемические нефропатии встречались более чем в три раза чаще, чем поражения, не связанные с депозицией парапротеинов, в целом морфологический спектр включает 15 различных вариантов как гломерулярных, так и тубулоинтерстициальных повреждений.
6. Большинство морфологических вариантов встречались при нескольких нозологических формах ЛПЗ, и почти при всех нозологических формах выявлены различные морфологические варианты поражения почек. Исключение составляют лишь «первичный» AL-

амилоидоз, цилиндр-нефропатия при множественной миеломе и гломерулонефрит с депозитами IgM при макроглобулинемии Вальденстрема.

7. Диагностика поражений почек при ЛПЗ при наличии признаков гломерулярного поражения и почечной недостаточности неуточненного генеза требует морфологической верификации и детального гематологического обследования.

8. В случаях, когда имеются морфологические признаки парапротеинемического повреждения, но недостаточно критериев для диагностики гемобластоза, правомочно применение понятия «Моноклональная гаммапатия с почечными последствиями».

9. Учитывая сложность и пограничность проблемы, а также необходимость одновременного нефрологического и гематологического обследований и комплексной оценки, введенное в последние годы понятие гематонепфрология, так же, как и онко-нефрология, представляется обоснованным и необходимым.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бирюкова Л.С., Тангиева Л.М., Тимохов В.С. и др. Комплексная терапия хронической почечной недостаточности у больных миеломной болезнью // Нефрол. и диализ. 2002. №2. С.98-105.
2. Бирюкова Л.С., Тимохов В.С. Нефрологические аспекты заболеваний системы крови // Тер. арх. 2003. №6. С.73-79.
3. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Когарко И.И. Новые возможности диагностики и мониторинга AL-амилоидоза // Тер. арх. 2010. №6. С.29-31.
4. Рехтина, И.Г., Голицина Е.П., Варламова Е.Ю. и др. Морфологические и иммунохимические особенности нефропатий при множественной миеломе с тяжелой почечной недостаточностью // Тер. арх. 2013. №3. С.80-85.
5. Cambier J.F., Ronco P. Onco-nephrology: glomerular diseases with cancer // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2012. V.7, No.10. P.1701-1712.
6. Cohen A.H. The kidney in plasma cell dyscrasias: Bence-Jones cast nephropathy and light chain deposition disease // Am. J. Kidney Dis. 1998. V.32. P.529-532.
7. Da'as N., Polliack A., Cohen Y. et al. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients // Eur. J. Haematol. 2001. V.67. P.158-160.
8. Hagler K.T., Lynch J.W. Jr. Paraneoplastic manifestations of lymphoma // Clin. Lymphoma. 2004. V.5, No.1. P.29-36.
9. Heher E.C., Goes N.B., Spitzer T.R. et al. Kidney disease associated with plasma cell dyscrasias // Blood. 2010. V.116. P.1397-1404.
10. Herrera G.A., Joseph L., Gu X. et al. Renal pathological spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia // Arch. Path. Lab. Med. 2004. V.128. P.875-879.
11. Keeling J., Teng J., Herrera G.A. AL-amyloidosis and light-chain deposition disease: light chains induce divergent phenotypic transformations of human mesangial cells // Lab. Invest. 2004. V.84, No.10. P.1322-1338.
12. Korbet S.M., Schwartz M.M. Multiple myeloma // J. Am. Soc. Nephrol. 2006. V.17. P.2533-2545.
13. Leung N., Bridoux F., Hutchinson C.A. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): when MGUS is no longer undetermined or insignificant // Blood. 2012. V.120, No.22. P.4292-4295.
14. Leung N., Dispenzieri A., Fervenza F.C. et al. Renal response after high-dose melphalan and stem cell transplantation is a favorable marker in patients with primary systemic amyloidosis // Am. J. Kidney Dis. 2005. V.46, No.2. P.270-277.
15. Nasr S.H., Markowitz G.S., Stokes M.B. et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits; a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis // Kidney Int. 2004. V.65. P.85-96.
16. Ronco P.M. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity // Kidney Int. 1999. V.56. P.355-377.
17. Ronco P., Plaisier E., Aucouturier P. Ig-related renal disease in lymphoplasmacytic disorders: An update // Semin. Nephrol. 2010. V.30. P.557-569.
18. Royer B., Arnulf B., Martinez F. et al. High dose chemotherapy in light chain or light and heavy chain deposition disease // Kidney Int. 2004. V.65. P.642-648.
19. Sanders P.W., Booker B.B. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence-Jones proteins // J. Clin. Invest. 1992. V.89. P.630-639.
20. Weichman K., Dember L.M., Prokava T. et al. 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 Transplantation. 2006. V.38. P.339-346.

## ОЦЕНКА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ДОДИАЛИЗНОЙ СТАДИИ ПО ДАННЫМ ЭХОКАРДИОГРАФИИ

*М.П. Васильева, И.М. Кутырина, Т.Е. Руденко, Н.И. Соломахина*

*ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова*

Представлены данные исследования, выявившего связь между легочной гипертензией и стадией хронической болезни почек. Показано, что развитие легочной гипертензии отмечается на самых ранних стадиях хронической болезни почек (при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 80 мл/мин) и по мере прогрессирования данного заболевания ее частота возрастает.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, легочная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка.

### ASSESSMENT OF PULMONARY HYPERTENSION BY ECHOCARDIOGRAPHY IN PATIENTS WITH PREDIALYSIS STAGE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

*M.P. Vasilyeva, I.M. Kutyrina, T.E. Rudenko, N.I. Solomakhina*

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Investigation data presented revealed association between pulmonary hypertension and the stage of chronic renal disease. It was shown that development of pulmonary hypertension was noted at the earliest stages of the chronic renal disease (when glomerular filtration rate decreased to < 80 ml/min) and the rate of hypertension development increased with the progression of the disease.

**Key words:** chronic kidney disease, pulmonary hypertension, left ventricular hypertrophy.

По данным многочисленных клинических и эпидемиологических исследований последних лет, больные с нарушением функции почек находятся в группе высокого риска по развитию сердечно-сосудистых осложнений [1, 2, 3, 17, 19, 20]. Согласно данным литературы, сердечно-сосудистая смертность у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в 10-20 раз превышает таковую в общей популяции [8, 17, 19], а вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений в 25-100 раз выше, чем риск развития терминальной стадии ХБП [10]. Кроме того, в ряде исследований [8, 9, 18] была показана обратная связь между сохранностью функции почек и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [17]. Развивающиеся и прогрессирующие при ХБП артериальная гипертензия, анемия, гиперфосфатемия, гипертрофия левого желудочка при ХБП [21], которая выявляется у 25-40% пациентов в начале лечения диа-

лизом [13] и, как было показано, связана со снижением выживаемости.

В последнее время усилился интерес к изучению легочной гипертензии как одного из важных факторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ХБП. Согласно отдельным проведенным исследованиям, у больных с терминальной стадией ХБП, в частности, среди диализных больных [7, 22], распространенность легочной гипертензии составляет от 30 до 60% [5, 7, 16, 23]. Данное заболевание ассоциировано с повышенной смертностью и риском неблагоприятных исходов после трансплантации почки. Однако в современной литературе крайне мало данных по распространенности легочной гипертензии среди пациентов с ХБП до начала заместительной почечной терапии (ЗПТ). Кроме того, в связи с отсутствием проспективных исследований неизвестны время начала развития легочной гипертензии, а также частота её прогрессирования в зависимости от стадии ХБП.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

В исследование вошли 80 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет, страдающие ХБП II-V стадии недиабетической этиологии, наблюдавшиеся в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Из исследования были исключены пациенты с нефротическим синдромом, активными формами гломерулонефрита, системными васкулитами, злокачественной артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, заболеваниями легких и дыхательной недостаточностью.

Учитывая тот факт, что риск сердечно-сосудистых осложнений, по данным литературы, возрастает [1, 2], 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) были объединены в одну группу с больными ХБП II стадии (СКФ 60-89 мл/мин), а пациенты с ХБП IIIб стадии (СКФ 30-44 мл/мин) – в одну группу с больными ХБП IV стадии (СКФ 15-29 мл/мин). Пациенты с ХБП V диализной стадии (СКФ <15 мл/мин) составляли контрольно-сравнительную группу. Таким образом, все больные были разделены на три группы, их характеристика представлена в таблице.

**Характеристика обследованных пациентов с ХБП**

Показатели		1-я группа (n=29)	2-я группа (n=31)	3-я группа (n=20)
Анамнестические и физикальные данные	Возраст, лет	45±14	45±12	45±13
	Мужчины	17 (58,6%)	16 (51,6%)	13 (65%)
	Женщины	12 (41,4%)	15 (48,4%)	7 (35%)
	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,22±4,37	26,40±4,39	27,01±3,63
	Курение	11 (37,9%)	10 (32,3%)	9 (45%)
	Гиперлипидемия	16 (55%)	18 (58,1%)	9 (45%)
	Артериальная гипертензия в анамнезе	22 (75,8%)	27 (87,1%)	20 (100%)
	САД на момент исследования*, мм рт. ст.	131,55±19,04	132,91±20,72	137,81±19,91
	ДАД на момент исследования*, мм рт. ст.	81,90±12,13	84,03±10,68	86,88±10,15
Данные эхокардиографии	Индекс КДР левого желудочка, см/м <sup>2</sup>	2,5±0,25	2,48±0,41	2,62±0,18
	Индекс КСР левого желудочка, см/м <sup>2</sup>	1,5±0,23	1,53±0,21	1,64±0,22
	Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,15±0,27	1,16±0,17	1,27±0,24
	Индекс РПЖ, см/м <sup>2</sup>	1,27±0,19	1,15±0,21	1,23±0,2
	Индекс РЛП, см/м <sup>2</sup>	2,77±0,42	2,81±0,48	2,86±0,37
	Фракция выброса	68,43±8,44	66,67±6,96	66,5±7,01
Данные доплероэхокардиографии	Гипертрофический тип ТМК**	7 (24,1%)	8 (25,8%)	5 (25%)
	Псевдонормальный тип ТМК	0	0	0
	Рестриктивный тип ТМК	0	0	0
	Наличие легочной гипертензии	5 (17,4%)	7 (23,3%)	7 (35%)

\*Все больные с артериальной гипертензией получали комплексную антигипертензивную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и/или блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы);

\*\*ТМК – трансмитральный кровоток.

Всем больным проведено общеклиническое обследование с определением уровня гемоглобина, сывороточного креатинина, концентраций в крови мочевой кислоты, холестерина, триглицеридов, фосфора, паратгормона. СКФ определялась по клиренсу креатинина в пробе Реберга–Тареева, основанной на сборе мочи в течение 24 часов: определяется объем

суточной мочи, концентрация креатинина в суточной моче и в крови, взятой после завершения пробы. СКФ рассчитывается по формуле:

$$СКФ = V_m / 1440 - U_{Cr} / S_{Cr}, \text{ мл/мин,}$$

где  $V_m$  – объем мочи за сутки, мл;

$U_{Cr}$  – концентрация креатинина мочи, мг/дл или мкмоль/л;

SCr – концентрация креатинина крови, мг/дл или мкмоль/л;

1440 – время, мин.

Всем пациентам было проведено трансторакальное эхокардиографическое исследование в М- и В-режимах. Определялись морфометрические показатели сердца: конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический размер (КСР), толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, переднезадний размер левого предсердия (РЛП) и размер правого желудочка (РПЖ), см. Все вышеназванные показатели были разделены на площадь поверхности тела, м<sup>2</sup>. Объемные показатели левого желудочка – конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы – определялись по методу Симпсона, мл. Показатель систолической функции левого желудочка рассчитывался по следующей формуле: фракция выброса равна КДО–КСО/КДО×100, %. Диастолическая функция левого желудочка оценивалась в импульсно-волновом доплеровском режиме у больных с синусовым ритмом по типу диастолического ТМК: гипертрофический (Е/А<1,0), псевдонормальный (Е/А=1,0-2,0) и рестриктивный (Е/А>2,0). Легочная гипертензия оценивалась в доплеровском режиме по градиенту трикуспидального потока в систолу как систолическое давление в легочной артерии (Рсист.) более 25 мм рт. ст. в покое.

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

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенного клинического и инструментального обследования 80 пациентов с ХБП недиабетической этиологии легочная гипертензия выявлена у 20% при ХБП II-IV стадии (Рсист.=31,45±4,48 мм рт. ст.), у 35% – при V диализной стадии (Рсист.=33,0±6,7 мм рт. ст.). В 1-й группе (Рсист.=31,5±3,2 мм рт. ст.) легочная гипертензия отмечена у 5 больных (17,4%), во 2-й (Рсист.=31,5±6,7 мм рт. ст.) – у 7 (23,3%), в 3-й (Рсист.=33,0±6,7 мм рт. ст.) – у 7 (35%). Таким образом, видно, что уровень легочной гипертензии на различных стадиях ХБП достоверно не различался ( $p > 0,05$ ), однако частота выявления легочной гипертензии была достоверно выше при прогрессировании ХБП ( $p < 0,05$ ; рис. 1).

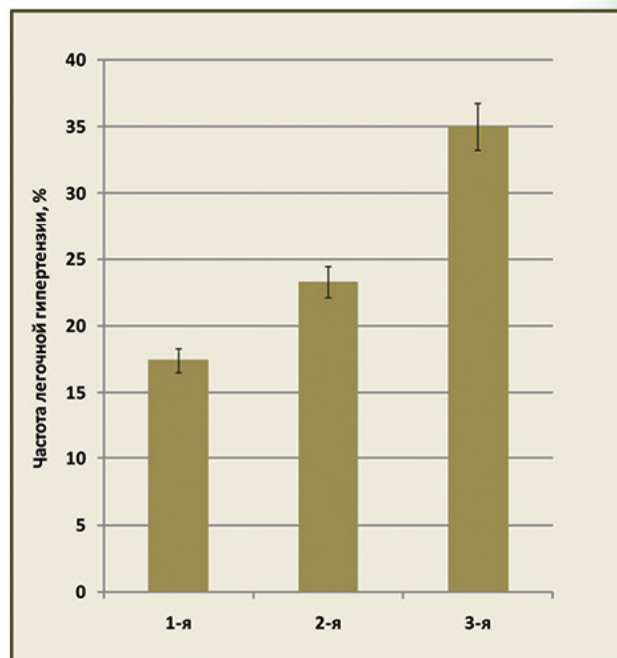


Рис. 1. Частота легочной гипертензии в зависимости от СКФ в группах больных

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) в 1-й группе составляла 47,8, во 2-й – 66,7, в 3-й – 81%. При этом обращало на себя внимание то, что у пациентов с ХБП при наличии ГЛЖ легочная гипертензия развивалась достоверно чаще, нежели в её отсутствие (27,3; 30; 23,1% и 8,3; 10; 5,0% соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах;  $r = 0,3$ ,  $p < 0,05$ ; рис. 2).

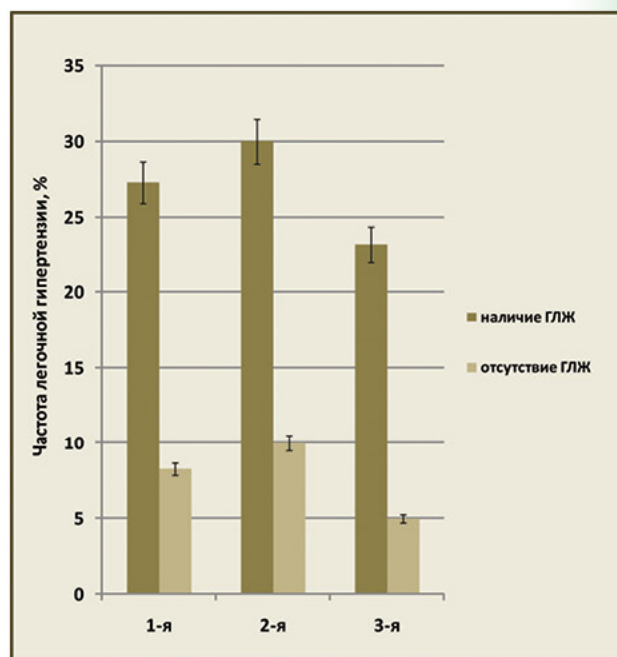
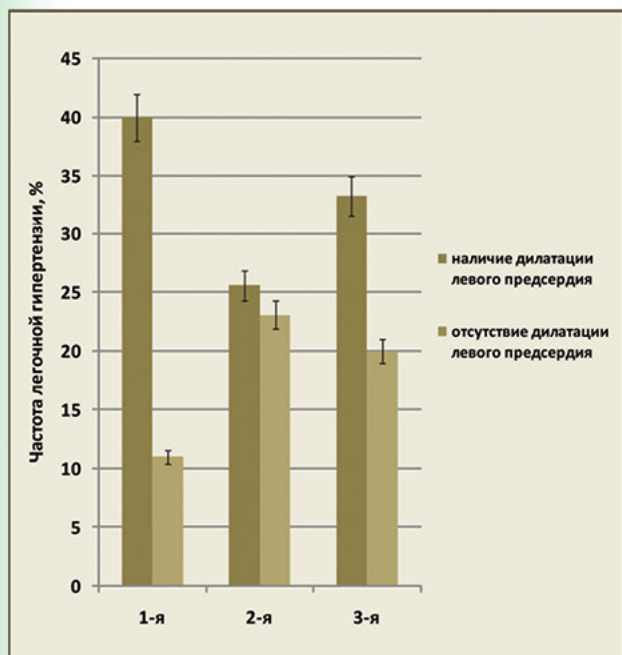


Рис. 2. Частота развития легочной гипертензии в зависимости от наличия ГЛЖ в группах больных

Дилатация левого предсердия диагностирована среди пациентов 1-й группы у 17,2, 2-й – у 13,3, 3-й – у 35,0%. При наличии дилатации левого предсердия в 1-й и 3-й группах отмечалась тенденция к увеличению частоты развития легочной гипертензии ( $r=0,3$ ;  $0,05 < p < 0,1$ ; рис. 3).



**Рис. 3.** Частота развития легочной гипертензии в зависимости от наличия дилатации левого предсердия в группах больных

Развитие диастолической дисфункции миокарда левого желудочка 1-го типа выявлено на всех стадиях ХБП с одинаковой частотой (см. таблицу), однако связи между развитием диастолической дисфункции и легочной гипертензией не выявлено ( $r=0,1$ ;  $p>0,05$ ).

При оценке костно-минеральных нарушений в 1-й и 2-й группах (ХБП додиализной стадии) при наличии гиперфосфатемии и повышении уровня паратгормона крови легочная гипертензия развивалась у 25,2 и 28,6% соответственно, а при нормальном уровне паратгормона и фосфора крови – у 20,0 и 20,5% соответственно; в 3-й группе (ХБП диализной стадии) гиперпаратиреоз и гиперфосфатемия выявлены у 100%, наличие легочной гипертензии – у 35%. Достоверных связей между уровнем фосфора, паратгормона и развитием легочной гипертензии не получено ( $r=0,14$ ;  $p>0,05$ ).

Исследовались также такие традиционные факторы риска, как курение и гиперхолестеринемия. Достоверных корреляционных связей между курением и легочной гипертензией ( $r=0,015$ ;  $p=0,9$ ), гиперхолестеринемией и легочной гипертензией ( $r=-0,15$ ;  $p=0,2$ ) не выявлено.

В результате проведенного клинического и инструментального обследования 60 больных с додиализной стадией ХБП недиабетической этиологии легочная гипертензия выявлена у 12 (20%), при этом по мере снижения СКФ частота развития данной патологии нарастала: при СКФ 90-45 мл/мин ( $n=29$ ) она составляла 17%, при СКФ 44-15 мл/мин ( $n=31$ ) – 23%. В контрольной диализной группе ( $n=20$ ) легочная гипертензия выявлена у 7 больных (35%). Полученные нами данные согласуются с данными когортного ретроспективного исследования М. Yigla и соавт. ( $n=127$ ), проведенного в 2008-2009 гг. [23], согласно которому распространенность легочной гипертензии среди пациентов с ХБП до начала ЗПТ составляет 13,7%. В другом исследовании [11], включающем 211 больных с хронической почечной недостаточностью, было продемонстрировано, что распространенность легочной гипертензии у пациентов с додиализной стадией ХБП ( $P_{\text{сис.}}=29,5 \pm 9,5$  мм рт. ст., СКФ < 30 мл/мин) составляет 39%, а с диализной ( $P_{\text{сис.}}=36,8 \pm 10,7$  мм рт. ст.) – 56%. Обращает на себя внимание отсутствие достоверных различий в уровне легочной гипертензии на разных стадиях ХБП, что соответствует полученным данным в нашем исследовании.

Механизмы развития легочной гипертензии при ХБП сложны и недостаточно изучены. Среди основных звеньев патогенеза обсуждаются: диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка, гиперволемия, уремия, эндотелиальная дисфункция. Показано, что при ХБП встречается развитие как систолической, так и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка, лежащих в основе возникновения сердечной недостаточности. В одном из исследований М. Yigla и соавт. было отмечено, что у пациентов, получающих лечение перитонеальным диализом, ГЛЖ и увеличение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) наряду с низким уровнем сывороточного альбумина и гиперволемией являются ранним предиктором развития легочной гипертензии [22].

По нашим данным, легочная гипертензия при ХБП выявлялась в среднем в 3,2 раза чаще при наличии ГЛЖ (27,3; 30; 23,1% и 8,3; 10; 5,0% соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах) и была выявлена достоверная положительная связь средней силы между ГЛЖ и развитием легочной гипертензии у пациентов как на ранних, так и на выраженных стадиях ХБП ( $n=80$ , коэффициент Спирмена = 0,3;  $p < 0,05$ ). Полученные данные подтверждает исследование А. Unal и соавт. [22], включающее 135 пациентов в возрасте  $47 \pm 13$  лет, получающих ЗПТ перитонеальным диализом. Согласно этому наблюдению, систолическое артериальное давление в легочной артерии, определенное при трансторакальном эхокардиографическом исследовании, коррелировало с ГЛЖ, ИММЛЖ, гиперволемией. При этом ИММЛЖ и гиперволемия были определены

как независимые факторы риска развития легочной гипертензии у пациентов с ХБП диализной стадии. Вышеобозначенные авторы показали, что встречаемость легочной гипертензии при гиперволемии была достоверно выше (27 и 3,6%). По-видимому, в нашем исследовании именно достижение в диализной группе нормоволемии объясняет снижение частоты легочной гипертензии в зависимости от ГЛЖ в диализной группе пациентов (23,1%) в сравнении с додиализными группами (27,3 и 30%). Однако достижение нормоволемии («сухого» веса) и по данным литературы, и в нашем исследовании не приводило к значимому уменьшению систолического давления в легочной артерии. По-видимому, постоянная перегрузка жидкостью непосредственно приводит к нарушению гемодинамики в малом круге кровообращения – от венозного полнокровия до отека легких, что само по себе является патофизиологическим механизмом поддержания легочной гипертензии у данной группы пациентов.

Согласно исследованию R. Agarwal и соавт. [5], включающему 228 пациентов, получающих лечение гемодиализом, самым сильным предиктором легочной гипертензии был диаметр левого предсердия. В нашем исследовании отмечена лишь тенденция к увеличению частоты развития легочной гипертензии при наличии дилатации левого предсердия ( $r=0,3$ ;  $0,05 < p < 0,1$ ), достоверной же связи между размером левого предсердия и легочной гипертензией не получено, что может быть обусловлено небольшим объемом выборки. Согласно данным E. Paoletti и соавт. [14], дилатация левого предсердия – важный предиктор смертности и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ХБП как на ранней, так и на терминальной стадии. Кроме того, показана тесная взаимосвязь между дилатацией левого предсердия и прогрессированием ХБП, что соответствует и полученным нами данным: при ХБП додиализной стадии дилатация левого предсердия выявлялась в 13-17%, в диализной (контрольной) группе – в 37,5%.

Также среди основных звеньев патогенеза обсуждается диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка. Согласно исследованию M. Abedini и соавт. [4], включающему 180 пациентов с ХБП диализной стадии, легочная гипертензия являлась частым осложнением терминальной стадии ХБП (выявлялась у 31,6% больных на гемодиализе) и была ассоциирована с диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка. По данным K. Ramasubbu и соавт. [16], легочная гипертензия выявлялась у половины пациентов, получающих ЗПТ, и могла быть вторичной по отношению к диастолической дисфункции миокарда левого желудочка и гиперволемии. К настоящему времени в доступной нам литературе отсутствуют данные о связи диастолической дисфункции миокарда лево-

го желудочка и легочной гипертензии у пациентов с ранними стадиями ХБП. В нашем исследовании частота развития диастолической дисфункции миокарда левого желудочка на ранних и терминальной стадиях ХБП достоверно не различалась (28,8 и 31,3%) и соответствовала данным литературы. Однако корреляции между диастолической дисфункцией и легочной гипертензией получено не было, возможно, из-за небольшого объема выборки.

Одним из факторов повреждения сосудов при ХБП является их кальцификация, в связи с чем следовало предполагать, что кальцификация легочных сосудов может способствовать развитию легочной гипертензии при ХБП. Однако у пациентов с IV-V стадией ХБП не было продемонстрировано достоверной корреляции между уровнем сывороточного кальция, фосфора, паратиреоидного гормона и развитием легочной гипертензии [6, 7]. В нашем исследовании также не было получено достоверной связи между уровнем сывороточного фосфора, паратиреоидного гормона и легочной гипертензии ни на ранней, ни на терминальной стадии ХБП. Однако, согласно данным литературы, лишь в отдельном наблюдении у пациентов с терминальной стадией ХБП, получавших лечение перитонеальным диализом, была показана положительная корреляция между систолическим давлением в легочной артерии, по данным эхокардиографии, и уровнем сывороточного кальция, фосфора и паратиреоидного гормона [12]. А в исследовании S. Pilz и соавт. [15] продемонстрировано снижение сердечно-сосудистой смертности у больных с хронической почечной недостаточностью диализной стадии при использовании аналогов витамина D, что указывает на прочную взаимосвязь между нарушениями костно-минерального обмена при ХБП и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Достоверных данных о развитии легочной гипертензии и нарушений костно-минерального обмена на ранних стадиях ХБП не получено.

В настоящее время нет исследований, в которых бы изучалось влияние на легочную гипертензию при ХБП таких распространенных факторов риска, как гиперхолестеринемия и курение. Согласно полученным нами данным, достоверной связи между гиперхолестеринемией, курением и развитием легочной гипертензии не получено ни на ранних, ни на терминальной стадиях ХБП.

Таким образом, существует связь между развитием легочной гипертензии и стадией ХБП, причем развитие легочной гипертензии отмечается с самых ранних стадий ХБП (при СКФ < 80 мл/мин), и по мере снижения СКФ частота встречаемости легочной гипертензии неуклонно возрастает. Формирование этого заболевания ассоциировано с развитием ГЛЖ, дилатацией левого предсердия, гиперволемией. В литера-



туре обсуждается связь между легочной гипертензией и диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка при терминальной стадии ХБП, что требует дальнейшего изучения у пациентов с ХБП додиализной стадии.

Исследование признаков поражения сердца, в том числе феномена легочной гипертензии, возникающих уже на ранних стадиях ХБП, позволит определить правильный терапевтический подход и снизить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у данной группы пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д.* Кардиоренальные синдромы (патогенетические, клинко-диагностические, прогностические и терапевтические аспекты) // Тер. арх. 2011. №12. С.5-11.
2. *Мухин Н.А., Моисеев В.С.* Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Вестн. РАМН. 2003. №11. С.50-55.
3. *Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г.* Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. 2005. №3. С.7-15.
4. *Abedini M. et al.* Pulmonary hypertension among patients on dialysis and kidney transplant recipients // Ren. Fail. 2013. V.35. P.560-565.
5. *Agarwal R.* Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant. 2012. V.27. P.3908-3914.
6. *Amin M., Fawzy A., Hamid M.A., Elhendy A.* Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure: role of parathyroid hormone and pulmonary artery calcifications // Chest. 2003. V.124. P.2093-2097.
7. *Fabbian F. et al.* Pulmonary hypertension in dialysis patients: a cross-sectional Italian study // Int. J. Nephrol. 2010. V.2011. P.283-475.
8. *Garg A.X., Clark W.F., Haynes R.B., House A.A.* Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I // Kidney Int. 2002. V.61. P.1486-1494.
9. *Go A.S. et al.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // N. Engl. J. Med. 2004. V.351. P.1296-1305.
10. *Hallan S.I., Stevens P.* Screening for chronic kidney disease: which strategy? // J. Nephrol. 2010. V.23. P.147-155.
11. *Havluclu Y. et al.* Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure // Respiration. 2007. V.74. P.503-510.
12. *Kumbar L. et al.* Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients // Adv. Perit. Dial. 2007. V.23. P.127-131.
13. *Middleton J.P., Pun P.H.* Hypertension, chronic kidney disease, and the development of cardiovascular risk: a joint primacy // Kidney Int. 2010. V.77. P.753-755.
14. *Paoletti E., Zoccali C.* A look at the upper heart chamber: the left atrium in chronic kidney disease // Nephrol. Dial. Transplant. 2013. V.28. P.2319-2328.
15. *Pilz S. et al.* Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies // Am. J. Kidney Dis. 2011. V.58. P.374-382.
16. *Ramasubbu K. et al.* A prospective echocardiographic evaluation of pulmonary hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States: prevalence and clinical significance // Int. J. Gen. Med. 2010. V.3. P.279-286.
17. *Ronco C. et al.* The cardiorenal syndrome // Blood Purif. 2009. V.27. P.114-126.
18. *Sarnak M.J. et al.* Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency // Clin. Nephrol. 2002. V.57. P.327-335.
19. *Schiffrin E.L., Lipman M., Mann J.F.E.* Chronic kidney disease. Effects on the cardiorenal system // Circulation. 2007. V.116. P.85-97.
20. *Segura J. et al.* Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients // J. Am. Soc. Nephrol. 2006. V.17. P.136-140.
21. *Thomas R., Kanso A., Sedor J.R.* Chronic kidney disease and its complications // Prim. Care. 2008. V.35. P.329-344.
22. *Unal A. et al.* Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients: prevalence and risk factors // Perit. Dial. Int. 2009. V.29. P.191-198.
23. *Yigla M. et al.* Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients // Kidney Int. 2009. V.75. P.969-975.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЫВОРОТОЧНОГО И МОЧЕВОГО ПОКАЗАТЕЛЕЙ БЕЛКА ТЕПЛООВОГО ШОКА-70 У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

*Н.В. Чеботарева, И.Н. Бобкова, Н.И. Непринцева, Л.В. Козловская*

*ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова*

Уровни белка теплового шока-70 в моче и антител к белку теплового шока-70 в сыворотке крови были оценены у 79 больных с различными вариантами течения хронического гломерулонефрита. Изученные показатели были выше у больных с активным течением этого заболевания – выраженным мочевым и нефротическим синдромами, особенно при сочетании с преходящим нарушением функции почек, что отражает степень повреждения и активации механизмов самозащиты почки. Снижение уровня антител к белку теплового шока-70 в сыворотке крови являлось неблагоприятным прогностическим фактором персистенции нефротического синдрома, несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию.

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, нефротический синдром, самозащита почки, белок теплового шока-70, антитела к белку теплового шока-70, экскреция белка теплового шока-70 с мочой.

### CLINICAL SIGNIFICANCE OF SERUM AND URINARY HEAT SHOCK PROTEIN 70 LEVEL ASSESSMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

*N.V. Chebotaryova, I.N. Bobkova, N.I. Neprintseva, L.V. Kozlovskaya*

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

The levels of urinary heat shock protein-70 and serum antibodies to the heat shock protein-70 were assessed in 79 patients with different course variants of the chronic glomerulonephritis. The indices studied were higher in patients with an active course of the disease (expressed urinary and nephritic syndromes, especially if associated with transient renal disturbances which reflected the degree of lesion and activation of the renal self-defence system. Decrease of the serum level of antibodies to the heat shock protein-70 was an unfavorable factor of the nephrotic syndrome persistence despite the immunosuppressive therapy.

**Key words:** chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome, kidney self-defense, heat shock protein 70, heat shock protein 70 antibody, heat shock protein 70 urinary excretion.

По современным представлениям, выраженность повреждения почечной ткани, особенности течения и исход хронического гломерулонефрита (ХГН) зависят от баланса локально воздействующих повреждающих факторов (воспалительных и профиброгенных цитокинов, метаболитов арахидоновой кислоты, кислородных радикалов, компонентов комплемента и т.д.) и противостоящих им механизмов самозащиты почки [10]. Несколько последних десятилетий интерес в области изучения защитных систем организма, в том числе локально-почечных, сосредоточен на белках теплового шока (БТШ) [4]. Роль БТШ в процессах нормальной жизнедеятельности клеток, как и их цитопротекторные свойства, во многом определяются тем, что они являются шаперонами – молекулярными соединениями, которые облегчают образование вторичной и третичной структур других белков, участвуют в про-

цессах репарации или элиминации токсических для клетки неправильно свернутых или денатурированных белков, что имеет важное значение в повышении резистентности тканей к повреждению.

В физиологических условиях в почке экспрессируются БТШ разных классов, различающиеся по молекулярной массе, в том числе БТШ-70 с массой 72 и 73 кДа. Показано изменение экспрессии БТШ-70 при опухолях почки, после трансплантации почки, при почечной ишемии [14, 19]. Подобные исследования у больных ХГН единичны [1], клиническое значение мочевых и сывороточных показателей БТШ-70 при этом заболевании не изучено. Вместе с тем использование данных биомаркеров имеет перспективы для неинвазивного мониторинга выраженности повреждения в почке и оценки риска прогрессирования ХГН.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Обследованы 79 больных различными формами ХГН: 33 женщины (42%) и 46 мужчин (58%), средний возраст 33,5 года (25; 48). Морфологически диагноз был подтвержден у 58 больных: у 20 выявлен мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МПГН), у 8 – мезангиокапиллярный (МКГН), у 12 – мембранозная нефропатия (МН), у 3 – минимальные изменения (МИ), у 7 – фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), у 8 – нефросклероз. Результаты исследования молекулярных медиаторов сравнивали в четырех группах больных, различающихся по степени активности ХГН и выраженности почечной недостаточности (ПН).

1-ю группу составили 15 пациентов с неактивным течением заболевания: у 8 – латентный ХГН, у 7 – полная ремиссия ХГН в результате иммуносупрессивной терапии. У больных этой группы выявлялась протеинурия менее 1 г/сут – 0,42 г/сут (0,36; 0,8); у 7 – изолированная, у 8 – в сочетании с умеренной эритроцитурией. Функция почек у 11 больных была сохранна, у 3 отмечалось стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – 70 мл/мин (46; 75) и повышение креатинина сыворотки крови – 1,56 мг/дл (1,45; 1,86). У двух пациентов наблюдалась умеренная артериальная гипертензия (АГ) – 150-160/90-100 мм рт. ст.

Во 2-ю группу были включены 35 больных активным ХГН с высокой протеинурией и сохранной функцией почек: 17 пациентов с выраженным мочевым синдромом (МС) (протеинурия субнефротического уровня до 3,5 г/сут, у 9 больных этой группы ХГН изначально протекал с выраженным МС, а у 8 МС был результатом неполной ремиссии нефротического синдрома (НС)) и 18 – с НС (у 5 – выраженным (анасарка, гипоальбуминемия около 20 г/л, протеинурия – 10,7 г/сут (7,8; 14,3)), у 13 – умеренным (протеинурия – 7,5 г/сут (5,6; 10,9)). У 21 больного протеинурия была изолированной, у 9 сочеталась с умеренной эритроцитурией (до 50 в поле зрения), у 5 – с выраженной (более 50 в поле зрения). Средний уровень сывороточного креатинина – 0,9 мг/дл (0,72; 1,05), СКФ (в пробе Реберга–Тареева) – 126 мл/мин (94; 168). У 5 пациентов, несмотря на прием антигипертензивных препаратов, выявлялась умеренная АГ (артериальное давление (АД) 160-170/100 мм рт. ст.), у 1 – высокая (АД до

180/120 мм рт. ст.).

В 3-ю группу вошли 14 больных с наиболее высокой активностью ХГН, у которых протеинурия сочеталась с преходящим нарушением функции почек. У 3 пациентов отмечался выраженный МС (протеинурия – 2 г/сут (1,45; 4,2), эритроцитурия – до 12 в поле зрения), у 4 – умеренный НС (протеинурия – 7,9 г/сут (6,3; 8,16)), у 7 – выраженный (анасарка, гипоальбуминемия – 19,9 г/л (18,3; 20,7), протеинурия – 12 г/сут (7,52; 18)). У всех больных выявлено транзиторное снижение функции почек (СКФ 60-30 мл/мин, креатинин – 1,52 мг/дл (1,35; 1,96)). У 5 пациентов этой группы НС сочетался с остонефритическим.

4-ю группу составили 15 пациентов с сохраняющейся протеинурией – 2,85 г/сут (1,74; 3,96) и стойкой более 9 месяцев ПН (СКФ – 43 мл/мин (26; 66), сывороточный креатинин – 2 мг/дл (1,59; 2,9)). У всех больных отмечалась АГ (повышение АД до 170/100 мм рт. ст.). В биоптатах почки пациентов этой группы выявлялся фиброз.

Выраженность воспалительной инфильтрации в ткани почки оценивали в баллах (0 – отсутствие инфильтратов при световой микроскопии почечного биоптата, 1 – наличие очаговых лимфомакрофагальных инфильтратов, 2 – наличие диффузных лимфомакрофагальных инфильтратов).

Уровень антител к БТШ-70 в сыворотке крови и БТШ-70 в моче исследовали методом непрямого иммуноферментного анализа (ELISA). Статистический анализ данных проводили с применением стандартных статистических методик с помощью программы STATISTICA 6.0. Для сравнения двух групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена. Для оценки прогностического значения сывороточного уровня антител к БТШ-70 применен метод Каплана–Майера, достоверность различий оценена по логранговому критерию.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Повышение уровня БТШ-70 в моче выявлялось у больных 3-й группы. Экскреция данных белков с мочой в этой группе была значимо выше, чем в остальных (табл. 1).

Таблица 1

**Уровень БТШ-70 в моче и антител к БТШ-70 в сыворотке крови у больных ХГН**

Группа	Число больных	БТШ-70 в моче, нг/мл	Антитела к БТШ-70, x106 нг/мл
1-я	15	1 (1; 1,06)	22,5 (16,3; 23,9)
2-я	35	1 (1; 1,017)	29,5 (19,8; 31,4)*
3-я	14	1,06 (1; 1,79)*	20,2 (19,3; 22,1)**
4-я	15	1 (1; 1,0015)	27,9 (14,7; 31,3)

\* $p < 0,05$  по сравнению с 1-й группой;

\*\* $p < 0,01$  по сравнению со 2-й и 4-й группами.

Показатели экскреции БТШ-70 с мочой не различались достоверно у больных с разными морфологическими формами ХГН. Нами была выявлена прямая достоверная корреляция между уровнем БТШ-70 в моче и выраженностью воспалительной инфильтрации ткани почки, оцененной в баллах ( $R_s=0,612$ ,  $p<0,05$ ), что, по-видимому, отражает усиление экспрессии защитного белка в различных структурах почки по мере нарастания иммунного воспаления и активности ХГН.

Уровень антител к БТШ-70 в сыворотке крови у больных активным ХГН в целом был выше, чем у паци-

ентов с неактивным течением заболевания (24 нг/мл (17,6; 31) и  $22,5 \times 10^6$  нг/мл (16,3; 23,9) соответственно,  $p<0,05$ ). Однако у пациентов с НС величина данного сывороточного показателя была несколько ниже –  $22,7 \times 10^6$  нг/мл (17,6; 31,4), чем при умеренном МС –  $28,2 \times 10^6$  нг/мл (18,9; 31,1). При наиболее тяжелом течении нефрита (сочетании НС с нарушением функции почек, в том числе с остроснефритическим синдромом) снижение уровня антител к БТШ-70 становилось статистически достоверным (табл. 2).

Таблица 2

**Уровень антител к БТШ-70 в сыворотке крови у больных с различной выраженностью НС и ПН**

Показатель	Умеренный НС с сохранной функцией почек (n=13)	Выраженный НС с сохранной функцией почек (n=5)	Выраженный НС с нарушением функции почек (n=5)
Общий белок, г/л	46,6 (43,2; 49,7)	37,9 (34,1; 37,7)	35 (33,6; 37)
Альбумин, г/л	28,1 (26,2; 30)	21,6 (19,9; 22)	19,9 (18,3; 20,7)
Протеинурия, г/сут	7,8 (5,6; 10)	10,7 (7,8; 14,3)	12 (11,2; 18)
Креатинин, мг/дл	0,7 (0,7; 0,9)	0,93 (0,72; 1,02)	1,41 (1,39; 1,57)*
СКФ, мл/мин	127 (100; 161)	90 (76; 164)	43 (42; 58)*
Антитела к БТШ-70, $\times 10^6$ нг/мл	23,5 (16,2; 31,5)	25,6 (18,7; 31,9)	20,3 (15,3; 24,3)*

\* $p<0,05$  по сравнению с НС с сохранной функцией почек.

Среди морфологических форм нефрита наиболее низкий уровень антител к БТШ-70 отмечался при мембранозной нефропатии (табл. 3). В нашем исследовании этот вариант нефрита был установлен у 8 пациентов с активным ХГН с выраженным НС и

высокой протеинурией от 6 до 10 г/сут. У 5 из 8 больных НС протекал с нарушением функции почек, что, по-видимому, и объясняло такие низкие показатели антител к БТШ-70 в сыворотке крови этих больных.

Таблица 3

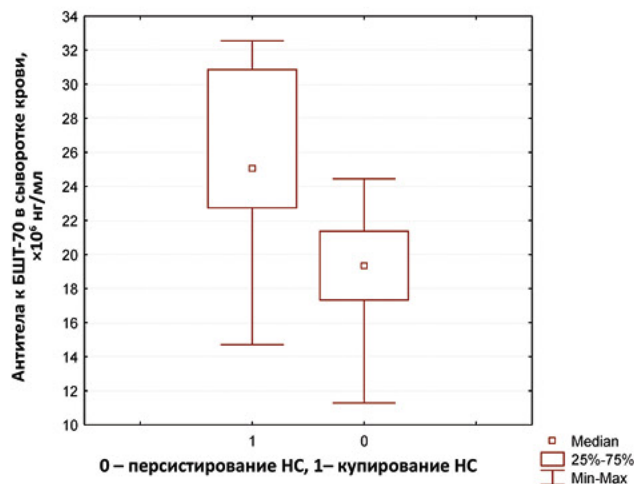
**Уровень БТШ-70 в моче и антител к БТШ-70 в сыворотке крови у больных с различными морфологическими формами ХГН**

Морфологический вариант ХГН	Число больных	БТШ-70 в моче, нг/мл	Антитела к БТШ-70 в сыворотке, $\times 10^6$ нг/мл
МИ	4	1,06 (1; 1,41)	24 (16,1; 25,8)
ФСГС	7	1 (0,9; 1,1)	24,5 (17,6; 31,3)
МППН	20	1 (0,8; 1,1)	24,3 (19,8; 29,6)
МКГН	8	1 (1,01; 1,05)	25,6 (18,5; 29,1)
МН	8	1,004 (1; 1,07)	15,9 (11,3; 20,5)*

\* $p<0,05$  по сравнению с остальными группами.

Для оценки прогностического значения уровня антител к БТШ-70 при ХГН мы проанализировали ответ на иммуносупрессивную терапию у 39 пациентов в зависимости от исходной величины этого показателя. Купирование НС и/или достижение ремиссии ХГН

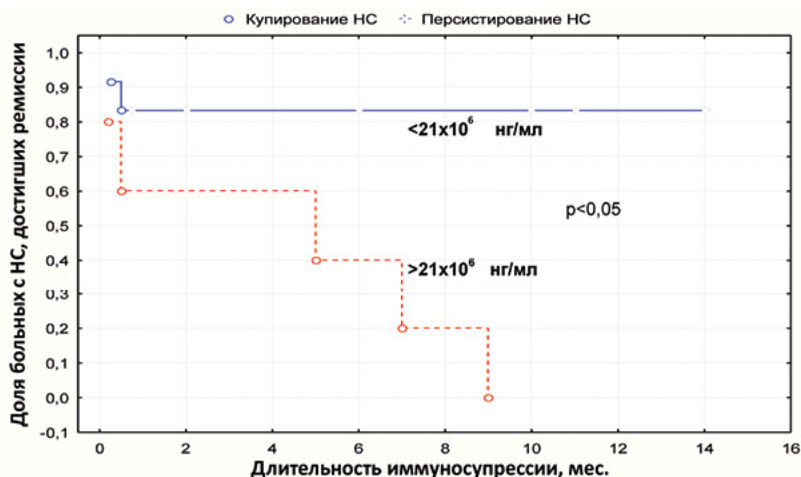
в течение ближайших месяцев иммуносупрессивной терапии наблюдалось у больных с более высоким исходным уровнем антител к БТШ-70 в сыворотке крови – выше 21 нг/мл (рис. 1).



**Рис. 1.** Ответ на иммуносупрессивную терапию у больных ХГН с НС в зависимости от исходного уровня антител к БТШ-70 в сыворотке крови (n=25)

У 8 из 10 пациентов (80%) с исходным уровнем антител в сыворотке крови выше 21 нг/мл ответ на иммуносупрессивную терапию был получен в течение 9 месяцев, у половины из них – в течение ближайших 5 месяцев (рис. 2). Напротив, у 9 из 15 больных (60%) с низкими титрами антител в сыворотке крови (ниже 21 нг/мл) НС персистировал, несмотря на упорное лечение различными иммуносупрессивными препаратами (введение стероидов и цитостатиков, в том числе в сверхвысоких дозах, применение циклоспорина А, микофенолата мофетила) в течение 12-14 месяцев.

В целом, повышение уровня антител к БТШ-70 у больных активным ХГН, по-видимому, отражает более интенсивную экспрессию защитного белка в ткани почки. Снижение уровня этих антител у больных с тяжелым прогрессирующим течением является прогностически неблагоприятным признаком, указывающим на возможность развития впоследствии торпидного течения НС.



**Рис. 2.** Частота достижения ремиссии ХГН с НС в группах больных с разным исходным уровнем антител к БТШ-70 в сыворотке крови (n=25)

Синтез БТШ в ответ на различные повреждающие факторы, в том числе воспалительные, является универсальным защитным механизмом клеток, предотвращающим их повреждение [20]. Повышение экспрессии БТШ внутри клетки обеспечивает стабилизацию и восстановление структуры поврежденных белковых молекул и поддерживает оптимальный баланс между синтезом и деградацией белков. Это приводит к повышению резистентности клеток к стрессу. БТШ-70 играют роль в формировании структуры вновь синтезированных белков, в восстановлении частично денатурированных протеинов и в деградации белков, не подлежащих восстановлению, то есть выполняют функцию шаперонов. Они могут взаимодействовать со структурами цитоскелета, участвовать в транспорте белков через мембраны в органеллы [4].

В семейство БТШ-70 входят два белка с разной молекулярной массой: 72 и 73 кДа. БТШ-73 – главный конституциональный белок этого семейства. У экспериментальных животных в норме он экспрессируется во всех зонах почечной ткани, у человека – преимущественно в клетках дистальных канальцев, в меньшей степени – проксимальных [8]. При экспериментальном нефрите (ПАН-нефрозе) экспрессия БТШ-73 повышается в мезангии, клетках петли Генле, дистальных канальцев, собирательных трубочек, что может быть обусловлено повышенной реабсорбцией белка и служить защитой от повреждающего действия протеинурии [11]. БТШ-72 – индуцибельный белок, экспрессирующийся и в нормальной почке вдоль кортикопапиллярных областей для адаптации клеток мозгового слоя к гипертоническому стрессу (высокой внеклеточной концентрации солей) [8]. Экспрессия этого белка в ткани почки резко возрастает при ишемической и токсической ПН, показано его участие в процессах клеточного восстановления после ишемии-реперфузии [5]. Иммуногистохимические исследования экспрессии БТШ-72 в ткани почки продемонстрировали выраженное накопление этого белка в эпителиоцитах дистальных канальцев, петли Генле и в подоцитах у больных ХГН (МИ, ФСГС, МН), волчаночным нефритом, а также при хроническом интерстициальном нефрите [19].

Мы выявили у пациентов с ХГН экскрецию с мочой общего БТШ-70, что, по-нашему мнению, отражает его локальную экспрессию в ткани почки. Было отмечено увеличение уровня данного белка в моче у больных с прогрессирующим течением нефрита, протекающим с НС и преходящим нарушением функции почек, в то время как у пациентов со стойкой ПН мы наблюдали уменьшение его уровня в моче до следовых количеств. Полученные результаты свидетельствуют об активации по мере нарастания воспаления в почке защитного механизма – локально-почечной экспрессии БТШ-70 как универсальной реакции, направленной на

ограничение воспаления и уменьшение степени повреждения клеток. В подтверждение данного предположения мы выявили достоверную корреляцию между уровнем БТШ-70 в моче и выраженностью воспалительной инфильтрации ткани почек, которая не зависела от морфологической формы ХГН.

Известно, что БТШ-70 помимо повышения содержания внутри клеток могут высвобождаться во внеклеточную среду или экспрессироваться на поверхности клеток с помощью системы МСН [3], и в этом случае их особая протективная роль заключается в контроле хронического иммунного воспаления. Впервые протективная роль БТШ при воспалительных заболеваниях была продемонстрирована при введении экспериментальным животным с аутоиммунным артритом БТШ-60, оказывавшим противовоспалительный эффект [17]. В дальнейшем было показано, что расположенные внутриклеточно БТШ при воспалении и повреждении клеток могут экспрессироваться на их поверхности или выделяться во внеклеточное пространство [15]. Эпитопы собственных БТШ, экспрессируемых в очаге воспаления, распознаются Т-клетками, что приводит к формированию регуляторных противовоспалительных клонов реактивных Т-клеток [2], а именно регуляторных клеток CD4+, CD25+ [6]. Противовоспалительный ИЛ-10 одним из первых выделяется регуляторными клетками в очаге воспаления, он является основным противовоспалительным цитокином, опосредующим многие иммунорегуляторные эффекты БТШ. В результате отмечается «переключение» фенотипа Th1 на Th2 с уменьшением секреции фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерферона- $\gamma$  и повышением уровня противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 [21] не только в Т-лимфоцитах, но также и в мононуклеарных клетках – моноцитах и дендритных клетках [7].

Таким образом, уменьшение экспрессии БТШ в очаге воспаления и БТШ-индуцированной продукции ИЛ-10 мононуклеарными клетками может снижать резистентность к хроническим воспалительным заболеваниям [16], а повышение экспрессии этих белков в ответ на повреждение, наоборот, способствует эффективной иммунорегуляции [13]. Активация экспрессии БТШ клетками почек установлена у больных с различными морфологическими формами ХГН (МИ, ФСГС, МН), а также при остром интерстициальном нефрите в очагах инфильтрации [19]. Напротив, при прогрессирующем хроническом воспалении с развитием фиброза значительного повышения экспрессии БТШ клетками ткани почек не отмечено. В исследовании L. Marzec и соавт. было выявлено снижение степени экспрессии БТШ-72 на поверхности моноцитов периферической крови у пациентов с хроническими заболеваниями почек по сравнению с контролем. При этом выраженное уменьшение моноцитарной экспрессии данных белков отмечалось у больных с тер-

минальной хронической почечной недостаточностью, что сочеталось с развитием системного воспаления [12]. Можно предполагать, что адекватная воспалению экспрессия БТШ на поверхности клеток имеет важное значение для самозащиты почек, особенно с учетом того, что эти белки оказывают протективный эффект при различных хронических воспалительных заболеваниях [18].

В настоящее время рядом исследований продемонстрировано увеличение уровня антител к БТШ, в том числе к БТШ-70, при иммунных и аутоиммунных заболеваниях (системной красной волчанке, ревматоидном артрите, васкулитах и др.). Обсуждается значение этого показателя в оценке активности заболеваний, в некоторых случаях повышение уровня антител к БТШ являлось предиктором неблагоприятного исхода [22]. Их патогенетическое значение и прогностическая роль при иммунной патологии до конца не изучены.

Некоторые исследования уровня антител к БТШ-70 в сыворотке крови больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями продемонстрировали более определенные результаты. Так, X. Zhanq и соавт. показали, что высокое содержание БТШ-70 в сочетании с низким титром антител к этим белкам в сыворотке крови отражает высокий риск прогрессирования атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений в популяции [23]. Согласно данным E. Dulin и соавт., снижение уровня циркулирующих антител к этим белкам имеет неблагоприятное прогностическое значение для развития осложнений ишемической болезни сердца, так как может отражать активный процесс потребления антител в процессе формирования комплексов «антиген-антитело» (БТШ-70-АГ/БТШ-70-АТ) [9].

Ранее Н.А. Мухин и соавт. исследовали уровень антител к БТШ-70 в сыворотке крови у больных ХГН и амилоидозом и показали их увеличение при развитии НС [1]. По нашим данным, уровень антител к БТШ-70 в сыворотке крови и экскреция данных белков с мочой также были в целом повышены у пациентов с активными формами ХГН. Однако у больных с прогрессирующим течением нефрита нами отмечено снижение титра антител к БТШ-70. Кроме того, у пациентов с исходно более низкими титрами антител к этим белкам в сыворотке крови НС характеризовался в дальнейшем тяжелым торпидным течением, несмотря на адекватную иммуносупрессивную терапию.

Таким образом, у больных активным ХГН в ответ на повреждение отмечается активация синтеза защитного БТШ-70, что сопровождается повышением его экскреции с мочой и увеличением выработки антител к этому белку. Однако при наиболее тяжелом течении с выраженным НС и нарушением функции почек при высокой экскреции БТШ-70 с мочой уровень БТШ-70-антител в сыворотке крови снижается. Мы полагаем, что такой спектр мочевых и сывороточных показате-

лей БТШ-70 у больных ХГН отражает выраженность воспалительных изменений в почке и недостаточность защитных механизмов и может рассматриваться как предиктор неблагоприятного прогноза данного заболевания (торпидное течение, плохой ответ на терапию). Необходимы дальнейшее изучение механизмов самозащиты почки и разработка диагностических тестов, информативно и комплексно отражающих изменения в этой системе, что очень важно с клинических позиций для оценки прогноза ХГН и выбора тактики лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин Н.А., Ляшко В.Н., Маргулис Б.А. и др. Амилоидоз и антитела к белкам теплового шока // Тер. арх. 1992. №64. С.79-82.
2. Anderton S.M., van der Zee R., Prakken B. et al. Activation of T cells recognizing self 60-kDa heat shock protein can protect against experimental arthritis // J. Exp. Med. 1995. V.181. P.943-952.
3. Basu S., Binder R., Suto R. et al. Necrotic, but not apoptotic cell death releases heat shock proteins, with deliver a partial maturation signal to dendritic cells and activate the NFkB pathway // Int. Immunol. 2000. V.12. P.1539-1546.
4. Beck F.-X., Neuhofer W., Muller E. Molecular chaperones in the kidney: distribution, putative roles and regulation // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2000. V.279. P.203-215.
5. Cowley B.D., Gudapaty S. Temporal alterations in regional gene expression after nephrotoxic renal injury // J. Lab. Clin. Med. 1995. V.125. P.187-199.
6. de Kleer I.M., Wedderburn L.R., Taams L.S. et al. CD4+CD25 bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis // J. Immunol. 2004. V.172. P.6435-6443.
7. Detanico T., Rodrigues L., Sabritto A.C. et al. Mycobacterial heat shock protein 70 induces interleukin-10 production: immunomodulation of synovial cell cytokine profile and dendritic cell maturation // Clin. Exp. Immunol. 2004. V.135. P.336-342.
8. Dinda A.K., Mathur M., Guleria S. et al. Heat shock protein (HSP) expression and proliferation of tubular cells in end stage renal disease with and without haemodialysis // Nephrol. Dial. Transplant. 1998. V.13. P.99-105.
9. Dulin E., Barreno P.G., Guisasola M.C. Extracellular heat shock protein 70 (HSPA1A) and classical vascular risk factors in a general population // Cell Stress Chaperones. 2010. V.15. P.929-937.
10. Kitamura M., Fine L.G. The concept of glomerular self-defense // Kidney Int. 1999. V.55. P.1639-1671.

11. Komatsuda A., Wakui H., Imai H. et al. Renal localization of the constitutive 73-kDa heat shock protein in normal and PAN rats // *Kidney Int.* 1992. V.41. P.1204-1212.
12. Marzec L., Zdrojewski Z., Liberek T. et al. Expression of Hsp 72 protein in chronic kidney disease patients // *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2009. V.43, No.5. P.400-408.
13. Miyata M., Sato H., Sato Y. et al. Significance of endogenous heat shock protein in adjuvant arthritis // *J. Rheumatol.* 1999. V.26. P.2210-2214.
14. Mueller T., Bidmon B., Pichler P. et al. Urinary heat shock protein-72 excretion in clinical and experimental renal ischemia // *Pediatr. Nephrol.* 2003. V.18. P.97-99.
15. Multhoff G., Hightower L.E. Cell surface expression of heat shock proteins and the immune response // *Cell Stress Chaperones.* 1996. V.1. P.167-176.
16. Rao D.V., Watson K., Jones G.L. Age-related attenuation in the expression of the major heat shock proteins in human peripheral lymphocytes // *Mech. Ageing Dev.* 1999. V.107. P.105-118.
17. van Eden W., Tholet J.E.R., van der Zee R. et al. Cloning of the mycobacterial epitope recognized by T lymphocyte in adjuvant arthritis // *Nature.* 1988. V.331. P.171-173.
18. van Eden W., van der Zee R., Prakken B. Heat shock proteins induce T cell regulation of chronic inflammation // *Nature.* 2005. V.5. P.318-330.
19. Venkateshan V.S., Marquet E. Heat shock protein 72/73 in normal and diseased kidneys // *Nephron.* 1996. V.73. P.442-449.
20. Welch W.J. Mammalian stress response: Cell physiology, structure/function of stress proteins, and implication for medicine and disease // *Physiol. Rev.* 1992. V.72. P.1063-1081.
21. Wendling U., Paul L., van der Zee R. et al. A conserved mycobacterial heat shock protein (hsp) 70 sequence prevents adjuvant arthritis upon nasal administration and induced IL-10-producing T cells that cross-react with the mammalian self-hsp70 homologue // *J. Immunol.* 2000. V.164. P.2711-2717.
22. Wu T., Tanguay R.M. Antibodies against heat shock proteins in environmental stresses and diseases: friend or foe? // *Cell Stress Chaperones.* 2006. V.11, No.1. P.1-12.
23. Zhang X., Xu Z., Zhou L. et al. Plasma levels of Hsp 70 and anti-Hsp70 antibody predict risk of coronary syndrome // *Cell Stress Chaperones.* 2010. V.15. P.675-686.



## РИГИДНОСТЬ ОБЩИХ СОННЫХ И БЕДРЕННЫХ АРТЕРИЙ НА ДОДИАЛИЗНОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

*Т.Е. Руденко, И.М. Кутырина, М.Ю. Швецов, С.О. Андросова*

*ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова*

Оценивали факторы риска развития жесткости общих сонных и бедренных артерий у больных на додиализной стадии хронической болезни почек недиабетической этиологии. Показано, что на ремоделирование сосудов оказывали влияние традиционные факторы риска (возраст, артериальная гипертония, курение). Также отмечена тенденция к наличию зависимости между почечными факторами риска (гиперкреатинемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена) и ригидностью общих сонных артерий.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, жесткость артерий, факторы риска.

### COMMON CAROTID AND FEMORAL ARTERIAL STIFFNESS IN PREDIALYSIS CHRONIC KIDNEY DISEASE

*T.E. Rudenko, I.M. Kutyrina, M.Yu. Shvetsov, S.O. Androsova*

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Development of risk factors of the common carotid and femoral arteries stiffness was assessed in patients with pre-dialysis chronic renal disease of non-diabetic etiology. It was shown that vascular remodeling was affected by the conventional risk factors such as patients' age, hypertension, and smoking. A trend to existence of dependence between renal risk factors (hypercreatinemia and disturbances of phosphor-calcium metabolism) and rigidity of the common carotid arteries is also noted.

**Key words:** chronic renal disease, arterial rigidity, risk factors.

Наличие почечной дисфункции тесно сопряжено с развитием сердечно-сосудистых осложнений, что нашло отражение в концепции кардиоренального синдрома [1, 21]. Традиционно исследователи больше внимания уделяли поражению сердца при хронической болезни почек (ХБП). Накопленные данные позволяют считать, что структурно-функциональные изменения сосудов являются не менее важным компонентом кардиоренального взаимодействия. Ремоделирование сосудистой стенки в настоящее время идентифицируют как нетрадиционный фактор повышенной сердечно-сосудистой нагрузки при ХБП [19, 22].

Отмечается гетерогенность структуры и функции сосудистой системы: центральные артерии (эластического типа) выполняют преимущественно емкостную функцию, а периферические (мышечного типа) – проводящую. На показатели сосудистой жесткости влияют родственные гемодинамические переменные. Так, скорость пульсовой волны (СПВ) зависит от толщины стенок и эластичности центральной части аорты и илеофemorальных артерий и считается «золотым стандартом» определения жесткости сосудистой стенки центральных артерий. На дальнейшую амплитуду

пульсовой волны и центральное пульсовое давление влияют диаметр и эластичность проксимальных отделов аорты, а также состояние сердечной функции; на среднее артериальное давление (АД), индекс аугментации и давления – резистентность периферических артерий и импеданс между аортой и артериями мышечного типа [4, 5, 15].

У больных, находящихся на диализе или имеющих выраженную почечную недостаточность, жесткость сосудов проявляется сильнее по сравнению с общей популяцией [15, 22, 23]. В то же время внутри самой популяции больных ХБП имеются противоречивые данные о параллельном прогрессировании сосудистых изменений со степенью утраты почечных функций. В нашем исследовании мы оценивали растяжимость и жесткость магистральных артерий шеи и нижних конечностей у больных с додиализной стадией ХБП.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Комплексное клинико-инструментальное обследование было проведено 38 больным (16 мужчинам (42%) и 22 женщинам (58%)) с нарушением функции

почек недиабетической этиологии. Пациенты наблюдались в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Причинами развития ХБП явились: у 28 пациентов – хронический гломерулонефрит, у 5 – хронический интерстициальный нефрит, у 3 – хронический пиелонефрит и у 2 – поликистоз почек.

Артериальная гипертензия (АГ) отмечалась у 35 больных (92%). Для коррекции АД 60,5% пациентов получали блокаторы кальциевых каналов, 39% – β-блокаторы, 36,8% – ингибиторы ангиотензинпрев-

ращающего фермента, 10,8% – α-адреноблокаторы центрального действия, 18% – петлевые диуретики. 13 больным (34%) назначались гиполипидемические препараты (статины) и 3 (8%) – препараты кальция с активной формой витамина D3.

Избыточный вес отмечен у 24 человек (63%), анемия (гемоглобин <120 г/л) – у 15 (39%). Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям выявлена у 23 пациентов (61%), курение на момент обследования и/или в анамнезе – у 16 (42%). Общая характеристика больных приведена в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика больных (n=38)

Показатели	Число больных	Параметры	
		среднее значение	95% доверительный интервал
Возраст, лет	38	48,84	44,54-53,15
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	36	26,79	25,01-28,57
АД систолическое, мм рт. ст.	37	135,27	130,06-140,48
АД диастолическое, мм рт. ст.	37	81,76	78,56-84,95
АД пульсовое, мм рт. ст.	37	53,51	49,41-57,61
Длительность АГ, лет	32	11,4	8,2-14,7
Длительность ХБП, лет	33	3,0	2,1-3,9
Гемоглобин, г/л	38	121,46	110,20-132,72
СОЭ*, мм/ч	38	21,21	16,67-25,75
СПУ**, г/сут	38	0,99	0,53-1,44
Альбумин, г/дл	38	4,08	3,90-4,26
Креатинин, мг/дл	38	2,67	2,08-3,27
СКФ по Кокрофту, мл/мин	38	40,91	34,43-47,39
Фосфор, мг/дл	35	4,46	4,04-4,88
Кальций, мг/дл	37	9,25	8,77-9,72
СахР, мг <sup>2</sup> /дл <sup>2</sup>	34	40,66	36,50-44,82
Мочевая кислота, мг/дл	37	7,86	7,23-8,49
Триглицериды, мг/дл	37	204,27	160,43-248,11
ОХС***, мг/дл	37	246,94	222,56-271,33

\*СОЭ – скорость оседания эритроцитов;

\*\*СПУ – суточная протеинурия;

\*\*\*ОХС – общий холестерин.

Всем больным проводили ультразвуковую доплерографию общих сонных (ОСА) и бедренных (ОБА) артерий по общепринятой методике (аппарат LOGIQ 400 сI, датчик 7,5 мГц). Визуализировали ОСА и ОБА, область бифуркации с обеих сторон, внутреннюю и наружную сонные артерии на всем доступном ульт-

развуковой визуализации протяжении, глубокую и поверхностную бедренные артерии в проксимальной трети. Оценивали диаметр, проходимость, геометрию сосуда, состояние, жесткость и растяжимость сосудистой стенки (толщину комплекса интима-медиа (ТИМ)). С этой целью рассчитывали:

– коэффициент диаметрального расширения сосуда (DC) под действием растягивающего пульсового давления:

$$DC = 2 \times ((Ds - Dd) / Dd) / \Delta P, \text{ в } 10^{-3} \times \text{кПа}^{-1};$$

– показатель увеличения площади поперечного сечения (CC) под действием растягивающего пульсового давления:

$$CC = \pi \times Dd \times (Ds - Dd) / \Delta P, \text{ в } 10^{-7} \text{ м}^2 / \text{кПа};$$

– модуль Юнга (E):

$$E = Dd^2 \times \Delta P / 2 \times h \times (Ds - Dd), 10^4 \text{ Па},$$

где Ds – диаметр артерии в систолу, мм;

Dd – диаметр артерии в диастолу, мм;

$\Delta P$  – пульсовое давление, мм рт. ст.;

$\pi$  – константа 3,14;

h – ТИМ.

#### Статистический анализ

Для описания протяженных показателей рассчитывали среднее значение по группе и 95% доверительный интервал, достоверность различий оценивали методом Манна–Уитни. При сравнении частотных показателей для оценки достоверности различий применяли критерий  $\chi^2$  по Пирсону. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ ; при  $0,05 \leq p < 0,1$  расценивали как наличие недостоверной тенденции.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Больным с ХБП III стадии проведено клинко-инструментальное обследование. Оценены структура (ТИМ), функция (растяжимость (DC и CC)) и жесткость (E) сосудистой стенки магистральных артерий шеи и нижних конечностей. Основные параметры изменений сосудистой стенки ОСА и ОБА представлены в табл. 2.

Таблица 2

Общая характеристика больных (n=38)

Показатель	Число больных	Параметры	
		среднее значение	95% доверительный интервал
Среднее ОСА ТИМ	38	1,17	1,08-1,27
Среднее ОБА ТИМ	38	1,14	1,07-1,21
DC ОСА, $10^{-6} \text{ м}^2 / \text{Н}$	37	28,1	20,7-35,5
CC ОСА, $10^{-7} \text{ м}^2 / \text{кПа}$	37	14,8	11,6-17,9
E ОСА, $10^4 \text{ Па}$	37	323,8	240,6-405,4
DC ОБА, $10^{-6} \text{ м}^2 / \text{Н}$	37	18,8	12,5-25,1
CC ОБА, $10^{-7} \text{ м}^2 / \text{кПа}$	37	8,6	5,7-11,4
E ОБА, $10^4 \text{ Па}$	37	429,7	283,0-576,3

Снижение растяжимости и повышение жесткости ОСА и ОБА было связано преимущественно с традиционными факторами риска. Отмечена тенденция к

наличию зависимости между гиперкреатинемией и жесткостью ОСА, не достигающая, однако, степени достоверности (табл. 3).

Таблица 3

Связь изменений податливости артерий с факторами риска (корреляционный анализ)

Показатели	ОСА		ОБА	
	растяжимость	жесткость	растяжимость	жесткость
АД систолическое	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$r = 0,39^{**}$
АД пульсовое	$r = -0,29^*$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$r = 0,37^{**}$
Креатинин	$p > 0,05$	$r = 0,31^*$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

\*  $0,05 \geq p < 0,1$ ;

\*\*  $p < 0,05$ .

Схожие результаты были получены в группе больных, разделенных в зависимости от возраста (табл. 4).

Традиционные факторы риска влияли преимущественно на податливость сонных артерий.

Таблица 4

**Показатели функциональных изменений сосудистой стенки сонных  
и бедренных артерий в зависимости от возраста больных**

Показатели		ОСА		ОБА	
		растяжимость	жесткость	растяжимость	жесткость
До 50 лет (n=17)	Возраст	r=-0,52**	p>0,05	r=-0,52**	p>0,05
	АД пульсовое	r=-0,58**	r=0,58**	p>0,05	p>0,05
	Курение	r=-0,63**	r=0,63**	p>0,05	p>0,05
После 50 лет (n=20)	Альбумин	p>0,05	p>0,05	r=-0,43*	p>0,05
	Креатинин	p>0,05	r=0,43*	p>0,05	p>0,05

\* 0,05≥p&lt;0,1;

\*\* p&lt;0,05.

Наличие почечной дисфункции также оказалось более значимым для сонных, чем для бедренных ар-

терий, и коррелировало как с традиционными, так и с почечными факторами риска (табл. 5).

Таблица 5

**Показатели функциональных изменений сосудистой стенки сонных  
и бедренных артерий в зависимости от степени нарушения почечных функций**

Показатели		ОСА		ОБА	
		растяжимость	жесткость	растяжимость	жесткость
СКФ>30 мл/мин (n=27)	АД систолическое	r=-0,44**	p>0,05	p>0,05	p>0,05
	АД пульсовое	r=-0,45**	p>0,05	p>0,05	p>0,05
	АД среднее	r=-0,38**	p>0,05	p>0,05	p>0,05
	Фосфор	r=-0,35*	p>0,05	p>0,05	p>0,05
	СахР	r=-0,39*	p>0,05	p>0,05	p>0,05
СКФ<30 мл/мин (n=9)	АД диастолическое	r=-0,62*	p>0,05	p>0,05	p>0,05
	Общий холестерин	r=-0,72**	p>0,05	p>0,05	p>0,05

\* 0,05≥p&lt;0,1;

\*\* p&lt;0,05.

В группе больных на додиализной стадии ХБП мы оценивали ремоделирование магистральных сосудов шеи и нижних конечностей. Усиление жесткости ОСА и ОБА было тесно связано с влиянием традиционных сердечно-сосудистых факторов риска: возрастом, АД, курением, гиперхолестеринемией. Также отмечались корреляции между «почечными» факторами риска (гиперкреатинемией, фосфорно-кальциевым обменом, альбумином), не достигающие, однако, степени достоверности, что, возможно, было связано с небольшим числом включенных в исследование больных. Обращает на себя внимание тот факт, что большинство из этих показателей были более значимыми для сонных, чем для бедренных артерий.

Влияние почечной дисфункции на эластические свойства сосудов изучали в ряде работ. У больных, находящихся на диализе или имеющих выраженную почечную недостаточность, жесткость сосудов была выражена сильнее по сравнению с общей популяцией [5, 15, 22]. В некоторых наблюдениях выявлено последовательное (ступенчатое) усиление жесткости сосудистой стенки при ХБП I-V стадии [27]. Схожие результаты получены в крупном поперечном исследовании

CRIC Study у 2564 больных ХБП (СКФ 40,7 мл/мин), продемонстрировавшем независимую ассоциацию между жесткостью аорты и стадиями ХБП [25]. В другой работе у больных на всех стадиях ХБП по сравнению со здоровыми лицами СПВ была достоверно выше, однако в преддиализной группе она была выше, чем у пациентов, получающих диализную терапию. При этом именно наличие почечной недостаточности оказывало неблагоприятное влияние на жесткость артерий [23].

При оценке СПВ в аорте как «золотого стандарта» определения жесткости артерий у больных на разных стадиях ХБП результаты не всегда совпадали. Так, у пациентов, особенно на начальных стадиях заболевания, имеются противоречивые результаты между снижением клиренса креатинина и растяжимостью артерий. В исследовании Framingham Heart Study оценивали сосудистую жесткость у больных с начальной и умеренной стадиями ХБП (средняя СКФ 51 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и альбуминурией. СПВ в аорте коррелировала с наличием альбуминурии, но не со снижением почечных функций [26]. Схожие результаты были получены у 1717 пожилых больных с ХБП III стадии

(средний возраст  $73 \pm 9$  лет; СКФ  $59-30$  мл/мин). Увеличение СПВ в аорте было ассоциировано с традиционными факторами риска, тогда как маркеры почечного поражения являлись слабыми ее детерминантами (микроальбуминурия) или были ассоциированы с СПВ только при моновариантном анализе (СКФ). Несмотря на то, что у больных со II-IV стадией ХБП жесткость аорты была выше по сравнению с больными с АГ или контрольной группой, по мере утраты почечных функций не отмечалось ускорения СПВ [18]. Также не во всех работах снижение СКФ являлось детерминантой жесткости сосудистой стенки аорты [6, 13].

Обобщая эти сведения, можно констатировать, что снижение эластических свойств сосудов наблюдается на выраженных стадиях почечной недостаточности, но на более ранних стадиях почечной дисфункции данные изменения переменны. Возможными причинами этого могут быть составы изучаемых популяций и особенно фактор возраста, поскольку данный показатель используют в формулах для расчета СКФ.

В небольшом числе работ оценивали эластичность сонных артерий у больных, имеющих почечную дисфункцию. Коэффициент растяжимости (DC) каротидных артерий был снижен у больных на додиализной стадии ХБП (клиренс креатинина  $10-70$  мл/мин) и получавших лечение гемодиализом, но не у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе. При проведении множественного регрессионного анализа была подтверждена связь растяжимости ОСА со степенью почечной недостаточности независимо от возраста и АД [12]. У молодых больных, с детства страдающих терминальной почечной недостаточностью, по сравнению со здоровыми обнаружено снижение податливости (DC) и повышение показателя жесткости (E) сонных артерий, причем последний был независимо связан с наличием уремии. АГ была ассоциирована с повышенным E и сниженным DC. Важно, что усиление сосудистой жесткости у этих больных имело место в отсутствие атеросклеротических изменений сосудистой стенки, по данным доплерографии сосудов [8]. У пациентов среднего возраста ( $58 \pm 15$  лет) с начальным и умеренным нарушением почечных функций (СКФ  $36 \pm 16$  мл/мин), больных АГ, и здоровых оценивали параметры аорты и сонных артерий. У больных ХБП отмечались большая жесткость аорты, расширение диаметра и усиление напряжения стенки ОСА по сравнению с пациентами из других групп. Показатели растяжимости каротидных артерий у больных ХБП были снижены по сравнению со здоровыми, но не отличались от таковых в группе с АГ. У всех обследуемых СКФ, рассчитанная по формуле MDRD, наряду с другими показателями (АД, возраст, пол) была независимо связана с жесткостью сосудов обоих регионов. У больных ХБП для достоверной оценки СКФ применяли не расчетные методы, а «золотой стан-

дарт» – радионуклидный метод: почечный клиренс Cr-EDTA. Было продемонстрировано самостоятельное независимое влияние сниженной СКФ на ригидность только сонных артерий (увеличение диаметра и модуля эластичности ОСА), тогда как для СПВ в аорте такой корреляции выявлено не было [6]. В нашей работе отмечалась тенденция между гиперкреатинемией и снижением растяжимости ОСА.

Заслуживают внимания работы, уточняющие влияние почечной недостаточности на ремоделирование различных отделов сосудистого русла. Так, в крупном исследовании Hoorn Study у 806 больных ХБП II-III стадии (средний возраст 68 лет) оценивали жесткость центральных (аорта) и периферических (сонных, плечевых и бедренных) артерий. Снижение СКФ и наличие альбуминурии независимо друг от друга были ассоциированы с большей сосудистой жесткостью. Оба эти показателя имели значение для ремоделирования периферических сосудов, тогда как для центральных артерий значимым являлось только наличие альбуминурии [9]. В другой работе у больных с сахарным диабетом 2-го типа оценивали состояние регионарной сосудистой жесткости в 4 сегментах (сонных, плечевых и бедренных, а также в аорте) на различных стадиях ХБП [10]. По мере нарастания стадии ХБП жесткость сосудов усиливалась во всех регионах, будучи максимально выраженной в аорте и сонных артериях. Однако при проведении множественного регрессионного анализа СКФ была независимо ассоциирована с СПВ только в аорте [10]. Схожие результаты получили G. London и соавт. у больных, получающих лечение гемодиализом, констатируя большую ригидность центральных артерий (аорта) по сравнению с периферическими (бедренные и плечевые) [16]. В другой работе у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получавших лечение гемодиализом в течение 6 лет при адекватном контроле АД, получены противоположные результаты: выявлена большая жесткость в бедренных сосудах по сравнению с сонными артериями [17]. Эти факты позволяют предположить различные механизмы прогрессирования повреждения в разных сосудистых регионах при поражении почек.

В эксперименте и у больных с нарушением функции почек ремоделирование артерий проявляется расширением их диаметра и увеличением комплекса интима-медиа без изменения соотношения «стенка/просвет сосуда» по сравнению с контрольной группой. Это повышает напряжение растяжения и приводит к неадекватной гипертрофии сосудистой стенки с изменением ее внутренних свойств, проявляющихся повышением модуля эластичности. Дезорганизация выражается в фиброэластическом утолщении интимы, кальцификации эластической пластины, снижении содержания эластических волокон, апоптозе и

снижении числа гладкомышечных сосудистых клеток [5, 15]. Обсуждаются различные детерминанты повышения сосудистой жесткости при снижении почечных функций, связанные как с общепопуляционными факторами риска, так и с самой уреемией. Наши результаты подтверждают тот факт, что на ранних стадиях почечной дисфункции в повреждении сердечно-сосудистой системы доминирующая роль отводится традиционным факторам риска, тогда как по мере прогрессирования ХБП лидирующими становятся факторы, ассоциированные с уреемией.

В нашей работе при исследовании почечных факторов риска отмечалась тенденция к наличию зависимости между снижением податливости сонных артерий и нарушениями фосфорно-кальциевого обмена. По данным других авторов, у пациентов с терминальной стадией ХБП обнаружена связь между СПВ в аорте, повышением уровня паратиреоидного гормона и фосфорно-кальциевым производением, фактором роста фибробластов-23 и низким уровнем ингибитора кальцификации – фетуина А [2, 16, 20, 24]. Жесткость аорты, ОСА и ОБА напрямую связана с наличием и протяженностью кальцификации сосудов у больных, получающих лечение гемодиализом [14].

Отмечается роль воспаления в усилении жесткости сосудов, в том числе и при уремии [11]. Косвенно наши результаты подтверждают это предположение, о чем свидетельствует наличие обратной ассоциации между общим холестерином и альбумином с ригидностью сосудов.

Усиление жесткости сосудистой стенки аорты – доказанный неблагоприятный прогностический фактор. В то же время у больных, получавших лечение гемодиализом, модуль эластичности каротидных артерий был значимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности [3]. При проспективной оценке ремоделирования артерий у больных со II-V стадией ХБП жесткость аорты оставалась стабильной в течение трехлетнего периода наблюдения, тогда как ригидность сонных артерий усиливалась, причем повышение напряжения растяжения каротидных артерий и пульсовое АД были ассоциированы с большим риском развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности [7].

Необходимы дальнейшие исследования, оценивающие связь почечной дисфункции при всех стадиях ХБП с функциональными изменениями сосудистой стенки, в том числе в различных отделах сосудистого русла.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Вестн. РАМН. 2003. №11. С.50-55.
2. Barenbrock M., Hausberg M., Kosch M. et al. Effect of hyperparathyroidism on arterial distensibility in renal transplant recipients // *Kidney Int.* 1998. V.54. P.210-215.
3. Blacher J., Pannier B., Guerin A. et al. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease // *Hypertension.* 1998. V.32. P.570-574.
4. Boutouyrie P., Fliser D., Goldsmith D. et al. Assessment of arterial stiffness for clinical and epidemiological studies: methodological considerations for validation and entry into the European Renal and Cardiovascular Medicine registry // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. V.29, No.2. P.232-239.
5. Briet M., Boutouyrie P., Laurent S., London G.M. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD // *Kidney Int.* 2012. V.82. P.388-400.
6. Briet M., Bozec E., Laurent S. et al. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2006. V.69. P.350-357.
7. Briet M., Collin C., Karras A. Arterial remodeling associates with CKD progression // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. V.22. P.967-974.
8. Groothoff J.W., Gruppen M.P., Offringa M. et al. Increased arterial stiffness in young adults with end-stage renal disease since childhood // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. V.13. P.2953-2961.
9. Hermans M., Henry R., Dekker J.M. Estimated Glomerular Filtration Rate and Urinary Albumin Excretion Are Independently Associated with Greater Arterial Stiffness: The Hoorn Study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. V.18. P.1942-1952.
10. Kimoto E., Shoji T., Shinohara K. et al. Regional Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. V.17. P.2245-2252.
11. Kocyigit I., Kaya M., Orscelik O. et al. Early arterial stiffness and inflammatory bio-markers in normotensive polycystic kidney disease patients // *Am. J. Nephrol.* 2012. V.36. P.11-18.
12. Konings C., Dammers R., Rensma P.L. et al. Arterial wall properties in patients with renal failure // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. V.39, No.6. P.1206-1212.
13. Lilitkarntakul P., Dhaun N., Melvi V. et al. Blood pressure and not uraemia is the major determinant of arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease and minimal co-morbidity // *Atherosclerosis.* 2011. V.216, No.1. P.217-225.
14. London G.M., Guerin A.P., Marchais S.J., Metivier F. Arterial stiffness and vascular calcification in end-stage renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. V.15. P.1014-1021.

15. *London G.M., Marchais S.J., Guerin A.P.* et al. Arterial structure and function in end-stage renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. V.17. P.1713-1724.
16. *London G.M., Marchais S.J., Safar M.E.* et al. Aortic and large artery compliance in end stage renal disease // *Kidney Int.* 1990. V.37. P.137-142.
17. *Luik A.J., Spek J.J., Charra B.* et al. Arterial compliance in patients on long-treatment-time dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997. V.12. P.2629-2632.
18. *McIntyre N.J., Fluck R.J., McIntyre C.W.* et al. Determinants of arterial stiffness in chronic kidney disease stage 3 // *PLoS ONE.* 2013. V.8, No.1. e55444.
19. *Mitchell G.F.* Increased aortic stiffness: an unfavorable cardiorenal connection // *Hypertension.* 2004. V.43. P.151-153.
20. *Nemcsik J., Kiss I., Tisler A.* Arterial stiffness, vascular calcification and bone metabolism in chronic kidney disease // *World J. Nephrol.* 2012. V.6, No.1. P.25-34.
21. *Ronco C., Haapio M., House A.* et al. Cardiorenal syndrome // *JACC.* 2008. V.52, No.19. P.1527-1539.
22. *Safar M.E., London G.M., Plante G.E.* Arterial stiffness and kidney function // *Hypertension.* 2004. V.43. P.163-168.
23. *Shinohara K., Shoji T., Tsujimoto Y.* et al. Arterial stiffness in predialysis patients with uremia // *Kidney Int.* 2004. V.65. P.936-943.
24. *Shroff R., Shah V., Hiorns M.* et al. The circulating calcification inhibitors, fetuin-A and osteoprotegerin, but not Matrix Gla protein, are associated with vascular stiffness and calcification in children on dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. V.23, No.10. P.3263-3271.
25. *Townsend R.R., Wimmer N.J., Chirinos J.A.* et al. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study // *Am. J. Hypertens.* 2010. V.23, No.3. P.282-289.
26. *Upadhyay A., Hwang S.-J., Mitchell G.F.* et al. Arterial stiffness in mild-to-moderate CKD // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. V.20. P.2044-2053.
27. *Wang M.C., Tsai W.C., Chen J.Y., Huang J.J.* Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2005. V.45. P.494-501.

## АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА Val762Ala ГЕНА ADPRT1 С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

*Е.С. Камышова<sup>1</sup>, М.Ю. Швецов<sup>1</sup>, А.Е. Шестаков<sup>2</sup>, И.М. Кутырина<sup>1</sup>, В.В. Носиков<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup>Клинико-диагностическая лаборатория «ФимедЛаб», Москва

<sup>3</sup>ГНЦ РФ «ГосНИИгенетика», Москва

При изучении полиморфного маркера Val762Ala гена ADPRT1, кодирующего поли(АДФ-рибоза)полимеразу-1, обнаружена ассоциация этого маркера с возникновением, течением и прогрессированием хронического гломерулонефрита. У носителей аллеля Val и генотипа Val/Val риск возникновения хронического гломерулонефрита повышен, а у носителей аллеля Ala и генотипа Ala/Ala – понижен.

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, ген ADPRT1, полиморфный маркер Val762Ala, генетическая предрасположенность.

### POLYMORPHISM OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS ASSOCIATION WITH ADPRT1 GENE Val762Ala

*E.S. Kamysheva<sup>1</sup>, M.Yu. Shvetsov<sup>1</sup>, A.E. Shestakov<sup>2</sup>, I.M. Kutyryna<sup>1</sup>, V.V. Nosikov<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup>Clinicodiagnostic Laboratory FimedLab, Moscow

<sup>3</sup>State Research Institute of Genetics and Selection of Industrial Microorganisms GNIIGENETIKA, Moscow

Association of polymorphic ADPRT1 gene Val762Ala marker, encoding poly(ADP-ribose)polymerase-1, with the development, course and progress of chronic glomerulonephritis was revealed during investigation. The risk of the chronic glomerulonephritis development is higher in patients-carriers of Val-allele and Val/Val-genotype and lower in those with Ala-allele and Ala/Ala-genotype.

**Key words:** chronic glomerulonephritis, ADPRT1, Val762Ala polymorphism, genetic susceptibility.

Хронический гломерулонефрит (ХГН) занимает особое место в структуре хронических болезней почек как одна из основных причин терминальной почечной недостаточности и связанных с ней инвалидизации и смертности. Это многофакторное полигенное заболевание, возникновение и прогрессирование которого определяются рядом иммунных (обусловленных реакциями гуморального и/или клеточного иммунитета, медиаторами тканевого повреждения и т.д.) и неиммунных (в том числе связанных с гемодинамическими, коагулогическими и обменными нарушениями, дисфункцией эндотелия и др.) механизмов. Разнообразие его клинических проявлений, существенные различия в скорости снижения функции почек при одинаковой выраженности факторов риска позволяют обсуждать значение генетических факторов в формировании предрасположенности к ХГН и определении особенностей его течения.

В настоящее время для выявления генетических факторов, определяющих развитие полигенных заболеваний, широко используют метод поиска генов-кан-

дидатов, продукты которых вовлечены в различные звенья патогенеза того или иного патологического процесса. Так, уже установлена ассоциация полиморфных маркеров генов компонентов вазоактивных гормональных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой и оксида азота) с особенностями клинической картины и прогрессированием ХГН [10, 13, 14, 21], продемонстрировано значение носительства «профиброгенных» аллелей генов системы гемостаза в развитии нефропатии [1].

Особое внимание исследователей привлекает изучение ассоциаций полиморфных маркеров генов, продукты которых участвуют в регуляции процессов пролиферации и гибели клеток, в том числе в результате оксидативного стресса. Острый воспалительный ответ на образование иммунных комплексов в клубочках приводит к продукции лейкоцитами и клетками почечной паренхимы медиаторов воспаления, которые являются мощными стимулами для образования активных форм кислорода [7, 8]. Активные формы кислорода, в свою очередь, индуцируют обширное



повреждение ДНК, которое активирует ферменты, участвующие в её репарации, одним из которых является поли(АДФ-рибоза)полимераза (ПАРП) – фермент, катализирующий процесс полиАДФ-рибозилирования связанных с ДНК белков [2, 5].

В физиологических условиях ПАРП способствует выживанию клеток, обеспечивая сохранность передаваемой делящимися клетками генетической информации, поскольку играет важную роль в процессах репликации [4], транскрипции [14] и репарации [5]. В патологических условиях гиперактивация ПАРП может приводить к существенному снижению содержания внутриклеточного НАД+ и АТФ, замедлению скорости гликолиза и митохондриального дыхания и, как следствие, – к дисфункции и некротической гибели клетки. Результаты ряда работ свидетельствуют о том, что повышение активности ПАРП является важным механизмом тканевого повреждения при целом ряде состояний, связанных с оксидативным стрессом, включая поражение миокарда при реперфузии [24], трансплантации сердца [20], сердечной недостаточности [16] и др., а также играет патогенетическую роль в развитии диабетической нефропатии, нейропатии и ретинопатии [11, 15, 19].

Поскольку за синтез до 90% поли(АДФ)рибозы в клетке отвечает ПАРП-1 (одна из нескольких изоформ фермента) [3], наиболее перспективным представляется изучение ассоциации с ХГН гена ADPRT1, кодирующего фермент данного типа. Ген ADPRT1 локализован на хромосоме 1q41-1q42. В нем и его фланкирующих областях обнаружен ряд полиморфных участков, в том числе однонуклеотидный полиморфизм Т/С, которому соответствует аминокислотный полиморфизм Val/Ala в положении 762 полипептидной цепи.

Нами изучены ассоциации полиморфного маркера Val762Ala гена ADPRT1 с возникновением, течением и прогрессированием ХГН.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включили 70 больных ХГН (мужчин и женщин – по 35), чей возраст на момент первого обследования в клинике составил от 15 до 69 лет. Клинические особенности ХГН оценивали на основании данных анамнеза и по архивному материалу клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева (Университетская клиническая больница №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова).

Активность ХГН анализировали на разных стадиях заболевания (в дебюте, во время первого и последнего обследований, а также на момент биопсии почки) по следующим критериям. В 1-ю группу – с минимальной активностью ХГН – относили больных с протеинурией (ПУ), составляющей менее 1 г/сут, эритроцитурией (ЭУ) < 30 в поле зрения, нормальным уровнем

креатинина; 2-я группа состояла из больных с умеренно активным гломерулонефритом (ГН) (ПУ – от 1 до 3 г/сут, сохранная функция почек); в 3-ю группу (высокая активность ГН) были включены пациенты с ПУ ≥ 3 г/сут или с нефротическим синдромом (НС) и сохранной функцией почек; 4-ю группу, характеризующуюся очень высокой активностью нефрита, составили больные с 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; 5-я группа включала пациентов с нефритом в неактивной стадии с выраженным снижением фильтрационной функции.

Клинические варианты ХГН на момент первого обследования в клинике распределялись следующим образом: латентный тип был диагностирован у 43% больных, гематурический – у 11%, нефротический – у 23%, гипертонический – у 6%, и у 17% больных был поставлен диагноз ХГН смешанного типа.

У 53 пациентов диагноз ХГН был подтвержден морфологически: мезангиопролиферативный ГН выявлен у 29 больных, мезангиокапиллярный – у 4, мембранозный – у 6, минимальные изменения – у 2, фокально-сегментарный гломерулосклероз – у 6, фибропластический ГН – у 4 и нефросклероз – у 2 больных. Средний возраст больных на момент биопсии составлял  $29,8 \pm 11,2$  года; длительность ХГН – в среднем  $6,2 \pm 7,0$ .

При анализе течения ХГН учитывали следующие факторы: выраженность АГ на протяжении заболевания – отсутствие АГ, умеренная АГ (АД 140/90-159/99 мм рт. ст.) или тяжелая (АД ≥ 160/100 мм рт. ст.) на фоне антигипертензивной терапии; персистирование ПУ ≥ 3 г/сут в течение 6 и более месяцев, а также сочетание АГ и длительно персистирующей ПУ, проведение иммуносупрессивной терапии и ответ на лечение (положительным ответом считали наступление полной или частичной ремиссии через 6-12 месяцев после начала лечения). Иммуносупрессивная терапия проводилась у 43 больных с активными формами нефрита: большинство пациентов получали стандартную иммуносупрессию. Её эффективность оценивали по общепринятым критериям. При изучении скорости прогрессирования ХГН в качестве конечной точки наблюдения рассматривали удвоение исходного уровня креатинина в крови.

Генетическую предрасположенность к развитию ХГН оценивали путем сравнения распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера Val762Ala гена ADPRT1 у больных ХГН и в контрольной группе, состоящей из 69 человек в возрасте от 27 до 78 лет (в среднем –  $50,1 \pm 16,5$  года) без хронических заболеваний почек.

Идентификацию аллелей полиморфного маркера Val762Ala гена ADPRT1 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анали-

зом длин рестриктазных фрагментов. Для амплификации фрагмента ДНК, содержащего полиморфную последовательность Val762Ala гена ADPRT1, использовали следующие праймеры: PARP F+762 5'- ttc ttt tgc tcc tcc agg cca acg -3' и PARP R+762 5'- ttg ctg cta tca tca gac cct ccc -3'. Аллели полиморфного маркера Val762Ala выявляли, расщепляя фрагмент ДНК рестриктазой Tail (Fermentas). При расщеплении фрагмента, содержащего аллель Т (Val), образуются продукты размером 75 и 25 пар нуклеотидов, в то время как фрагмент ДНК, содержащий аллель С (Ala), остается нерасщепленным. Продукты расщепления анализировали с помощью электрофореза в 8% полиакриламидном геле с последующей окраской нитратом серебра.

При статистической обработке данных достоверность различий частот встречаемости аллелей и генотипов локуса Val762Ala гена ADPRT1 в группах определяли с помощью критерия Фишера. Для описания относительного риска развития заболевания рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Для протяженных переменных рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение (mean±SD) или медиану, 25-й и 75-й квар-

тили – Me (25; 75%) в зависимости от соответствия данных нормальному распределению. Достоверность различий оценивали с помощью U-теста Манна-Уитни. Проверяли статистическую значимость различий частотных показателей с использованием критерия  $\chi^2$  по Пирсону. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ , а  $0,05 \leq p < 0,1$  рассматривали как тенденцию к различию. Почечную выживаемость оценивали методом Каплана-Мейера с учетом времени от начала заболевания (соответствует моменту появления мочевого синдрома) до удвоения исходного уровня креатинина. Кривые выживаемости разных групп больных сравнивали с помощью теста log-rank. Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ SPSS 10.0.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе больных ХГН и в контрольной распределение аллелей и генотипов подчинялось равновесию Харди-Вейнберга. Частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера Val762Ala гена ADPRT1 в этих группах представлены в таблице.

**Распределение аллелей и генотипов полиморфного маркера Val762Ala гена ADPRT1 в группах больных хроническим гломерулонефритом и здоровых доноров**

Генетический маркер	Частота аллелей и генотипов		p	ОШ	95% ДИ
	больные ХГН (n=70)	контроль (n=70)			
Аллель Ala	0,207	0,509	<0,001	0,255	0,153-0,429
Аллель Val	0,793	0,491	<0,001	3,90	2,350-6,555
Генотип Ala/Ala	0,014	0,316	<0,001	0,032	0,004-0,243
Генотип Ala/Val	0,386	0,386	>0,05	–	–
Генотип Val/Val	0,600	0,298	<0,001	3,500	1,780-6,883

Достоверные различия частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера Val762Ala гена ADPRT1 свидетельствуют о его ассоциации с развитием ХГН, при этом носительство аллеля Val и генотипа Val/Val является фактором риска развития патологии (ОШ>1), а носительство аллеля Ala и генотипа Ala/Ala коррелирует со сниженным риском развития ХГН (ОШ<1).

Для дальнейшего анализа больные ХГН были разделены на две группы: группу Ala (n=28), в которую из-за малого числа гомозигот Ala/Ala объединили больных с генотипами Val/Ala и Ala/Ala, и группу Val/Val (n=42).

У носителей аллеля Ala ХГН диагностировали в более раннем возрасте по сравнению с гомозиготами Val/Val: 22,8±11,2 и 26,1±13,2 года соответственно (p=0,049). Кроме того, в группе Ala процент больных, у которых ХГН дебютировал до 20 лет, был выше, чем в группе Val/Val (57,1 и 36,8% соответственно, p=0,07). Ассоциации полиморфного маркера Val762Ala гена

ADPRT1 с особенностями клинической картины в дебюте ХГН при первом и последнем обследовании в клинике, а также на момент биопсии почки не обнаружены.

Морфологическое исследование биоптата почки было выполнено у 45,3% больных в группе Ala и у 54,7% в группе Val/Val. Возраст больных и длительность ХГН на момент биопсии были сопоставимы. Статистически значимые различия в распределении морфологических вариантов ХГН, частоте выявления фибропластической трансформации и тубулоинтерстициального компонента отсутствовали, однако у носителей аллеля Ala по сравнению с больными с генотипом Val/Val наблюдалась тенденция к более частой встречаемости артериолосклероза (60,9 и 34,8% соответственно, p=0,07).

Показатели, характеризующие течение ХГН, в исследуемых группах существенно не различались: в группах Ala и Val/Val частота развития АГ на протяжении заболевания составляла 88,9 и 76,3% соответ-

ственно, персистирующая ПУ $\geq$ 3 г/сут наблюдалась в 69,6 и 55,6% случаев. Достоверные различия в частоте проведения иммуносупрессивной терапии, ее типах, ответе на неё также отсутствовали.

Из 70 больных ХГН 13 достигли конечной точки наблюдения – удвоения исходного уровня креатинина, однако почечная выживаемость в группах Ala и Val/Val достоверно не различалась (метод Каплана–Мейера,  $p \geq 0,05$ ).

Обнаруженные в нашей работе достоверные различия в характере распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера Val762Ala гена ADPRT1 у больных ХГН и в контрольной группе позволяют говорить о наличии ассоциации этого маркера с предрасположенностью к развитию ХГН. В мировой литературе связь данного полиморфного маркера с первичным поражением почек не изучалась, немногочисленные исследования были посвящены в основном анализу ассоциации с онкологическими заболеваниями, в том числе раком предстательной железы [12], мочевого пузыря [6], легких [23], органов желудочно-кишечного тракта [9, 22] и т.д. В одной работе [17] авторы исследовали значение нескольких полиморфных маркеров (в том числе и маркера Val762Ala) гена ADPRT1 у больных диабетической нефропатией в стадии хронической почечной недостаточности, однако достоверной ассоциации не было обнаружено.

Поскольку ранее ассоциация полиморфного маркера Val762Ala гена ADPRT1 с клиническими и морфологическими особенностями ХГН не изучалась, выявленные нами ассоциации между возрастом начала ХГН и более частой встречаемостью артериолосклероза в биоптате требуют уточнения в последующих исследованиях, равно как и механизмы влияния ПАРП-1 на генетическую предрасположенность к развитию ХГН.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Боброва Л.А., Козловская Н.Л., Шкарупо В.В. и др. Влияние генетической формы тромбофилии на клинико-морфологические проявления и характер течения хронического гломерулонефрита // Нефрол. диал. 2010. №1. С.25-33.
2. Новожилова А.П., Плужников Н.Н., Новиков В.С. Механизмы клеточной гибели // Программированная клеточная смерть / под ред. В.С. Новикова. СПб.: Наука, 1996. С.9-29.
3. Суханова М.В., Лаврик О.И., Ходырева С.Н. Поли(ADP-рибозо)полимераза 1 – регулятор белково-нуклеиновых взаимодействий в процессах, возникающих при генотоксическом воздействии // Молекул. биол. 2004. Т.38. С.5834-5847.
4. Cesarone C.F., Scarabelli L., Scovassi I. et al. Changes in activity and mRNA levels of poly(ADP-ribose) polymerase during rat liver regeneration // Biochim. Biophys. Acta. 1990. V.1087. P.241-246.
5. Dantzer F., Schreiber V., Niedergant C. et al. Involvement of poly(ADP-ribose)polymerase in base excision repair // Biochimie. 1999. V.81. P.69-75.
6. Figueroa J.D., Malats N., Real F.X. et al. Genetic variation in the base excision repair pathway and bladder cancer risk // Hum. Genet. 2007. V.121. P.233-242.
7. Grande J.P. Mechanisms of progression of renal damage in lupus nephritis: pathogenesis of renal scarring // Lupus. 1998. No.7. P.604-610.
8. Gwinner W., Grone H.J. Role of reactive oxygen species in glomerulonephritis // Nephrol. Dial. Transplant. 2000. V.15. P.1127-1132.
9. Hao B., Wang H., Zhou K. et al. Identification of genetic variants in base excision repair pathway and their associations with risk of esophageal squamous cell carcinoma // Cancer Res. 2004. V.64. P.4378-4384.
10. Hunley T.E., Julian B.A., Phillips J.A. et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism: potential silencer motif and impact on progression in IgA nephropathy // Kidney Int. 1996. V.49. P.571-577.
11. Li F., Szaby C., Pacher P., Southan G.J. et al. Evaluation of orally active poly(ADP ribose) polymerase inhibitor in streptocin-diabetic rat model of early peripheral neuropathy // Diabetologia. 2004. V.47. P.710-717.
12. Lockett K.L., Hall M.C., Xu J. et al. The ADPRT V762A genetic variant contributes to prostate cancer susceptibility and deficient enzyme function // Cancer Res. 2004. V.64. P.6344-6348.
13. Lovati E., Richard A., Frey B. et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease // Kidney Int. 2001. V.60. P.46-54.
14. Meisterernst M., Stelzer G., Roeder R.G. Poly(ADP-ribose)polymerase enhances activator-dependent transcription in vitro // Proc. Natl. Acad. Sci. 1997. V.94. P.2261-2265.
15. Minchenko A.G., Stevens M.J., White L. et al. Diabetes-induced overexpression of endothelin-1 and endothelin receptors in the rat renal cortex is mediated via poly(ADP ribose) polymerase activation // FASEB J. 2003. V.17. P.1514-1516.
16. Pacher P., Liaudet L., Bai P. et al. Activation of poly (ADP ribose) polymerase contributes to the development of doxorubicin-induced heart failure // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002. V.300. P.862-867.
17. Prasad P., Tiwari A.K., Kumar K.M. et al. Association analysis of ADPRT1, AKR1B1, RAGE, GFPT2 and PAI-1 gene polymorphisms with chronic renal insufficiency among Asian Indians with type-2 diabetes // BMC Med. Genet. 2010. V.11. P.52.
18. Song J., Narita I., Goto S. et al. Gender specific association of aldosterone synthase gene polymorphism with renal survival in patients with IgA nephropathy // J. Med. Genet. 2003. V.40. P.372-376.

19. Szaby E., Kern T.S., Virag L. et al. Evidence for poly(ADP ribose) polymerase activation in the diabetic retina // FASEB J. 2001. V.15. P.A942.
20. Szaby G., Bahrle S., Stumpf N. et al. Poly(ADP ribose) polymerase inhibition reduces reperfusion injury after heart transplantation // Circ. Res. 2002. V.90. P.100-106.
21. Wang Y., Kikuchi S., Suzuki H. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in intron 4 affects on the progression of renal failure in non-diabetic renal disease // Nephrol. Dial. Transplant. 1999. V.14. P.2898-2902.
22. Zhang Q., Li Y., Li X. et al. PARP-1 Val762Ala polymorphism, CagA+ H. pylori infection and risk for gastric cancer in Han Chinese population // Mol. Biol. Rep. 2009. V.36. P.1461-1467.
23. Zhang X., Miao X., Liang G. et al. Polymorphisms in DNA base excision repair genes ADPRT and XRCC1 and risk of lung cancer // Cancer Res. 2005. V.65. P.722-726.
24. Zingarelli B., Salzman A.L., Szaby C. Genetic disruption of poly(ADP ribose)synthetase inhibits the expression of P-selectine and intercellular adhesion molecule-1 in myocardial ischemia-reperfusion injury // Circ. Res. 1998. V.83. P.85-94.

## ИССЛЕДОВАНИЕ АЛЬБУМИНУРИИ КАК МАРКЕРА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ВЗРОСЛОГО ТРУДОСПОСОБНОГО НАСЕЛЕНИЯ

С.С. Нагайцева<sup>1</sup>, М.Ю. Швецов<sup>1</sup>, А.Н. Герасимов<sup>1</sup>, Е.А. Журавлева<sup>2</sup>, Е.М. Шилов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup>Поликлиника ДСК1, Москва

Определялась частота высокой альбуминурии как маркера хронических болезней почек, выявлялись факторы ее развития. Полученные данные позволили разработать метод расчета риска хронических болезней почек среди взрослого трудоспособного населения.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, альбуминурия, факторы риска, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение.

### ASSESSMENT OF ALBUMINURIA AS A MARKER OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN ADULT WORKING POPULATION

S.S. Nagaytseva<sup>1</sup>, M.Yu. Shvetsov<sup>1</sup>, A.N. Gerasimov<sup>1</sup>, E.A. Zhuravleva<sup>2</sup>, E.M. Shilov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup>Clinic of Moscow

**Key words:** chronic kidney disease, albuminuria, risk factors, hypertension, diabetes mellitus, obesity.

#### ВВЕДЕНИЕ

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) в мире, по данным различных эпидемиологических исследований, довольно высока (10-16%) [10, 12, 17, 35]. Она связана с резким ухудшением качества жизни и высокой смертностью [9, 13]. Данные о распространенности ХБП среди населения России отсутствуют, однако исследования, выполненные среди отдельных категорий населения, позволяют предполагать, что проблема ХБП для нашей страны является не менее острой. Так, по данным обследования пациентов, наблюдавшихся в городской поликлинике №107 г. Москвы в 2008 г., у лиц старше 60 лет признаки ХБП отмечались в половине наблюдений, а в более старших возрастных группах – у 66,3% [1]. Среди пациентов трудоспособного возраста, проходивших обследование в отделениях терапии Коломенской ЦРБ, частота ХБП, которая диагностировалась по критерию снижения СКФ, составляла 16%, а у лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями достигала 26% [7]. По данным другого исследования, признаки ХБП отмечаются более чем у 1/3 больных с хронической сердечной недостаточностью [5].

Исследование, проведенное в Московской области в 2012 г., выявило высокую частоту альбуминурии (АУ) как маркера ХБП (42%) у лиц, обратившихся в Центры здоровья [4]. Среди 1623 условноздоровых добровольцев, как показало анкетирование, артериальная гипертензия (АГ) отмечалась у 40%, сахарный

диабет – у 4%, избыточный вес и ожирение – у 30%, гиперлипидемия в анамнезе – у 26%.

Поскольку подавляющее большинство пациентов с ХБП не имеет жалоб, ухудшения самочувствия и известных факторов риска, что позволяет относить это заболевание к категории «тихих убийц», было принято исследование оценки альбуминурии и факторов риска ХБП среди работающего населения. В отличие от посетителей Центров здоровья и поликлиник, этот контингент позволяет получить полное представление о популяции в целом.

Принятая в нашей стране программа диспансеризации взрослого населения дает уникальные возможности для раннего выявления ХБП, что имеет огромное значение для здоровья нации и социально-экономического состояния страны.

Наше исследование имело целью выявление путем анкетирования среди работающего населения наличия факторов риска ХБП, определение у них частоты высокой АУ как маркера ХБП, оценку ее связи с факторами риска и на основании полученных данных разработку многофакторной модели, позволяющей рассчитывать риск развития ХБП и определять показания к проведению теста на АУ в первоочередном порядке.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 300 человек – 228 мужчин и 72 женщины в возрасте от 20 до 67 лет (средний возраст 44±11 лет). В исследование были включены лица, про-

ходившие периодический медицинский осмотр в поликлинике ДСК-1 при Краснопресненском заводе ЖБК. В дополнение к ежегодному обследованию проводился ряд специальных исследований, направленных на выявление ХБП и факторов риска ее развития. Всем обследуемым проводилось анкетирование, которое включало в себя вопросы, касающиеся возраста, антропометрических данных, наличия сопутствующих заболеваний, приверженность здоровому образу жизни, курение. Оценивали антропометрические показатели – рост, вес – рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле Kettle:  $ИМТ (кг/м^2) = \text{масса (кг)} / \text{рост}^2 (м^2)$ , в зависимости от чего выделяли нормальную массу тела – при (ИМТ<25), избыточный вес – при (ИМТ=25-30), ожирение – (ИМТ>30).

Артериальное давление (АД) измеряли в утренние часы, в положении пациента сидя (после периода адаптации не менее 15 минут для достижения им состояния относительного покоя). Артериальную гипертензию определяли как наличие систолического АД $\geq$ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД $\geq$ 90 мм рт. ст. и/или постоянный прием антигипертензивных препаратов. Выясняли наличие в настоящем или прошлом сахарного диабета или эпизодов повышения сахара, холестерина, изменений в анализах мочи, АГ и заболеваний почек у прямых родственников.

Всем обследуемым определяли концентрацию альбумина в моче. Анализ мочи проводили с помощью тест-полосок МикроАльбуфан Лаура производства компании Эрба-Лакхема (Чехия). Тест для измерения альбумина в моче основан на принципе изменения цвета

кислотно-основного индикатора под влиянием белков. Исследовались разовые порции мочи. Уровень альбуминурии определяли по следующей шкале: менее 30 мг/л – начальное повышение, 30-300 мг/л – высокий, более 300 мг/л – очень высокий.

Распространенность ХБП оценивали по уровню АУ и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которую определяли с помощью формулы СКД-ЕРІ по уровню цистатина С. Для определения цистатина С использовался метод непрямого иммуноферментного анализа. Для определения оптической плотности растворов использовали полуавтоматический микропланшетный спектрофотометр Stat Fax 3200.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием компьютерной программы SPSS Statistics 18.0. Статистически достоверными считались различия в результатах  $p < 0,05$ . Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями применялся непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования оказалось, что частота I стадии ХБП составила 80,3%, II – 17,7%, III – 2%. Однако, I и II стадия ХБП характеризовались высокой частотой выявления АУ (45,1 и 38,8% соответственно). Начальное повышение уровня АУ (менее 30 мг/л) было выявлено у 50% обследованных, ее высокая степень (30-300 мг/л) – у 42,5%, очень высокая (более 300 мг/л) – у 7,5% (рис. 1).

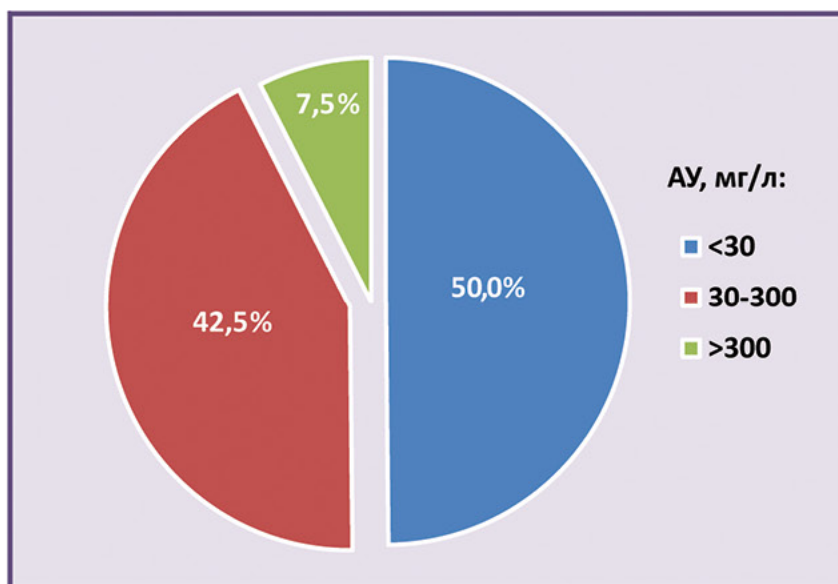


Рис. 1. Распространенность альбуминурии среди обследованных

Лица с высокой и очень высокой АУ, как и остальные обследованные, характеризовались приверженностью регулярному медицинскому контролю. Общий анализ мочи в течение последнего года сдавали 95,3% опрошенных с АУ<30 мг/л и 93,4% с АУ>30 мг/л, биохимический анализ крови – 96,0 и 91,4% соответственно.

Частота АУ>30 мг/л среди лиц мужского и женского пола статистически не различалась (48,9 и 55,6%, соответственно). Достоверной связи высокой АУ с возрастом обследованных не получено.

По результатам анкетирования среди жалоб, ассоциированных с АУ>30 мг/л, на первом месте были

жалобы на кожный зуд, боли за грудиной, сердцебиение, вялую струю мочи, постоянную жажду. В то же время жалобы на отеки, никтурию, люмбалгии, императивные позывы и учащенные позывы на мочеиспускание, рези, болезненность при мочеиспускании, одышку, головные боли или головокружение, «мушки» и «искры» перед глазами, боли в мышцах ног, плохой аппетит, отвращение к мясу, общая слабость, включенные в анкету, не были ассоциированы с повышенной АУ. Полные данные о частоте АУ среди лиц с различными жалобами представлены в табл. 1.

Таблица 1

Частота альбуминурии более 30 мг/л среди обследованных с различными жалобами

Жалобы (фактор)	Частота фактора, %	Частота АУ, %		ОР (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)	P
		фактора нет	фактор есть					
Отеки	32,7	53,0	44,9	0,848 (0,522-1,376)	0,804 (0,495-1,305)	0,291 (0,226-0,363)	0,638 (0,915-0,946)	>0,05
Отеки	32,7	53,0	44,9	0,848 (0,522-1,376)	0,804 (0,495-1,305)	0,291 (0,226-0,363)	0,638 (0,915-0,946)	>0,05
Люмбалгии	62,3	53,1	48,7	0,916 (1,376-1,463)	0,935 (1,564-1,493)	0,603 (0,526-0,675)	0,356 (0,875-0,913)	>0,05
Никтурия	21,0	51,1	47,6	0,933 (0,534-1,626)	0,897 (0,514-1,564)	0,199 (0,143-0,264)	0,779 (0,941-0,966)	>0,05
Поллакиурия	12,4	51,1	45,9	0,898 (0,450-1,791)	0,833 (0,417-1,661)	0,113 (0,072-0,166)	0,865 (0,964-0,983)	>0,05
Императивные позывы на мочеиспускание	6,7	50,4	50,0	0,993 (0,400-2,460)	0,987 (0,398-2,444)	0,066 (0,036-0,110)	0,933 (0,975-0,990)	>0,05
Вялая струя мочи	30,0	46,7	58,9	1,262 (0,765-2,080)	1,413 (0,857-2,329)	0,351 (0,281-0,425)	0,752 (0,986-0,996)	<0,05
Рези при мочеиспускании	10,4	50,4	51,6	1,025 (0,486-2,156)	1,045 (0,496-2,200)	0,106 (0,066-0,158)	0,899 (0,976-0,991)	>0,05
Боли за грудиной	11,7	48,3	65,7	1,360 (0,650-2,846)	1,891 (0,903-3,957)	0,152 (0,059-0,212)	0,919 (0,926-0,955)	<0,05
Сердцебиение, перебои	37,7	44,4	60,2	1,356 (0,843-2,178)	1,491 (0,927-2,396)	0,450 (0,375-0,526)	0,698 (0,916-0,947)	<0,05
Одышка	22,3	51,9	44,8	0,862 (0,499-1,488)	0,800 (0,463-1,380)	0,199 (0,143-0,264)	0,752 (0,896-0,930)	>0,05
Боли в мышцах ног	19,7	52,7	40,7	0,772 (0,433-1,375)	0,677 (0,379-1,205)	0,159 (0,110-0,2190)	0,765 (0,987-0,997)	>0,05
Головокружение, головные боли	48,0	51,6	49,7	0,962 (0,610-1,515)	0,960 (0,609-1,512)	0,470 (0,395-0,546)	0,510 (0,890-0,926)	>0,05
«Мушки», «искры» перед глазами	24,7	51,3	47,3	0,921 (0,544-1,558)	0,886 (0,523-1,497)	0,232 (0,172-0,300)	0,738 (0,980-0,993)	>0,05
Общая слабость	47,3	50,6	50,0	0,988 (0,627-1,553)	0,987 (0,627-1,552)	0,470 (0,395-0,546)	0,523 (0,355-0,506)	>0,05
Кожный зуд	12,0	47,3	72,2	1,525 (0,707-3,288)	2,566 (1,189-3,531)	0,172 (0,121-0,234)	0,933 (0,561-0,708)	<0,05
Плохой аппетит, отвращение к мясу	19,3	49,2	55,2	1,122 (0,630-1,995)	1,214 (0,682-2,159)	0,212 (0,155-0,278)	0,826 (0,285-0,431)	>0,05
Жажда	45,5	44,8	56,6	1,264 (0,799-1,999)	1,296 (0,819-2,050)	0,513 (0,437-0,589)	0,604 (0,710-0,836)	<0,05

Примечание: АУ – альбуминурия, ОР – отношение рисков, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Изучение нефрологического анамнеза показало, что на момент анкетирования АУ>30 мг/л встречалось значительно чаще у тех, у кого в прошлом в общем анализе мочи определялись изменения в виде повышенной концентрации белка (табл. 2). При наличии других прошлых изменений в анализах мочи АУ>30

мг/л составила 57,1%; у лиц без таких изменений частота АУ>30 мг/л была 48,5%. Кроме того, АУ>30 мг/л была также ассоциирована с диагнозом ХБП у прямых родственников, однако эти результаты статистически недостоверны.

Таблица 2

Частота альбуминурии более 30 мг/л среди обследованных с различными жалобами

Фактор	Частота фактора, %	Затруднились ответить, %	Частота АУ, %		ОР (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)	Чувствительность (95% ДИ)	p
			фактора нет	фактор есть					
Протеинурия в анамнезе	2,7	12,2	49,0	71,4	1,457 (0,277-7,646)	2,538 (0,483-13,322)	0,038 (0,016-0,076)	0,985 (0,681-0,812)	>0,05
Другие изменения в анализах мочи в анамнезе	13,3	10,0	48,5	57,1	1,179 (0,575-2,416)	1,354 (0,660-2,775)	0,153 (0,102-0,217)	0,887 (0,695-0,824)	>0,05
Изменения УЗИ в анамнезе	25,8	12,2	49,0	51,5	1,051 (0,605-1,824)	1,077 (0,620-1,869)	0,267 (0,200-0,343)	0,752 (0,433-0,586)	>0,05
ХБП у прямых родственников	7,8	6,3	48,6	68,2	1,402 (0,553-3,550)	2,128 (0,839-5,390)	0,106 (0,066-0,160)	0,950 (0,762-0,877)	>0,05

Высокая АУ была тесно связана с наличием у обследованных нарушений обмена веществ или наследственной предрасположенности к ним (табл. 3). Так, у пациентов с сахарным диабетом или эпизодами повышения сахара в прошлом частота АУ>30 мг/л со-

ставляла 64,3% ( $p<0,001$ ). В 54,0% случаев АУ>30 мг/л была выявлена у людей, прямые родственники которых страдали сахарным диабетом, однако эти данные статистически недостоверны.

Таблица 3

Частота альбуминурии более 30 мг/л у пациентов с обменными нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Фактор	Частота фактора, %	Затруднились ответить, %	Частота АУ, %		ОР (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)	Чувствительность (95% ДИ)	p
			фактора нет	фактор есть					
СД или повышение сахара в крови	46,7	1,5	38,1	64,3	1,686 (1,053-2,699)	1,776 (1,109-2,843)	0,596 (0,519-0,668)	0,664 (0,806-0,909)	<0,001
СД у прямых родственников	22,3	6,3	48,6	54,0	1,110 (0,632-1,945)	1,181 (0,647-1,982)	0,241 (0,179-0,312)	(0,667-0,800)	>0,05
Гиперхолестеринемия	36,3	1,0	46,6	56,9	1,221 (0,760-1,960)	1,302 (0,810-2,090)	0,411 (0,337-0,486)	0,685 (0,871-0,952)	<0,05
АГ и/или прием антигипертензивных препаратов	69,3	-	30,4	59,1	1,943 (1,154-3,274)	1,428 (0,846-2,409)	0,815 (0,751-0,867)	0,430 (0,925-0,954)	<0,001
Гипертоническая болезнь у прямых родственников	30,2	6,3	48,5	54,1	1,117 (0,670-1,860)	1,171 (0,702-1,951)	0,326 (0,256-0,402)	0,721 (0,446-0,599)	>0,05
Сердечно-сосудистые заболевания у прямых родственников	37,7	4,9	41,8	63,6	1,520 (0,927-2,491)	1,744 (1,063-2,857)	0,479 (0,401-0,557)	0,725 (0,886-0,962)	<0,01
Ожирение	27,0	-	42,5	71,6	1,686 (0,970-2,929)	2,488 (1,432-4,322)	0,845 (0,785-0,893)	0,384 (0,312-0,459)	<0,001



Роль АГ как одного из важнейших факторов риска развития и прогрессирования ХБП, общеизвестна [3, 27, 32]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о взаимосвязи АУ с уровнем АД, особенно систолического, а также с недостаточным его снижением в ночные часы [11, 16, 24]. В нашем исследовании частота АУ>30 мг/л у лиц с АГ составила 51,9% несмотря на то, что большинство из них постоянно принимали антигипертензивные препараты, а у лиц, имеющих сердечно-сосудистые заболевания у прямых

родственников, частота АУ>30 мг/л была достоверно выше, чем у лиц с неотягощенным семейным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям. АУ>30 мг/л была выявлена в 56,9% случаев у обследованных с гиперхолестеринемией в анамнезе, которая также может явиться в качестве фактора риска ХБП [28, 31].

При нормальной массе тела и ожирении АУ>30 мг/л была выявлена в 31,6 и 71,6% случаев соответственно,  $p<0,001$  (рис. 2).

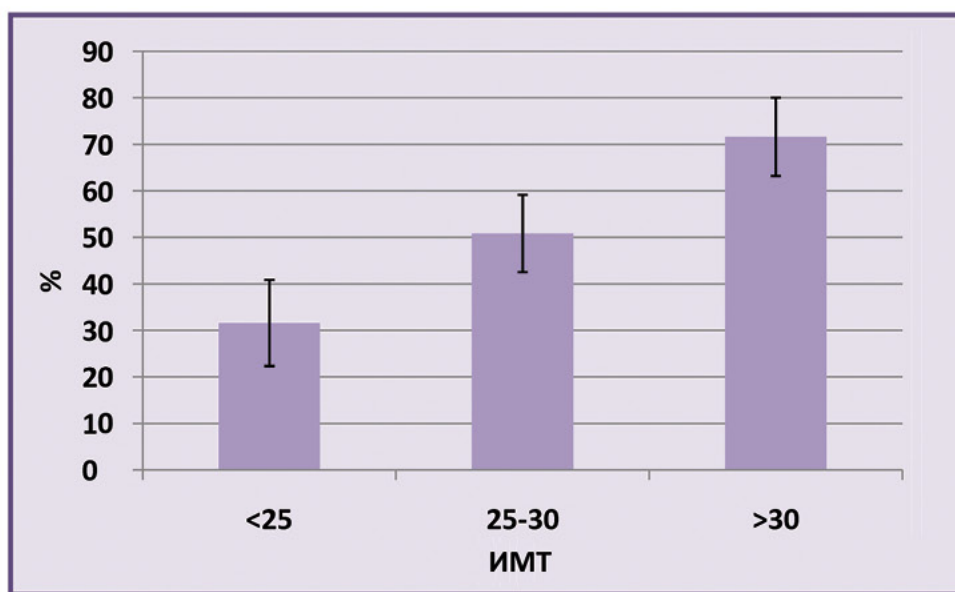


Рис. 2. Частота АУ>30 мг/л в зависимости от ИМТ

Полученные результаты соответствуют данным литературы о том, что ожирение является фактором риска ХБП [15, 34].

Оценивая образ жизни обследуемых, мы уделяли внимание таким факторам, как курение, злоупотребление анальгетиками, потребление жидкости и занятие физкультурой. У курящих людей и у тех, кто курил в прошлом, АУ>30 мг/л встречалась достоверно чаще, чем у тех, кто никогда не курил (56,9 и 42,1% соответственно,  $p<0,01$ ). Наши данные согласуются с рядом эпидемиологических исследований, которые свидетельствуют, что курение является дозозависимым фактором риска снижения СКФ и появления альбуминурии [23, 25, 33]. При этом негативное влияние курения на состояние почек наблюдается как у мужчин, так и у женщин [18].

У людей, принимающих анальгетики как минимум раз в неделю, АУ>30 мг/л встречалась достоверно чаще (60,0%), чем у тех, кто не принимает анальгетические препараты или принимает их редко (47,4,

$p<0,05$ ). Частый прием анальгетиков представляет непосредственную угрозу для почек, так как эти препараты могут оказывать токсическое воздействие на эпителий почечных канальцев, а также способствуют их ишемическому повреждению за счет подавления продукции простагландинов [8]. Кроме того, частый прием обезболивающих по поводу цефалгий у пожилых нередко маскирует АГ и как следствие – низкую приверженность к регулярной антигипертензивной терапии.

Низкая физическая активность также была связана с повышением АУ (табл. 4). При занятиях физическими упражнениями не менее 40-60 минут в неделю частота АУ>30 мг/л составила – 46,4%, у тех, кто занимался физическими упражнениями эпизодически или не занимался вообще, она выявлена у 61,8% ( $p<0,05$ ). По данным ряда исследований, гиподинамия, вызывающая эндотелиальную дисфункцию, может непосредственным образом влиять на развитие ХБП [30].

Таблица 4

**Частота альбуминурии более 30 мг/л в зависимости от приверженности к здоровому образу жизни**

Фактор	Частота фактора, %	Частота АУ, %		ОР (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)	Чувствительность (95% ДИ)	р
		фактора нет	фактор есть					
Курение	55,7	42,1	56,9	1,351 (0,852-2,141)	1,302 (0,821-2,063)	0,629 (0,553-0,700)	0,517 (0,888-0,962)	<0,01
Злоупотребление анальгетиками	23,3	47,4	60,0	1,266 (0,735-2,180)	1,480 (0,859-2,549)	0,278 (0,214-0,349)	0,812 (0,624-0,764)	<0,05
Ограничение физических нагрузок	25,3	46,4	61,8	1,332 (0,782-2,267)	1,599 (0,939-2,722)	0,311 (0,244-0,384)	0,805 (0,681-0,812)	<0,05
Ограничение потребления воды	65,7	40,8	55,3	1,357 (0,837-2,199)	1,222 (0,753-1,981)	0,722 (0,650-0,785)	0,409 (0,846-0,936)	<0,05

Отмечена ассоциация АУ>30 мг/л с уровнем потребления жидкости. У лиц, потреблявших жидкость в ограниченном количестве, частота этого показателя была достоверно выше, чем у тех, кто потреблял много жидкости (55,3 и 40,8% соответственно,  $p<0,05$ ).

Таким образом, нами был выявлен целый ряд факторов, связанных с повышенным риском ХБП. Очевидно, что многие из них связаны между собой. Для комплексной оценки всей совокупности факторов, ассоциированных с АУ>30 мг/л, и выявления среди них независимых переменных был использован многофакторный анализ. В регрессионную модель были включены все факторы, достоверно связанные с развитием АУ>30 мг/л: вялая струя мочи, боли за

грудиной, сердцебиение, кожный зуд, жажда, повышение сахара в крови, гиперхолестеринемия, АГ и/или прием антигипертензивных препаратов, сердечно-сосудистые заболевания у прямых родственников, ожирение, курение, злоупотребление анальгетиками, ограничение физической активности и потребления жидкости. Многомерный линейный регрессионный анализ способствовал выделению факторов, обладающих самостоятельным значением в развитии высокой АУ, в связи с чем нами разработана математическая формула, с помощью которой осуществляется прогноз риска высокой альбуминурии как раннего маркера ХБП в общей популяции (табл. 5).

Таблица 5

**Факторы, обладающие самостоятельным значением в развитии альбуминурии более 30 мг/л**

Фактор	Нестандартизированные коэффициенты		Стандартизированные коэффициенты
	B	стандартная ошибка	
Константа	0,094	0,075	$\beta$
Артериальная гипертензия или прием антигипертензивных препаратов	0,190	0,059	0,175
Сахарный диабет или повышение сахара в крови	0,216	0,056	0,216
Ожирение	-0,129	0,061	-0,120
Сердечно-сосудистые заболевания у прямых родственников	0,154	0,044	0,184
Кожный зуд	0,262	0,082	0,170
Ограничение потребления жидкости	0,111	0,057	0,105
Боли за грудиной	0,175	0,081	0,112
Вялая струя мочи	0,073	0,058	0,067

Среди факторов, независимым образом связанных с АУ, на первом месте стоят артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, что соответствует современным представлениям о нозологической структуре ХБП. Однако они – не единственные самостоятельные факторы риска. С поражением почек связаны также жалобы на кожный зуд, боли за грудиной, вялая струя мочи, наличие сердечно-сосудистых заболеваний у прямых родственников, ограничение потребления жидкости.

На основании полученных результатов нами был разработан индекс риска (ИР) ХБП, который рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{ИР} = 0,094 + 0,19 \times [\text{АГ и прием антигипертензивных препаратов}] + 0,216 \times [\text{СД или повышение сахара в крови}] + -0,129 \times [\text{ожирение}] + 0,154 \times [\text{сердечно-сосудистые заболевания у прямых родственников}] + 0,262 \times [\text{кожный зуд}] + 0,111 \times [\text{ограничение потребления жидкости}] + 0,175 \times [\text{боли за грудиной}] + 0,073 \times [\text{вялая струя мочи}].$$

При вводе данных в формулу используется цифровая кодировка переменных в зависимости от выбранного варианта ответа на вопросы анкеты (табл. 6).

Таблица 6

Кодировка ответов на вопросы анкеты для расчета индекса риска ХБП

Вопрос	Варианты ответа	
	код – 1	код – 0
Наиболее привычные для Вас цифры артериального давления? Вы принимаете лекарства для снижения артериального давления?	Систолическое АД $\geq 140$ мм рт.ст. или Диастолическое АД $\geq 90$ мм рт.ст. или «Да, принимаю нерегулярно» или «Да, принимаю постоянно»	Систолическое АД $< 140$ мм рт.ст. или Диастолическое АД $< 90$ мм рт.ст. или «Не принимаю»
У Вас отмечались случаи повышения уровня сахара крови?	«Да, иногда» или «Я страдаю сахарным диабетом» или «Затрудняюсь ответить»	«Нет, никогда»
Какой у Вас ИМТ (индекс массы тела)?	$< 30$ кг/м <sup>2</sup>	$> 30$ кг/м <sup>2</sup>
Есть ли у Ваших прямых родственников сердечно-сосудистые заболевания?	«Да»	«Нет»
Есть ли у Вас жалобы на кожный зуд?	«Да»	«Нет»
Сколько воды Вы обычно употребляете в течение суток?	«Употребляю мало воды, так как не испытываю жажды» или «Стараюсь пить меньше воды из-за склонности к отекам или других причин, связанных с моим здоровьем»	«Употребляю много воды»
Беспокоят ли у Вас боли за грудиной?	«Да»	«Нет»
Есть ли у Вас жалобы на затрудненное мочеиспускание?	«Да»	«Нет»

ИР  $< 0,3$  оценивается как низкий, 0,3-0,7 – как повышенный, более 0,7 – как высокий.

Незначительная часть опрошенных затруднялась ответить на вопросы, касающиеся уровня сахара и наличия сердечно-сосудистых заболеваний у прямых родственников. По нашим данным, вариант ответа на эти вопросы «затрудняюсь ответить» сочетался с риском повышения АУ. Это же касается и тех, кто отмечал у себя лишь «эпизодическое» повышение глюкозы. Поэтому такие варианты ответа были объединены в «неблагоприятную» группу наряду с теми, у кого имелся диагноз сахарного диабета.

Исследование альбуминурии, как раннего и наиболее чувствительного маркера хронической болезни почек, показало, что ее частота была одинаково высока как среди работающего населения, проходивших периодический медицинский осмотр, так и среди посетителей Центров здоровья (50 и 42% соответственно).

Изучая факторы риска ХБП необходимо уделить внимание и таким, как гиперхолестеринемия в анамнезе, злоупотребление анальгетиками. Особое внимание заслуживает фактор ограничения потребления жидкости, частота которого была одинаково высока в обоих исследованиях (65,7 и 54,0% соответственно).

Потребление жидкости в объеме не менее 2 л в сутки принято в качестве нормы здорового образа жизни. Ограничение потребления жидкости, ведущее к гиповолемии, может приводить к уменьшению перфузии почек и развитию их хронической ишемии, патологической активации ренин-ангиотензиновой системы и системы аргинин-вазопрессин [21, 29].

Диагностика ХБП строится на двух критериях: наличии маркеров почечного повреждения, среди которых ведущее место занимает повышенная альбуминурия и/или снижения скорости клубочковой фильтрации [6, 20]. Ранние стадии ХБП (I и II) характеризуются нормальным или незначительным снижением СКФ и повышенной альбуминурией [2, 14], которая имеет в данном случае решающее значение для диагностики. При СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> уровень АУ не имеет решающего значения для диагностики ХБП, однако он сохраняет свою роль в прогнозировании скорости прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений [19, 22].

Таким образом, исследование альбуминурии имеет более важное значение для ранней диагностики ХБП, чем с СКФ, а также для оценки риска ее прогрессирования и развития сердечно-сосудистых осложнений – как на ранних, так и на более поздних стадиях [26]. Простота и доступность метода являются его важным достоинством, необходимым для проведения скрининговых исследований. Предложенный нами метод позволяет изучать разнообразные факторы риска развития ХБП и определять показания к лабораторному обследованию, что имеет важное значение как для улучшения выявления ХБП, особенно на ранних ее стадиях, так и для рационального назначения лабораторных тестов. Разработанная анкета не только дает возможность учитывать ведущие причины повышения АУ в популяции – сахарный диабет и артериальную гипертонию, но привлекает внимание к факторам риска, которым не уделяют должного внимания – кожному зуду, вялой струе мочи, ограничению потребления жидкости, данным семейного анамнеза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова Т.Н., Бикбов Б.Т., Галь И.Г., Томила Н.А. К вопросу о распространенности хронической болезни почек среди пожилых лиц в г. Москве и ее связи с сердечно-сосудистой патологией // Нефрол. и диализ. 2011. №3. С.353-354.
2. Добронравов В.А., Смирнов А.В., Каюков И.Г. и др. Многогранная альбуминурия: аспекты клинического значения // Нефрология. 2009. №3. С.33-38.
3. Мухин Н.А., Мусеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // Тер. арх. 2004. №6. С.39-46.
4. Нагайцева С.С., Швецов М.Ю., Шалягин Ю.Д. и др. Оценка альбуминурии методом тест-полосок с целью раннего выявления хронической болезни почек у лиц с разной степенью риска (опыт Центров здоровья Московской области) // Тер. арх. 2013. №6. С.38-43.
5. Серов В.А., Шутков А.М., Хитова С.В. и др. Возрастные и гендерные особенности распространенности хронической болезни почек среди больных с хронической сердечной недостаточностью // Нефрол. и диализ. 2009. №4. С.332-335.
6. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации // Нефрология. 2012. №1. С.89-115.
7. Шалягин Ю.Д., Нагайцева С.С., Швецов М.Ю., Лукина Л.П. и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как маркер хронической болезни почек: частота встречаемости и клинические ассоциации (по данным обследования пациентов терапевтического профиля, госпитализированных в Коломенскую ЦРБ) // Сб. тезисов VII съезда Научного общества нефрологов России. М., 2010. С.140-141.
8. Atkins R.C. The epidemiology of chronic kidney disease // Kidney Int. 2005. V.67, No.94. P.14-18.
9. Bommer J. Prevalence and socio-economic aspects of chronic kidney disease // Nephrol. Dial. Transplant. 2002. V.17 (Suppl.), No.11. P.8-12.
10. Chadban S.J., Briganti E.M., Kerr P.G. et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study // J. Am. Soc. Nephrol. 2003. V.14 (Suppl.2). P.131-138.
11. Cirillo M., Stellato D., Laurenzi M. et al. Pulse pressure and isolated systolic hypertension: association with microalbuminuria. The GUBBIO Study Collaborative Research Group // Kidney Int. 2000. V.58. P.1211-1218.
12. Coresh J., Astor B.C., Green T. et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey // Am. J. Kidney Dis. 2003. V.41. P.1-12.
13. Couser W.G., Remuzzi G., Mendis S., Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases // Kidney Int. 2011. V.80. P.1258-1270.
14. Crowe E., Halpin D., Stevens P. NICE guideline: Early identification and management of chronic kidney disease // Brit. Med. J. 2008. V.337. P.1136-1145.
15. De Jong P.E., Verhave J.C., Pinto-Siestma S.J. et al. Obesity and target organ damage: the kidney // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2002. V.26, No.4. P.21-24.

16. *Gilbert R., Phillips P., Jerums G.* Relationship between ambulatory blood pressure and albuminuria in normal subjects // *Am. J. Hypertens.* 1991. No.4. P.959-962.
17. *Hallan S.I., Coresh J., Astor B.C.* et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. V.17. P.2275-2284.
18. *Haroun N.K., Jaar B.G., Hoffman S.C.* et al. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23, 534 men and women in Washington County, Maryland // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. V.14. P.2934-2941.
19. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int.* 2013. V.3, No.1. P.1-150.
20. *Levey A.S., Coresh J., Balk E., Kausz A.T.* et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification // *Ann. Intern. Med.* 2003. V.139. P.137-147.
21. *Lotan Y., Daudon M., Bruyère F.* et al. Impact of fluid intake in the prevention of urinary system diseases: a brief review // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2013. V.22, No.1. P.1-10.
22. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. V.39. P.1-266.
23. *Orth S.R.* Smoking and the kidney // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. V.13. P.1663-1672.
24. *Perdinelli R.* Microalbuminuria in Hypertension // *Nephron.* 1996. V.73. P.499-505.
25. *Pinto-Siersma S.J., Mulder J., Janssen W.M.* et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons // *Ann. Intern. Med.* 2000. V.133. P.585-591.
26. *Qaseem A., Hopkins R.H., Sweet D.E.* et al. Screening, Monitoring and Treatment of Stage 1 to 3 Chronic Kidney Disease: A Clinical Practice Guideline From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians // *Ann. Intern. Med.* 2013. V.159, No.12. P.835-847.
27. *Ritz E.* Hypertension and kidney disease // *Clin. Nephrol.* 2010. V.74. Suppl. 1. P.39-43.
28. *Schaeffher E.S., Kurth T., Curhan G.C.* et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. V.14. P.2084-2091.
29. *Sontrop J.M., Dixon S.N., Garg A.X.* et al. Association between water intake, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: a cross-sectional analysis of NHANES data // *Am. J. Nephrol.* 2013. V.37, №5. P.434-442.
30. *Stengel B., Tarver C.M., Powe N.R.* et al. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease // *Epidemiology.* 2003. V.14, No.4. P.479-487.
31. *Stuveling E.M., Bakker S.J., Hilgig H.X.* et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. V.20. P.497-508.
32. *Verhave J.C., Hillege H.Z., Burgerhof G.M.* et al. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population // *Kidney Int.* 2005. V.67. P.1967-1973.
33. *Warmoth L., Regalado M.M., Simoni J.* et al. Cigarette smoking enhances increased urine albumin excretion as a risk factor for glomerular filtration rate decline in primary hypertension // *Am. J. Med. Sci.* 2005. V.330, No.3. P.111-119.
34. *Zavie C.J., Milani R.V.* Obesity and cardiovascular disease: the Hippocrates paradox? // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. V.42. P.677-679.
35. *Zhang Q-L., Rothenbacher D.* Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review // *BMC Public Health.* 2008. V.8. P.117-124.

## ПОЛИМОРФИЗМ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

*С.Ю. Милованова, Л.В. Козловская, Н.Б. Гордовская*

*ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова*

Изучены особенности клинической картины и прогностическое значение различных вариантов HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита. Показано более быстрое формирование фиброза у больных хроническим гепатитом С с криоглобулинемией по сравнению с больными без криоглобулинемии, что позволяет рассматривать её в качестве маркера хронического гепатита. Установлено, что частота и выраженность некоторых внепеченочных поражений и иммунологических изменений статистически достоверно превышают частоту этих проявлений среди больных без криоглобулинемии. Полученные результаты подтверждают роль криоглобулинемического васкулита как важного механизма развития системных поражений при хроническом гепатите С, доказано значение криоглобулинемии как предиктора злокачественной В-клеточной лимфопролиферации у больных хроническим гепатитом.

**Ключевые слова:** смешанная криоглобулинемия, криоглобулинемический васкулит, хронический гепатит С.

### POLYMORPHISM OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF CRYOGLOBULINEMIA-RELATED VASCULITIS ASSOCIATED WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION

*S.Yu. Milovanova, L.V. Kozlovskaya, N.B. Gordovskaya*

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

The authors investigated the clinical picture characteristics and prognostic value of HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis variations. More rapid fibrosis formation was shown in chronic hepatitis C patients with CG as compared with those without CG which allows considering CG the marker of the chronic hepatitis C. It was found that the frequency and severity of some extrahepatic lesions and immunological changes in patients with CG were expressed more greatly than those in patients without CG, and these data were statistically significant. The results obtained confirm the role of cryoglobulinemic vasculitis as an important mechanism for development of systemic lesions in hepatitis-C. The importance of CG as a predictor of the malignant B-cell lymphoproliferation in patients with chronic hepatitis C was proved.

**Key words:** mixed cryoglobulinemia, cryoglobulinemic vasculitis, chronic hepatitis C.

Смешанная криоглобулинемия, известная достаточно давно, вновь привлекла пристальное внимание исследователей после установления в 1990 г. ее связи с вирусом гепатита С и внепеченочными проявлениями хронического гепатита С (ХГ-С), часть из которых может выходить на передний план в клинической картине и определять прогноз заболевания [1, 3, 6]. С современных позиций смешанная криоглобулинемия, прежде всего 2-го типа, содержащая моноклональный (IgMκ) ревматоидный фактор (РФ) и IgG

(anti-HCV), является следствием лимфотропности вируса гепатита С с преимущественным вовлечением В-лимфоцитов. Клинические симптомы связаны с васкулитом малых и средних сосудов с отложением иммунных комплексов, содержащих криоглобулины при участии C1q-комплемента [5, 9, 11]. У части больных (8-10%) длительная активация В-лимфоцитов с накоплением генетических мутаций ведет к трансформации В-лимфоцитарной пролиферации в злокачественную В-клеточную лимфому [7, 8].

Несмотря на большой интерес к проблеме криоглобулинемии, многие ее аспекты, включая клинические, остаются недостаточно изученными. В частности, не решены вопросы лечения больных ХГ-С, протекающим с криоглобулинемией. Целью нашего исследования было охарактеризовать особенности клинической картины ХГ-С, протекающего с криоглобулинемией, оценить прогностическое значение различных вариантов HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита и эффективность современных методов его лечения.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Среди 9248 пациентов клиники нефрологии, внутренних болезней и пульмонологии Университетской клинической больницы №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, госпитализированных в период с января 1995 по декабрь 2011 г., ХГ-С был диагностирован у 1035 больных (11,1%). Среди них методом попарного сравнения (случай-контроль) были отобраны две группы: по 110 больных с криоглобулинемией (1-я группа) и без нее (2-я группа), сопоставимых по полу, возрасту и длительности заболевания. Критерием включения пациентов в исследование было наличие в сыворотке крови маркеров ХГ-С (анти-HCV и HCV RNA).

Всем больным провели общепринятое клиническое обследование, вирусологическое исследование с помощью иммуноферментного анализа (маркеры HBV и HCV) и полимеразной цепной реакции (определение HCV RNA и HBV DNA), у 98 из них также было проведено генотипирование HCV и определение вирусной нагрузки. Мультиспиральная компьютерная томография брюшной и грудной полости с контрастированием выполнена 46 больным. Кожно-геморрагический синдром оценивали в баллах, синдром Рейно – с выделением стадий.

Для определения степени поражения периферической нервной системы все больные были осмотрены невропатологом, 30 из них проведена стимуляционная электромиография. Криоглобулины сыворотки исследованы методом R. Pellicano с определением величины криокрита [12]. Иммуногистохимическую оценку белков сыворотки и мочи 25 пациентам проводили методами иммунофиксации и free lite.

У 123 больных выполнили морфологическое исследование ткани печени с полуколичественной оценкой активности и степени фиброза (по шкале Ishak и соавт., 1995), у 15 – ткани почки, у 10 – кожи, у 20 – костного мозга с иммунофенотипической оценкой клеток инфильтрата и вирусологическим исследованием.

Статистическую обработку результатов провели при помощи программ SPSS 10 for Windows. Для выявления предикторов неблагоприятного прогноза использовался многофакторный регрессионный анализ.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами была определена частота выявления криоглобулинемии среди больных гепатологического отделения с диагнозом ХГ-С, она составила 32,8% (у 339 из 1035). Полученные результаты в целом совпадают с данными литературы о высокой частоте криоглобулинемии у больных ХГ-С – от 34 до 54%, подтверждая роль вируса гепатита С как этиологического фактора этого заболевания. Более того, криоглобулинемия 2-го типа с моноклональным (IgMk) РФ обнаруживают почти исключительно у больных хронической HCV-инфекцией [5, 7, 8, 9].

Группы пациентов были сопоставимы по возрасту и полу (соответственно  $41,9 \pm 12,2$  и  $41,2 \pm 12,7$  года; соотношение женщины:мужчины – 1,9:1 в 1-й группе и 1,8:1 во 2-й). Среди факторов риска инфицирования у больных ХГ-С 1-й и 2-й групп на первом месте были хирургические манипуляции и гемотрансфузии (соответственно 64,5 и 55,5%). Длительность предполагаемого инфицирования составила в 1-й группе  $14,3 \pm 8,56$  года, во 2-й –  $12,4 \pm 8,64$  года, разница недостоверна ( $p > 0,05$ ).

Несмотря на то, что обе группы больных ХГ-С были сопоставимы по длительности заболевания, у больных 1-й группы чаще отмечались признаки цирроза печени – синдром портальной гипертензии, спленомегалия, асцит (у 39 (35%) и 16 (14%) соответственно,  $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий по среднему уровню показателей цитолиза (АСТ, АЛТ) и холестаза (Г-ГТ, ЩФ) не выявлено. В то же время отмечена существенная разница между группами по среднему уровню холинэстеразы, который был в 2 раза ниже у больных 1-й группы ( $5461,5 \pm 336,27$  и  $8108,53 \pm 322,25$  Ед/мл соответственно), что объясняется большей частотой цирроза печени в этой группе.

Гистологические изменения в печени у 63 больных 1-й группы и 60 2-й не различались по частоте и степени выраженности как общих для хронических заболеваний печени морфологических признаков (некрозы гепатоцитов, воспалительно-клеточная инфильтрация), так и характерных для ХГ-С (жировая дистрофия гепатоцитов, поражение желчных протоков). В то же время у больных 1-й группы по сравнению со 2-й отмечена высокая частота (30,2 и 3,3% соответственно) выявления изменений мелких ветвей а. hepatica в виде пролиферации гладкомышечных клеток, преимущественно у больных с морфологическими признаками фиброза или цирроза печени. Только у 10 больных 1-й группы выявлялись увеличенные в размере лимфоидные фолликулы – так называемое монотипическое лимфопролиферативное заболевание неясного значения (MLDUS) в портальных трактах.

У большинства обследованных больных как 1-й – 44 (69,8%), так и 2-й – 50 (83,3%) группы активность печеночного процесса, оцененная по индексу гисто-

логической активности (ИГА), была минимальной или низкой (1-3 и 4-8 баллов), разница между группами недостоверна ( $p>0,05$ ). В то же время частота выявления более высоких показателей активности (ИГА 9 и более баллов) была достоверно выше у больных с криоглобулинемией ( $p>0,05$ ). Также нами отмечена существенная разница между группами по степени фиброза, оцененному с помощью гистологического индекса фиброза (ГИС). У большинства – 53 больных 1-й группы (84,1%) выявлен выраженный фиброз (3-6 баллов), разница со 2-й группой достоверна ( $p<0,01$ ), у большинства больных 2-й группы (80%) фиброз был мягкий (0-2 балла). При проведении многофакторного анализа подтверждена тесная связь выраженного фиброза с наличием криоглобулинемии ( $p<0,001$ ) и высоким ИГА (более 9 баллов,  $p<0,001$ ), что совпадает с данными литературы [10, 13].

Таким образом, морфологические изменения печени у больных ХГ-С с криоглобулинемией характеризовались более выраженным ГИС и более частым развитием цирроза печени, чем у больных без нее, сопоставимых по возрасту, полу, длительности течения заболевания. Полученные данные позволяют обсуждать более быстрые темпы формирования фиброза у пациентов с криоглобулинемией, возможно, в том числе за счет более активного иммунного воспаления в ткани печени.

Внепеченочные проявления отмечены у 42 больных (38,2%) 1-й группы и у 18 (16,4%) 2-й, их спектр и частота различались. Частота таких проявлений, как пурпура, поражение суставов и периферической нервной системы, тяжелые формы поражения почек, сердца, синдромы Шегрена и Рейно была в 3 раза выше у больных 1-й группы (табл. 1).

Таблица 1

Внепеченочные поражения у больных ХГ-С с криоглобулинемией и без нее

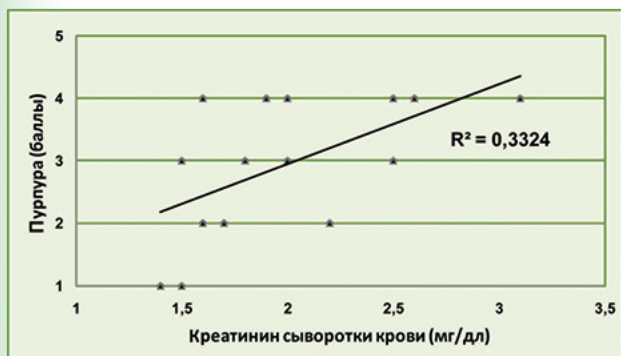
Показатели	Группы больных				$\chi^2$
	1-я (n=110)		2-я (n=110)		
	абс.	%	абс.	%	
Кожный васкулит (пурпура), в т.ч. триада Мельтцера	42	38,2**	10	9,1	5,434
Поражение суставов	35	31,8*	23	20,9	3,120
Синдром Рейно	20	18,2**	5	4,5	5,613
Поражение периферической нервной системы	35	31,8**	8	7,2	5,612
Поражение почек	28	25,4*	11	10,0	5,110
Поражение легких	18	16,3	11	10,0	2,110
«Сухой» синдром	35	31,8**	14	12,7	5,512
Цитопения	19	17,3	18	16,4	1,126
В-лимфома	8	7,3	0	0	2,614
Поражение ЖКТ	4	3,6	2	1,8	1,199

\*  $p<0,05$ ;\*\*  $p<0,01$ .

У большинства из 42 больных 1-й группы внепеченочные симптомы были первыми клиническими признаками скрыто протекающего печеночного процесса, в том числе на стадии цирроза. Эти симптомы маскировали лежащий в их основе ХГ-С, в связи с чем он мог длительно не распознаваться. Одним из наиболее частых и ярких проявлений криоглобулинемии был кожный геморрагический васкулит (пурпура), как изолированный (38,2%;  $\chi^2=5,434$ ;  $p<0,01$ ), так и в составе триады Мельтцера. При применении балльной шкалы оценки, распространенный (тотальный) характер пурпуры с развитием язвенно-некротических дефектов (3-4 балла) встречался у 17 больных (40,5%) 1-й группы и ни у одного – 2-й.

При сопоставлении в группах характера поражения кожи и почек как одного из прогностически значимых проявлений криоглобулинемического васкулита оказалось, что поражение почек среди больных с криоглобулинемией и пурпурой не только отмечалось достоверно чаще, но и протекало более тяжело (отношение шансов (ОШ) 3,46; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,4-8,5;  $p<0,01$ ). Среди 15 больных 1-й группы с клинически тяжелым поражением почек (нефротический (НС) и остроснефритический (ОНС) синдромы) у большинства наблюдались выраженные геморрагические высыпания на коже, в том числе у 3 – язвенно-некротический ангиит. Нами отмечена прямая корреляция между тяжестью кожного васкулита в баллах и тяжестью поражения почек – уровнем креатинина (см. рисунок).





Связь тяжелого кожного васкулита с уровнем креатинина

Таким образом, у больных с криоглобулинемией наблюдается тяжелое рецидивирующее течение кожно-геморрагического синдрома с формированием язвенных дефектов и стойкой гиперпигментации кожи. Пурпуру и лежащий в ее основе ХГ-С можно рассматривать, с одной стороны, как диагностически важный маркер болезни, с другой, учитывая выявленную корреляцию с частотой и тяжестью поражения почек, – в качестве предиктора развития поражения почек, что представляется важным для оценки прогноза.

У 31,8% больных 1-й группы диагностирована острая или подострая симметричная полиневропатия (сенсорная или сенсомоторная), манифестирующая парестезиями, онемением и двигательными нарушениями нижних конечностей, подтвержденная у всех больных. При электромиографии выявлены признаки аксонопатии – уменьшение амплитуды составного мышечного потенциала действия (снижение амплитуды ответов М и S), при этом скорость распространения возбуждения по нервам не снижалась. У 9 (30%) наряду с признаками аксонопатии отмечены признаки миелинопатии – замедление скорости распространения возбуждения по нервам. У 8 больных (26,7%) диагноз был установлен только на основании электронейромиографии, клинические признаки полиневропатии у них отсутствовали. У больных 2-й группы поражение нервов проявлялось развитием преимущественно мононевропатии.

Таким образом, реальная частота поражения периферической нервной системы среди больных ХГ-С с криоглобулинемией выше, чем выявляемая по клиническим симптомам, что необходимо иметь в виду для своевременного (раннего) распознавания и проведения необходимых мер профилактики и лечения.

Среди 28 больных с криоглобулинемией и поражением почек у 15 отмечались тяжелые формы гломерулонефрита – у половины с картиной НС и ОНС, в том числе у 1/4 по типу быстро прогрессирующего гломерулонефрита, у остальных больных 1-й группы и у всех 2-й – с умеренным мочевым синдромом и высокой частотой артериальной гипертензии (АГ) не-

зависимо от формы гломерулонефрита, что совпадает с данными литературы [2, 4]. Нами установлена связь между частотой тяжелых форм гломерулонефрита и уровнем криоглобулинемии: у 13 больных с величиной криокрита более 5% наблюдалось только тяжелое течение нефрита, в то время как среди 15, имеющих величину криокрита менее 5%, отмечался преимущественно латентный гломерулонефрит с умеренным мочевым синдромом, у 2 – НС и у 1 – ОНС.

Клинический анализ показал, что характерной чертой, общей для всех форм криоглобулинемического гломерулонефрита, является раннее присоединение АГ (у 78% больных), нередко трудно контролируемой, с изменениями на глазном дне. Не выявлено каких-либо достоверных различий в уровне АЛТ, АСТ,  $\gamma$ -глобулинов в зависимости от клинических проявлений поражения почек.

По данным многофакторного анализа, уровень криокрита был независимо и достоверно связан с развитием поражения почек ( $r=0,808$ ;  $p<0,001$ ). Относительный риск выявления поражения почек у больных 1-й группы был выше, чем 2-й, в среднем в 4,3 раза (ОШ 4,3; 95% ДИ 1,5-13,4;  $p<0,01$ ). В нашем исследовании среди 15 биопсий почек, полученных от больных ХГ-С, у большинства (13) с картиной НС и ОНС клинически диагностирован криоглобулинемический мезангиокапиллярный гломерулонефрит со всеми отличительными чертами этого типа.

У больных обеих групп отмечено поражение легких, которое характеризовалось у 66,7% пациентов 1-й группы и у всех 2-й развитием фиброзирующего альвеолита с мелкоячеистой перестройкой сосудистого рисунка при мультиспектральной компьютерной томографии. У 8 больных 1-й группы наблюдалось развитие легочного васкулита как части генерализованного васкулита с поражением кожи, почек, периферической нервной системы. Среди пациентов с легочным васкулитом достоверно чаще наблюдалось поражение почек ( $\chi^2=13,75$ ;  $p>0,001$ ), причем у 3 отмечалось тяжелое поражение по типу быстро прогрессирующего гломерулонефрита.

Таким образом, спектр внепеченочных поражений у больных ХГ-С с криоглобулинемией характеризовался высокой частотой распространенной пурпуры с возможностью возникновения язвенно-некротических изменений кожи, поражения суставов с развитием артритов, тяжелых форм поражения почек с высокой АГ и почечной недостаточностью, полиневропатии, легочного васкулита, а также большой частотой выраженных синдрома Рейно и «сухого» синдрома.

Больные 1-й группы отличались от 2-й частотой и характером иммунологических сдвигов. В первую очередь это касалось более высокой частоты повышения сывороточного уровня IgM (68,2 и 13,6% соответственно,  $p<0,001$ ), РФ (86,4 и 20,9% соответственно,

$p < 0,001$ ) и снижения общей гемолитической активности комплемента CH50 (91,8 и 20% соответственно,  $p < 0,001$ ). Частота и степень повышения РФ и снижения гемолитической активности комплемента, так же как и внепеченочных признаков, прямо коррелировала с величиной криокрита ( $p < 0,001$ ).

Большая частота выявления в нашем наблюдении у больных 1-й группы повышенного уровня РФ и IgM отражает наличие у них смешанной криоглобулинемии, состоящей из поликлонального IgG и поли- (3-й тип) или моноклонального (2-й тип) IgM со свойствами РФ. Смешанная криоглобулинемия, ассоциированная с HCV-инфекцией, относится в основном ко 2-му типу, и именно с моноклональным компонентом этого типа IgMкРФ, содержащим WA-кросс-идиотип, связывают патогенные свойства криоглобулинемии [5, 6, 7, 9].

У 25 больных 1-й группы в период наблюдения выявлялся парапротеин Mk ( $4,9 \pm 1,6$  г/л) при исследовании сыворотки крови и/или мочи методами иммунофиксации и free lite ( $k/\lambda < 1,65$ ), у 17 при трепано-биопсии кости – плотные нодулярные В-клеточные лимфопротиператы, обозначаемые как MLDUS. У 8 пациентов по иммунофенотипическим признакам диагностировалась точная (overt) В-клеточная неходжкинская лимфома преимущественно (у 6) из клеток маргинальной зоны с экстранодальным расположением, вовлечением внутри- и забрюшинных лимфа-

тических узлов и локальной нодулярной агрегацией лимфомных клеток в костном мозге.

По данным многофакторного регрессионного анализа, среди всех изученных показателей (клинических, лабораторных, морфологических) факторами неблагоприятного прогноза у больных ХГ-С с криоглобулинемией являются: возраст более 40 лет ( $p < 0,05$ ), криокрит  $> 5\%$  ( $p < 0,001$ ), наличие цирроза печени ( $p < 0,01$ ), повышение уровня сывороточного креатинина на момент установления диагноза ( $p < 0,01$ ), выраженность АГ ( $p < 0,01$ ).

Общая 10-летняя выживаемость больных 1-й группы составила 63%. Риск смерти был выше среди пациентов старше 60 лет, имеющих генерализованный васкулит и поражение почек.

За время наблюдения умерли 15 больных. Среди причин смерти были инфекции после длительного лечения кортикостероидами у 4 больных (26,7%), генерализованный васкулит с развитием легочного кровотечения – у 4 (26,7%), тяжелое поражение почек – у 7 (46,7%). Однако непосредственной причиной смерти большинства из них стало развитие сердечно-сосудистых осложнений – острое нарушение мозгового кровообращения, острая сердечно-сосудистая недостаточность, присоединение инфекции. Основные факторы риска смерти у больных ХГ-С с криоглобулинемией приведены в табл. 2.

Таблица 2

Факторы риска смерти у больных ХГ-С с криоглобулинемией

Показатели	ОШ	95% ДИ	p
Возраст более 60 лет	4,1	1,2-13,1	$< 0,01$
Генерализованный васкулит	3,2	1,1-9,4	0,03
Поражение почек	6,8	2,1-22,1	$< 0,001$

Таким образом, обнаружение криоглобулинемии способствует правильной трактовке клинических симптомов, возникающих в рамках хронической HCV-инфекции, позволяет определять тактику лечения больных и методы профилактики. Необходимо отметить, что лечение ассоциированного с HCV-инфекцией криоглобулинемического васкулита разработано недостаточно. В связи с этим персистирующая криоглобулинемия, особенно высокого уровня, у больных с HCV-инфекцией служит показанием для проведения противовирусной терапии с целью профилактики возникающих в ее рамках тяжелых органических поражений, прежде всего поражения почек и развития лимфом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Милованова С.Ю. Особенности внепеченочных проявлений хронического гепатита С с криоглобулинемией // Врач. 2005. №5. С.27-29.

2. Милованова С.Ю., Козловская Л.В. Криоглобулинемия, ассоциированная с инфекцией, обусловленной гепатитом С. Возможности и ограничения противовирусной терапии // Качество жизни. Болезни почек. 2006. №4. С.25-30.
3. Милованова С.Ю., Козловская Л.В. Современные возможности лечения HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита // Гепатол. форум. 2011. №3. С.11-13.
4. Милованова С.Ю., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б. HCV-ассоциированный криоглобулинемический васкулит с тяжелым поражением почек и развитием В-клеточной лимфомы. Современные возможности изменения прогноза с помощью моноклональных антител к CD 20 и противовирусной терапии // Клин. нефрол. 2011. №2. С.61-69.

5. *Agnello V.* Hepatitis C virus infection and II type cryoglobulinemia; an immunological perspective // *Hepatology*. 1997. V.26. P.1375-1379.
6. *Cacoub P., Renou C., Rosenthal E.* et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherché en Médecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C // *Medicine*. 2000. V.79. P.47-56.
7. *Dammacco F.* HCV infection and cryoglobulinemia. London – Milan: Springer, 2012. 360 p.
8. *Ferri C.* Mixed cryoglobulins (review) // *Orphanet J. Rare Dis*. 2008. V.3. P.25.
9. *Ferri C., La Civita L., Longombardo G.* et al. Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia (review) // *Eur. J. Clin. Invest*. 1993. V.23. P.399-405.
10. *Kayali Z., Buckwold V.E., Zimmerman B.* Hepatitis C, cryoglobulinemia and cirrhosis: a meta analysis // *Hepatology*. 2002. V.36. P.978-985.
11. *Lunel F., Musset L., Cacoub P.* et al. Cryoglobulinemia in chronic liver disease: role of hepatitis C virus damage // *Gastroenterology*. 1994. V.106. P.1291-1300.
12. *Pellicano R., Leone N., Maiocco I.A., Modena V.* et al. Chronic HCV hepatopathy and cryoglobulinemia. The associated clinical spectrum // *Minerva Med*. 1999. V.90. P.1-5.
13. *Siagris D., Christofidou M., Lekkou A.* et al. Cryoglobulinemia and progression of fibrosis in chronic HCV infection cause or effect? // *J. Infect*. 2004. V.49. P.236-241.

## ОСОБЕННОСТИ СПЕКТРА И РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ МИКРОФЛОРЫ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЛИТОТРИПСИИ

**А.А. Подойницын, А.Б. Зулкарнаев, Е.В. Русанова**

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Анализируется спектр микрофлоры у больных мочекаменной болезнью в различных биологических средах – в моче, полученной естественным путем и из нефростомического дренажа, а также в крови. Установлено, что наиболее часто встречаются кишечная палочка и энтерококки.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, инфекционные осложнения, сепсис, эндотоксин, резистентность к антибиотикам.

### MICROFLORA SPECTRUM FEATURES AND ANTIBIOTIC RESISTANCE IN PATIENTS AFTER LITHOTRIPSY

**A.A. Podojnicin, A.B. Zulkarnaev, E.V. Rusanova**

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)*

The article presents the spectrum of microflora in patients with urolithiasis in various biological fluids: blood, urine naturally collected, and the nephrostomy tube fluid. It was found that the most common bacteria were *E. coli* and *Enterococcus*. Resistance of bacteria to antibiotics was also analyzed. The high level of antibiotic resistance was revealed which made the treatment of such patients very difficult.

**Key words:** urolithiasis, infection complications, sepsis, endotoxin, antibiotic resistance.

Число больных мочекаменной болезнью (МКБ) ежегодно растет. При этом относительное количество инфекционных осложнений после различных операций литотрипсии остается практически стабильным, без четкой тенденции к уменьшению [2].

Нередко МКБ протекает с развитием инфекционных осложнений различной степени тяжести, что делает необходимым проведение антибактериальной терапии. При этом нет единого мнения относительно препаратов выбора для лечения подобных состояний. Постоянный мониторинг спектра возбудителей инфекций может улучшить результаты лечения больных [1, 4, 5, 6].

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мы проанализировали видовой состав микрофлоры у 481 больного МКБ в различных биологических средах. Исследовали посевы мочи (786 проб), полученной естественным путем (702) или из нефростомического дренажа (84), а также крови (69 проб). Всего было проанализировано 855 проб.

Чувствительность к линезолиду, ванкомицину, линкомицину определяли только у грамположительных бактерий. Первичный посев биоматериала проводили на питательные среды: агар, желточно-солевой агар по

Чистовичу, Эндо, Сабуро. Идентификацию выделенных чистых культур осуществляли общепринятыми методами. Исследование крови проводили качественным методом с использованием аппарата Bactec (Bacton Dickinson, США). Антибиотикочувствительность определяли диско-диффузионным методом.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая высеваемость оказалась довольно высокой – в 672 образцах (77%) мы отметили рост микрофлоры (567 образцов мочи, полученной естественным путем (81%), и 76 – из нефростомического дренажа (90%), а также 29 образцов крови (42%). Таким образом, всего в моче частота роста микрофлоры была отмечена в 82% посевов. Это подтверждает высокую обсемененность мочевых путей у больных МКБ. Высокая встречаемость положительных посевов крови (42%), в свою очередь, может свидетельствовать о быстром прогрессировании инфекционного процесса и миграции возбудителя в системный кровоток, что значительно отягощает течение заболевания и осложняет лечение.

Грамотрицательные бактерии встречались в 57% случаев, грамположительные – в 32%, грибы – в 11%. Сводные данные по характеру микрофлоры в различных биологических средах представлены в табл. 1.

Таблица 1

## Факторы риска смерти у больных ХГ-С с криоглобулинемией

Микроорганизмы		Кровь	Моча		Всего
			полученная естественным путем	по нефростоме	
Флора	грамположительная	28	16	19	16
	грамотрицательная	31	53	33	49
	грибы	0	2	13	3
	смешанная	41	30	35	31
Состав смешанной флоры	грамположительная/грамотрицательная	100	54	0	60
	грамотрицательная/ грибы	0	14	76	13
	грамположительная/ грибы	0	13	14	12
	грамположительная/грамотрицательная/грибы	0	18	10	15

Как видно из табл. 1, чаще всего встречались грамотрицательные бактерии – практически в половине наблюдений. Примерно в трети случаев флора носила смешанный характер.

Следует отметить, что при положительных посевах крови на стерильность флора чаще всего имела смешанный характер. В моче, полученной естественным путем, чаще встречались грамотрицательные бактерии, а в полученной из нефростомического дренажа – примерно с равной частотой грамотрицательная и смешанная флора. Грибы наиболее часто встречались в посевах мочи из нефростомы – 13%.

При анализе микробных ассоциаций в посевах у больных МКБ были выявлены следующие закономерности. Наиболее часто отмечалось сочетание грам-

положительной и грамотрицательной микрофлоры, различные сочетания грамположительной, грамотрицательной флоры и грибов – примерно в равных соотношениях. При этом в крови во всех случаях смешанной флоры наблюдалось сочетание грамположительных и грамотрицательных бактерий. В моче картина была несколько иной: при получении естественным путем также наиболее часто отмечались ассоциации грамположительных и грамотрицательных бактерий (более половины случаев), а при получении из нефростомического дренажа грамотрицательные бактерии чаще всего сочетались с грибами (более 3/4 случаев).

Мы провели также анализ видового состава микрофлоры в различных биологических средах (табл. 2).

Таблица 2

## Факторы риска смерти у больных ХГ-С с криоглобулинемией

Микроорганизмы	Кровь	Моча		Всего
		полученная естественным путем	по нефростоме	
<i>Enterococcus spp.</i>	15	9	12	18
<i>Staphylococcus spp.</i>	10	7	9	14
<i>Klebsiella spp.</i>	11	6	6	12
<i>P. aeruginosa</i>	2	5	5	9
<i>Enterobacter spp.</i>	0	5	3	8
<i>E. coli spp.</i>	9	11	8	19
<i>Acinetobacter spp.</i>	4	2	2	4
<i>Proteus spp.</i>	0	1	2	3
Грамотрицательные неферментирующие бактерии	0	1	2	2
Плесневые грибы	0	1	1	1
<i>Candida</i>	0	4	3	8
Дрожжевые грибы	0	1	2	2

Наиболее распространенными бактериями в посевах были *E. coli* и *Enterococcus*. Часто встречались *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter*. Обращает на себя внимание относительно высокая частота кандидоза – грибы рода *Candida* отмечены в 8% посевах.

Банальное расширение спектра антибиотиков не дает желаемого улучшения результатов лечения инфекций. Частично это обусловлено растущей поливалентной резистентностью госпитальной микрофлоры

даже к современным антибиотикам. С другой стороны, у пациентов с МКБ, как правило, в анамнезе имеется большое количество курсов антибактериальной терапии, что также способствует снижению ее эффективности.

Частота встречаемости бактерий в различных биологических средах у больных МКБ различается. В связи с этим антибактериальная терапия также имеет свои особенности. Чувствительность грамположительных бактерий представлена на рис. 1.

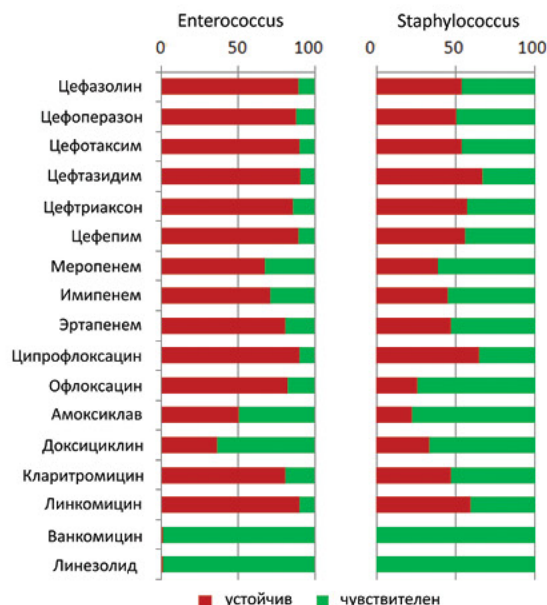


Рис. 1. Чувствительность грамположительных бактерий к антибиотикам у больных МКБ, %

Наиболее распространенные грамположительные бактерии – энтерококки – обладали выраженной антибактериальной резистентностью, особенно к цефалоспорином и ципрофлоксацину, а также весьма высокой – к карбапенемам. Стафилококки отличались более высокой чувствительностью практически ко всем антибиотикам. Обращает на себя внимание высокая

степень их резистентности к наиболее часто назначаемым антибиотикам – цефтриаксону и ципрофлоксацину. Эффективными препаратами в данном случае могут быть амоксилав, ванкомицин и линезолид. Чувствительность грамотрицательных бактерий представлена на рис. 2.

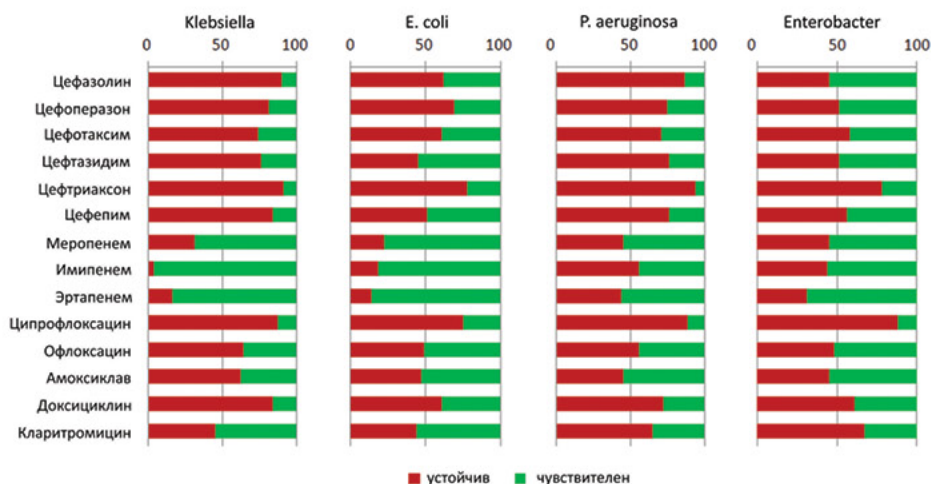


Рис. 2. Чувствительность грамотрицательных бактерий к антибиотикам у больных МКБ, %

Весьма неблагоприятным фактором, значительно отягощающим течение заболевания, является инфекция, вызванная синегнойной палочкой или клебсиеллой. Эти бактерии обладают выраженной резистентностью к антибиотикам различных групп, при этом синегнойная палочка в значительной степени рези-

стентна даже к карбапенемам. Кишечная палочка и энтеробактер имеют несколько меньшую резистентность.

Мы также проанализировали общую чувствительность микрофлоры в различных биологических средах у больных МКБ (рис. 3).

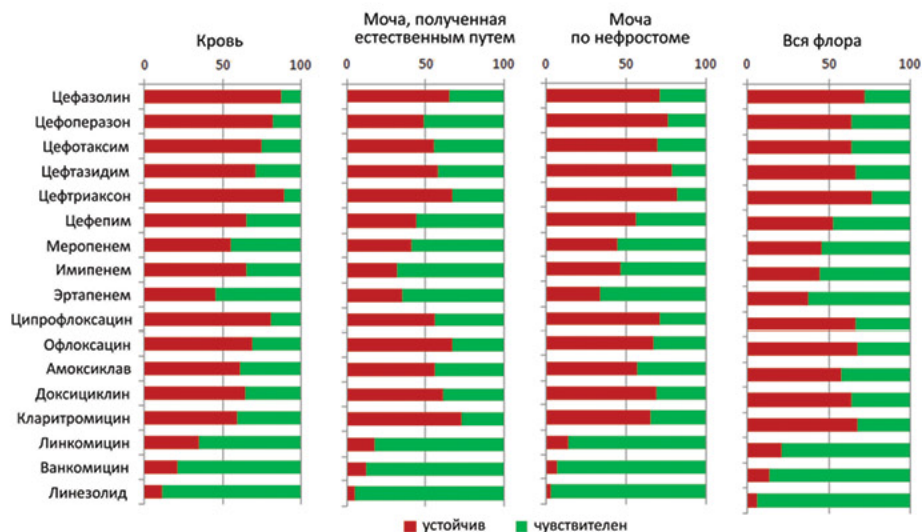


Рис. 3. Чувствительность микрофлоры к антибиотикам у больных МКБ в различных биологических средах, %

Микрофлора в моче, полученной естественным путем, обладала самой меньшей выраженностью резистентности к антибиотикам: ее чувствительность — 45-55%, наиболее высокая — к карбапенемам. При тяжелом течении заболевания и необходимости нефростомии, как правило, присоединяется более агрессивная флора с выраженной резистентностью к антибиотикам. Флора в крови обладала самой выраженной резистентностью, при том, что посеvy крови в абсолютном большинстве случаев брались на фоне антибактериальной терапии.

У пациентов с МКБ в различных биологических средах в 49% высевается изолированная грамотрицательная микрофлора, более чем в 25% грамотрицательные бактерии находятся в различных ассоциациях с грамположительными бактериями или грибами.

Высокая частота встречаемости грамотрицательной флоры в мочевых путях признается большинством авторов. Многие из них указывают, что грамотрицательные бактерии являются основными возбудителями при развитии инфекционных осложнений у больных МКБ [3, 4, 5, 6].

Известно, что грамотрицательные бактерии содержат в своем составе эндотоксин — облигатный компонент клеточной стенки. Он является одним из сильнейших пирогенов и обладает чрезвычайно высокой биологической активностью, взаимодействуя прямым или косвенным образом с системами коагуляции, комплемента, клетками крови — моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, эозинофилами, а также эндотели-

оцитами с последующим освобождением множества медиаторов, что клинически проявляется тяжелой системной воспалительной реакцией.

Адекватная антибактериальная терапия, особенно препаратами бактерицидного действия, приводит к повышенному распаду бактерий, что отягощает системную эндотоксинемию. В таких условиях физиологические эндотоксинсвязывающие системы быстро истощаются. Запускаемые эндотоксином патологические реакции приводят к целому каскаду нарушений гемостаза. В связи с этим мы изучили особенности динамики концентрации эндотоксина в крови у 44 больных МКБ с лихорадкой после литотрипсии.

На 1-2-е сутки после этой операции у больных наблюдается значительное поступление эндотоксина в кровь с постепенным последующим снижением его концентрации. Учитывая характер микрофлоры в мочевых путях у больных МКБ, мы полагаем, что гипертермическая реакция, которая в первые сутки-двое у ряда больных носит гектический характер, связана главным образом с эндотоксинемией. Это можно объяснить, с одной стороны, лизисом бактерий в результате действия антибиотиков, а с другой — неизбежным повреждением естественных барьеров во время литотрипсии, что в значительной мере способствует поступлению эндотоксина в кровь.

Обращает на себя внимание тот факт, что в посевах крови и мочи у 18 больных выявлена только грамположительная флора, однако даже у этих пациентов мы

отмечали подъем концентрации эндотоксина в крови. Это свидетельствует о том, что присутствующая в очаге грамотрицательная флора не всегда может быть выявлена рутинными исследованиями. Точному определению микробного пейзажа в очаге инфекции способна помешать и проводимая антибактериальная терапия. Поэтому у лихорадящих больных может быть полезным определение концентрации эндотоксина на высоте лихорадки.

С целью точной идентификации возбудителей инфекции у лихорадящих больных, в крови которых обнаружен высокий уровень эндотоксина, а в посевах биоматериала выявлены только грамположительные бактерии, мы использовали специальные диагностические наборы для определения родовой и видовой принадлежности липополисахарида. В основе данного диагностического метода лежит метод активированных частиц, который заключается в специфичной реакции между эндотоксином определенного рода или вида грамотрицательной бактерии и моноклональными антителами класса IgG, фиксированными на полимерных микросферах. Взаимодействие эндотоксина с антителом активирует полимерные частицы, вызывая их агрегацию. Эту реакцию можно оценить макроскопически, что не требует специального оборудования. Длительность постановки теста – 10 минут.

Благодаря данной методике удалось не только установить факт присутствия в очаге грамотрицательной микрофлоры, но и определить ее род и вид. Это позволило провести наиболее адекватную антибактериальную терапию, что важно, поскольку резистентность грамотрицательных бактерий является значительной проблемой во всем мире, особенно в отношении энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия. В настоящее время в России

распространенность фактора резистентности бета-лактамазы расширенного спектра составляет от 52 до 71%, что в несколько раз больше, чем в Европе [2, 3, 4].

Таким образом, можно заключить, что растущая резистентность возбудителей к антибиотикам – весьма серьезная проблема. Отмечается крайне высокая резистентность к антибиотикам первого ряда, в большинстве делающая их применение неэффективным. Это значительно отягощает течение инфекционного процесса и требует поиска новых способов терапии при развитии серьезных инфекционных осложнений у больных МКБ. В значительной мере улучшить результаты лечения инфекций может определение концентрации эндотоксина в крови, а также его родовой и видовой принадлежности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородов В.Б. Актуальные вопросы диагностики и лечения сепсиса // Инф. антимикр. тер. 2001. №6. С.3-6.
2. Вагенлехнер Ф.М., Набер К.Г. Лечение инфекций мочеполовой системы: настоящее и будущее // Рус. мед. журн. 2009. №9. С.655-660.
3. Курчева А.В., Паскалев Д.Н. Нозокомиальная инфекция мочевого тракта // Нефрология. 2005. №9. С.29-33.
4. Рациональная фармакотерапия в урологии: Руководство для практических врачей / под ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой. М.: Литтерра, 2006. С.312-317.
5. Hohenfellner M., Richard A.S. Emergencies in Urology. Berlin – Heidelberg: Springer-verlag, 2007. P.659.
6. Om P.K., Raizada A. Approach to a patient with urosepsis // J. Glob. Inf. Dis. 2009. V.1, Issue 1. P.57-63.



## БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ У БЕРЕМЕННЫХ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

*Н.Б. Гордовская, Ю.В. Коротчаева*

*ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова*

Рассматриваются вопросы скрининга, диагностики и лечения бессимптомной бактериурии у беременных, которая выявляется в 2-13% наблюдений и служит фактором риска развития в 30-40% случаев гестационного пиелонефрита. Профилактическая антибактериальная терапия бессимптомной бактериурии предотвращает развитие пиелонефрита у 70-80% женщин.

**Ключевые слова:** бессимптомная бактериурия, беременность, скрининг, антибактериальная терапия, фитотерапия.

### ASYMPTOMATIC BACTERIURIA IN PREGNANT WOMEN: DIAGNOSTICS AND TREATMENT

*N.B. Gordovskaya, J.V. Korotchaeva*

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

In this article, the questions of screening, diagnostics and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnant women are considered. AB is found in 2-13% of pregnant women and it is a risk factor of gestational pyelonephritis development in 30-40% of pregnant women. Timely antibacterial therapy of AB prevents development of pyelonephritis in 70-80% of cases.

**Key words:** asymptomatic bacteriuria, pregnancy, screening, antibacterial therapy, phytotherapy.

#### ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевых путей (ИМП) широко распространены среди женщин детородного возраста и в общей популяции беременных могут достигать 8% [2, 4, 10, 18]. Беременность является фактором риска развития как неосложненных (в 4-10% случаев), так и осложненных ИМП, что объясняется анатомофункциональными и гормональными изменениями, связанными с беременностью (гипотония и гипокинезия почечных лоханок и мочеточников, снижение тонуса мочевого пузыря вследствие гиперпрогестеронемии, увеличение объема остаточной мочи, иногда появление пузырно-мочеточниковых и/или мочеточнико-лоханочного рефлюксов, повышение pH мочи вследствие бикарбонатурии и др.). Функциональные нарушения и механическая обструкция мочевыводящих путей растущей маткой, изменение физико-химических свойств мочи могут способствовать бактериальному росту и восходящей миграции бактерий в верхние отделы мочевыводящих путей.

Во время беременности мочевиная инфекция может проявляться бессимптомной бактериурией (ББ), острым циститом, острым пиелонефритом или обострением хронического. Частота ББ у беременных составляет от 2 до 13% (в зависимости от социально-экономического положения), в среднем – 6% [1, 4]. Беременные женщи-

ны, имеющие ББ, представляют собой группу высокого риска для развития острого цистита, гестационного пиелонефрита не только в дородовом, но и в послеродовом периоде [2, 4, 11, 13, 15].

Проведенные в последние годы контролируемые исследования убедительно показали, что у 30-40% беременных женщин с нелеченной до беременности ББ развивается острый гестационный пиелонефрит, чаще во II и III триместрах [1, 4]. Своевременное выявление и лечение ББ крайне важно уже на ранних сроках беременности, поскольку, несмотря на отсутствие клинических проявлений, создающее обманчивое впечатление благополучия, ББ также ассоциирована с высокой частотой акушерских осложнений: преждевременных родов, преэклампсии, антенатальной гибели плода, гипотрофии новорожденного [2, 4, 11, 13, 15].

#### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Наиболее частыми возбудителями ББ являются микроорганизмы группы энтеробактерий, среди которых преобладают различные штаммы *E. coli* (до 80% и более); реже встречаются стафилококки, энтерококки, прочие возбудители, что подтверждается результатами многочисленных исследований, в том числе проведенных в акушерской клинике [4, 7, 8, 17].

Персистенцию бактериурии способствуют особенности как организма «хозяина» (дефекты местных защитных механизмов – недостаточная выработка нейтрализующих антител, снижение содержания лактобактерий во влагалище и др.), так и микроорганизма, обладающего определенным набором факторов вирулентности (жгутики, ответственные за подвижность бактерий, фимбрии разных типов, адгезины, гемолизин, аэробактин, К-антиген и др.). Ключевую роль в распознавании патоген-ассоциированных молекулярных структур микробных или вирусных компонентов и инициации иммунного ответа играют и Toll-like-рецепторы, с открытием которых связывают новые представления о механизмах развития инфекционного процесса [3].

### СКРИНИНГ

Учитывая высокую вероятность развития восходящей ИМП у беременных с ББ, скринингу на выявление ББ подлежат все беременные женщины, родильницы, а также пациентки, планирующие беременность, если в общем анализе мочи констатируют изолированную бактериурию в отсутствие клинических признаков инфекции. Рекомендуемые методы скрининга:

- расспрос, знакомство с анамнезом – выявляют факторы, способствующие нарушению уродинамики, предрасполагающие к появлению бактериурии (врожденные урологические аномалии, гидронефроз, нефролитиаз, ранее перенесенная ИМП, инструментальные вмешательства на мочевых путях, применение цитостатиков, сексуальная активность и др.);
- общий анализ мочи – обнаруживают бактериурию в отсутствие лейкоцитурii (иногда незначительная), эритроцитурii, протеинурии;
- ультразвуковое исследование почек – для исключения причин, способствующих нарушению внутривисцеральной уродинамики.

### ДИАГНОСТИКА

Основу диагностики составляет детальный анамнез и тщательное обследование. Знакомство с анамнезом может выявить факторы, предрасполагающие к развитию ББ. Характерных жалоб, а также признаков, выявляемых при физическом обследовании, для ББ не описано. Для диагностики ББ необходимо выполнение бактериологического анализа мочи (определение возбудителя, микробного числа, чувствительности к антибиотикам). Основными критериями ББ являются:

- бактериурия, равная или превышающая 10<sup>5</sup> КОЕ/мл в двух последовательных пробах мочи, собранных с соблюдением правил гигиены с интервалом не менее 24 часов (обычно 3-7 суток) при обнаружении одного и того же вида бактерий;

- отсутствие клинических признаков инфекции;
- лейкоцитурia (возможна).

При инфекциях, вызванных *S. saprophyticus* и разновидностями *Candida*, нижней границей признается бактериурия, равная или превышающая 10<sup>4</sup> КОЕ/мл. Низкая бактериурия может быть вызвана медленным ростом некоторых уропатогенных штаммов, таких как *S. saprophyticus*. У большинства женщин бактериурия может быть обнаружена уже при первом визите к врачу в ранние сроки беременности, лишь примерно у 1% она развивается в более поздние сроки.

При выявлении бактериурии необходимо учитывать возможности несоблюдения гигиены при заборе мочи, особенно если высеваются различные возбудители или неуропатогенные микроорганизмы. Кроме того, следует иметь в виду и возможность наличия у беременных женщин бактериального вагиноза, своевременно не диагностированного акушерами-гинекологами. Среди беременных группы риска бактериальный вагиноз выявляют в 28-35% случаев [1].

### ЛЕЧЕНИЕ

Лечение мочевой инфекции у женщин в период беременности остается серьезной и далеко не решенной проблемой как в акушерской, так и в нефрологической практике. Это обусловлено ограниченным выбором антимикробных препаратов из-за их возможного трансплацентарного перехода и неблагоприятного влияния на плод, развитием резистентности возбудителей к ранее применяемым препаратам и нередко латентным или рецидивирующим течением инфекции во время беременности.

Беременные женщины, имеющие ББ, представляют собой группу высокого риска для развития осложнений как в дородовой, так и в послеродовой период, в связи с чем ББ у беременных является показанием к назначению антибактериальной терапии [2, 4, 11, 13, 15]. Лечение ББ в ранние сроки беременности в 70-80% случаев предотвращает развитие гестационного пиелонефрита, в 5-10% всех случаев – недонашивания [10, 15]. Систематизированный Кокрановский обзор результатов 14 рандомизированных контролируемых исследований по эффективности терапии антибиотиками ББ у беременных по сравнению с плацебо и неназначением антибиотиков показал эффективность антибиотикотерапии не только в устранении ББ – отношение рисков (ОР) 0,25; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,14-0,48, но и в снижении риска пиелонефрита у беременных (ОР 0,23; 95% ДИ 0,13-0,41). Отмечено также снижение частоты новых случаев рождения детей с низкой массой тела (ОР 0,66; 95% ДИ 0,49-0,89) [20].

При выборе антимикробного препарата следует учитывать его безопасность для плода (критерии Американской рабочей группы по контролю за ле-

карствами и пищевыми продуктами – Food and Drug Administration, FDA), низкий уровень антибиотикорезистентности в отношении основных возбудителей в регионе, длительность сохранения концентрации антибиотика в моче, срок беременности. Лечение целесообразно проводить после 10-12-й недели беременности (из-за возможного тератогенного влияния препарата).

Для обеспечения усиленного диуреза, способствующего вымыванию бактерий и других примесей (слизи, солей), назначают обильное питье (диурез не менее 1-1,2 л/сут). Препаратами выбора являются фосфомицин трометамол, пероральные цефалоспорины II и III поколения (цефалексин, цефиксим, цефтибутен, цефуроксим аксетил), амоксициллин/клавуланат (препарат резерва), нитрофураны (только II триместр) [1, 8, 9, 16, 17, 19]. В связи с высоким уровнем устойчивости *E. coli* к ампициллину (более 37%), по данным многоцентрового исследования, проведенного в различных регионах России, этот препарат не рекомендуют применять для лечения ИМП без уточнения его чувствительности к выделенным микроорганизмам [7, 8, 12].

Несмотря на длительное (свыше 60 лет) использование нитрофуранов в медицине, уровень резистентности к ним штаммов *E. coli* и *S. Saprophyticus* остается низким [3]. Отсутствие тератогенных свойств фуразидина (фурагина) подтверждено в популяционных исследованиях у 61 тыс. женщин [14]. Новая пероральная форма растворимого фурагина – фурамаг (фуразидина калиевая соль + магния карбонат основной) обладает лучшей биодоступностью (в 2,5-3 раза по сравнению с биодоступностью фурагина), большей концентрацией в моче, что оказывает более выраженный терапевтический эффект, и может применяться в более низких дозах, чем фурагин. В отличие от антибиотиков, фурамаг даже при длительном применении не вызывает дисбиозов [3]. Независимо от вида антибактериального препарата рекомендуется обычно 5-7-дневный курс терапии. Препаратами выбора являются: фосфомицин трометамол внутрь 3 г однократно; фурамаг внутрь по 50 мг 3 р/сут, или фурагин внутрь по 100 мг 3 р/сут, или цефалексин внутрь по 500 мг 4 р/сут, или цефиксим внутрь по 400 мг 1 р/сут, или цефтибутен внутрь по 400 мг 1 р/сут, или цефуроксим аксетил внутрь по 250-500 мг 2 р/сут. Альтернативным препаратом служит амоксициллин/клавуланат по 625 мг 3 р/сут. Пенициллины и нитрофураны для усиления их действия рекомендовано принимать с растительными препаратами, закисляющими мочу (с клюквенным или брусничным морсом).

Эффективным препаратом первой линии в лечении ББ является фосфомицин трометамол (монурал), оказывающий бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии, включая

синегнойную палочку. Высокая концентрация препарата в моче удерживается на протяжении 48-72 часов, что достаточно для стерилизации и получения лечебного эффекта (назначение препарата однократно в разовой дозе 3 г).

До начала и после окончания терапии целесообразно проводить бактериологическое исследование мочи. Эффективность лечения оценивают на основании результатов микробиологического исследования мочи (эрадикация возбудителя) после завершения терапии (через 1-4 недели после лечения и еще раз перед родами).

Определенную роль в достижении ремиссии и профилактике рецидивов ИМП играют лекарственные средства растительного происхождения (брусничный лист, клюквенный сок, толокнянка и др.). В последние годы хорошо себя зарекомендовал препарат растительного происхождения «Канефрон Н». Его эффективность и безопасность во вторичной профилактике острого гестационного пиелонефрита убедительно доказаны в ряде исследований [2, 6]. Растительные компоненты, входящие в препарат, обладают комплексным эффектом: спазмолитическим в отношении мочевых путей, противовоспалительным, мочегонным и антибактериальным (может также потенцировать действие противомикробных препаратов). Беременным женщинам препарат назначается по 2 драже 3 раза в сутки вне зависимости от приема пищи. Длительность терапии зависит от клинической картины заболевания и определяется индивидуально. Препарат может применяться как в сочетании с антибиотиком для сокращения срока его приема, так и самостоятельно в качестве профилактического средства.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Скринингу на выявление ББ подлежат все беременные женщины, родильницы, а также пациентки, планирующие беременность, если в общем анализе мочи констатируют изолированную бактериурию в отсутствие клинических признаков мочевой инфекции.

Беременные с ББ составляют группу высокого риска возникновения осложнений беременности – развития острого цистита, гестационного пиелонефрита. В этих случаях требуется своевременное проведение антибактериальной терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. М.: Триада-Х, 2004. С.67-76.
2. Елохина Т.Б., Орджоникидзе А.И., Емельянова А.И., Пустотина О.А. Новые подходы к профилактике заболеваний мочевыводящих путей у беременных // Мед. кафедра. 2003. №5. С.88-94.

3. *Каюков И.Г.* Некоторые вопросы этиопатогенеза, диагностики и тактики ведения пациентов при инфекциях мочевых путей // *Нефрология*. 2011. №5. С.71-80.
4. *Никонов А.П., Асцатурова О.Р., Капительный В.А.* Инфекции мочевыводящих путей и беременность // *Гинекология*. 2007. №1.
5. *Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И., Елохина Т.Б., Пустотина О.А.* Применение Канефрона в профилактике обострений пиелонефрита у беременных // *Материалы IV Российского форума «Мать и дитя»*. М., 2002. С.449-450.
6. *Перепанова Т.С., Хазан П.Л.* Растительный препарат канефрон-Н в лечении и профилактике инфекций мочевых путей // *Врач. сословие*. 2005. №4-5. С.1-4.
7. *Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Кречикова О.И.* Резистентность внебольничных возбудителей инфекций мочевыводящих путей на основании многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II // *Урология*. 2004. №2. С.13-17.
8. *Рафальский В.В., Чилова Р.А., Иценко А.И.* Инфекции мочевыводящих путей у беременных: антибиотикорезистентность, анализ практики выбора антибактериальной терапии в России // *Эффект. фармакотер. акуш. гин.* 2006. №5. С.20-24.
9. *Синякова Л.А., Косова И.В.* Инфекции мочевых путей у беременных: ошибки диагностики и лечения // *Consilium Med.* 2008. №4. С.98-102.
10. *Шехтман М.М.* *Акушерская нефрология*. М.: Три-ада Х, 2000.
11. *Beaufils M.* *Pregnancy*. Oxford Textbook of Clinical Nephrology / ed. A. Davison, S. Cameron, J. Grunfeld et al. 1998. 2 ed. P.1704-1713.
12. *Chen Lf., Chopra T., Kaye K.S.* Pathogens resistant to antibacterial agents // *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2009. V.23. P.817-845.
13. *Cunningham F.G., Lucas M.J.* Urinary tract infections complicating pregnancy // *Baill. Clin. Obstet. Gynaecol.* 1994. No.8. P.353-373.
14. *Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H.T., Olsen J.* A population-based case-control teratologic study of furazidone, a nitrofurantoin-derivative treatment during pregnancy // *Clin. Nephrol.* 2000. V.53, No.4. P.257-263.
15. *Gratacos E., Torres P.J., Vila J. et al.* Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy to prevent pyelonephritis // *J. Infect. Dis.* 1994. V.169, No.6. P.1390-1392.
16. *Lumbiganon P., Laopaiboon M., Thinkhamrop J.* Screening and treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy // *Cur. Opin. Obstet. Gynecol.* 2010. V.22. P.95-99.
17. *McGready R., Wuthiekanun V., Ashley E.A. et al.* Diagnostic and Treatment Difficulties of Pyelonephritis in Pregnancy in Resource-Limited Settings // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2010. V.83, No.6. P.1322-1329.
18. *Schnarr J., Smaill F.* Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy // *Eur. J. Clin. Invest.* 2008. V.38 (Suppl. 2). P.50-57.
19. *Smaill F., Vazquez J.C.* Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Apr. 18; (2): CD000490.
20. *Smaill F., Vazquez J.C.* Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Issue 4. Apr. No: CD000490/DOI: 10.1002/14651858.CD000490.pub2.

## ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ФОТОХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛИМФОМАХ КОЖИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ

*А.В. Кильдюшевский, В.А. Федулкина, О.А. Фомина, А.М. Фомин*

*ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)*

Описан новый иммунотерапевтический метод – экстракорпоральная фотохимиотерапия. Освещены вопросы, касающиеся его применения при Т-клеточной лимфоме кожи и трансплантации солидных органов. Особое внимание уделено механизму терапевтического действия данного метода.

**Ключевые слова:** экстракорпоральная фотохимиотерапия, фотоферез, Т-клеточная лимфома кожи, трансплантация.

### APPLICATION OF EXTRACORPOREAL PHOTOCHEMOTHERAPY IN SKIN LYMPHOMAS AND TRANSPLANTATION OF SOLID ORGANS

*A.V. Kildyushevsky, V.A. Fedulkina, O.A. Fomina, A.M. Fomin*

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (MONIKI)*

The new immunotherapeutic method is presented in the review – an extracorporeal photochemotherapy. The questions concerning its application in the T-cellular lymphoma of skin and transplantation of solid bodies are discussed. The special attention is paid to the mechanism of its therapeutic action.

**Key words:** extracorporeal photochemotherapy, photopheresis, T-cellular lymphoma skin, transplantation.

Экстракорпоральная фотохимиотерапия (ЭФХТ), или фотоферез, – это метод лечения, в основе которого лежит воздействие *in vitro* активированных ультрафиолетовым светом молекул 8-метоксипсоралена (8-МОП) на лимфоциты крови. ЭФХТ была предложена в 1987 г. группой исследователей Йельского университета (США) во главе с профессором R. Edelson в качестве терапии Т-клеточной лимфомы кожи (ТЛК) [20]. Применение этого метода у больных позволило добиться повышения медианы выживания вдвое. В настоящее время ЭФХТ применяется более чем в 200 медицинских центрах по всему миру. Она зарекомендовала себя как наиболее успешный и эффективный метод иммунотерапии для лечения заболеваний, обусловленных нарушением функции Т-клеточной системы иммунитета [35].

Эффективность ЭФХТ была доказана на основании принципов доказательной медицины при высокодозной химиотерапии и трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в случае развития реакции «трансплантат против хозяина» у больных гемобластозами [32], а также лечения и профилактики острого отторжения при трансплантации сердца [7]. При почечной трансплантации есть несколько со-

общений с участием около 50 пациентов, когда курсы ЭФХТ различной интенсивности были с успехом использованы для купирования устойчивых эпизодов острого отторжения [6, 17, 27, 38, 52]. Применение данного метода эффективно и при некоторых аутоиммунных заболеваниях: системном склерозе (склеродермии) [48], вульгарной пузырчатке [1], псориазе [2], ревматоидном артрите [37] и др. Все авторы подчеркивают, что при этом отсутствуют свойственные иммуносупрессии инфекционные осложнения и злокачественные новообразования.

#### МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ФОТОХИМИОТЕРАПИИ

Процедура ЭФХТ включает в себя три последовательных этапа: сбор мононуклеарных клеток (МНК), облучение этих клеток в присутствии 8-МОП ультрафиолетовым светом с длиной волны 320-400 нм и мощностью 2 Дж/см<sup>2</sup> и реинфузию облученных МНК в течение 30-40 минут [55].

Авторы этой методики совместно с фирмой Therakos разработали аппарат UVAR, в котором последовательно происходят сепарация клеток и ультрафиолетовое облучение. Сбор МНК проводится ме-

тодом прерывистого разделения клеток из вены. Вся процедура состоит из 6 (при емкости колокола 125,0 мл) или 3 (при емкости колокола 250,0 мл) циклов. В ходе процедуры лейкоциты собирали и облучали в специальной камере, интегрированной в тот же аппарат. В первых исследованиях больные принимали внутрь фотосенсибилизирующий препарат 8-МОП из расчета 0,6 мг/кг массы тела за 1-2 часа до сбора МНК. Впоследствии с целью стандартизации концентрации фотоактивных препаратов и уменьшения частоты побочных эффектов (тошнота, рвота), обусловленных этими препаратами, были разработаны жидкие формы (UVADEX от Therakos и EC-8-МОП от Gerot Pharmaceutical), которые применяются в низкой концентрации (200 нг/мл) и добавляются непосредственно в суспензию выделенных клеток.

В 1994 г. G. Andreu и соавт. [4] предложили изменения в процедуре проведения ЭФХТ: первый шаг – сбор МНК – выполнялся с использованием клеточного сепаратора непрерывного действия (Gambro Spectra), затем в собранную клеточную фракцию добавляли 200 нг/мл 8-МОП и переводили ее в специальный пластиковый контейнер (Macopharma) с последующим ультрафиолетовым облучением в специализированных устройствах (UV-Matic, Vilber-Lourmat). Этот метод был назван техникой offline в отличие от техники online, предложенной фирмой Therakos, которая впоследствии разработала новую оригинальную версию устройства: полностью автоматизированную с непрерывным потоком крови машину UVAR®XTSTM, оснащенную ротором 120 или 225 мл.

Метод offline стал очень популярным, особенно в Европе, за счет своей простоты, доступности и безопасности даже в педиатрической практике [46, 51]. Более того, этот метод обеспечивает гематокрит менее 2% при оптимальной концентрации МНК, что имеет особое значение, так как более высокие концентрации эритроцитов, перекрывая спектр излучения, снижают эффективность процедуры. Следует отметить, что объем собранного продукта обычно больше при использовании устройств UVAR XTS (от 280 до 540 мл) по сравнению с методом offline (50-150 мл) [47]. Кроме того, данный метод позволяет более точно контролировать клеточный состав собранных МНК и их дифференциальный подсчет, что имеет важное значение с клинической точки зрения.

В последние годы в соответствии с правилами Европейского союза о медицинском оборудовании постепенно внедряются в практику такие UVA-облучатели, как Macogenic фирмы Macopharma и UVA Photo Immune Therapy System фирмы Med Tech Solutions, которые позволяют полностью отслеживать процедуру облучения и имеют маркировку CE.

В своем первом отчете об эффективности ЭФХТ при ТЛК R.L. Edelson и соавт. показали, что из 37 паци-

ентов у 29 с эритродермической стадией заболевания (73%) было отмечено улучшение состояния кожного покрова более чем на 25%. У 83% пациентов с эритродермией был достигнут положительный клинический ответ. У больных с опухолевой и бляшечной формой заболевания клинический ответ был отмечен в 38% случаев. Полная клиническая ремиссия наблюдалась у 6 пациентов и продолжалась 5-7 лет [40]. Аналогичные результаты были достигнуты G. Croveti и соавт. при обследовании 30 пациентов. Положительный клинический ответ был получен у 16 из 21 больного грибовидным микозом (81%) и у 6 из 9 больных с синдромом Сезари (66%) [16]. В 2003 г. R. Knobler и соавт., проанализировав данные 448 больных с ТЛК, подвергнутых ЭФХТ, сообщили, что общий показатель положительного эффекта составляет 61% [36]. Все процедуры ЭФХТ проводили при помощи метода online, в ходе которого выделяли и обрабатывали около 5-10% циркулирующих Т-клеток от общего объема.

Таким образом, как показывают большинство авторов, больным ТЛК при прогрессировании патологического процесса, резистентности к ранее проводимой терапии и неблагоприятном прогнозе ЭФХТ в виде монотерапии или в сочетании с другими видами иммунотерапии обеспечивает выраженную клиническую эффективность с существенным увеличением продолжительности ремиссии и выживания больных.

Тем не менее разная степень клинического ответа у больных послужила основанием для выявления прогностических факторов благоприятного ответа [8, 22, 54]. К ним относятся:

- короткая продолжительность заболевания (не более двух лет);
- отсутствие выраженной лимфаденопатии или вовлечения внутренних органов;
- лейкоцитоз, не превышающий 20 000 мм<sup>3</sup>;
- наличие определенного уровня клеток Сезари (10-20%);
- количество естественных киллерных клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов в пределах нормы;
- отсутствие предшествующей интенсивной химиотерапии;
- площадь поражения кожного покрова не более 10-15% от общей поверхности кожи.

Хотя эти критерии и полезны в определении вероятности лучшего ответа на ЭФХТ, они не являются абсолютными, и некоторые больные, не соответствующие этим критериям, также могут иметь положительный ответ. Основным фактором успешного лечения служит достаточная реакция иммунного ответа против злокачественных клеток, которые подверглись фотоактивации.

Учитывая очень низкий уровень побочных эффектов ЭФХТ по сравнению с другими методами лечения и её эффективность в развернутых стадиях заболевания, этот способ также показан на ранних стадиях [42, 58].

Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC) в 2006 г. рекомендовала в качестве первой линии лечения грибвидного микоза и синдрома Сезари [59] метод ЭФХТ. В 2008 г. аналогичное заключение было опубликовано группой экспертов по использованию ЭФХТ в Великобритании [54] и Национальным институтом рака США (в руководстве по лечению грибвидного микоза и синдрома Сезари) [60]. Такой же стратегии придерживается и Ассоциация научных медицинских обществ Германии, которая рекомендовала проведение ЭФХТ в качестве терапии первой линии при эритродермическом варианте грибвидного микоза III, IVA1, IVA2 стадии и синдроме Сезари [57].

Большинство авторов рекомендуют проводить лечение 2 дня подряд каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев, затем 1 раз в месяц. Эффективность терапии следует оценивать не ранее 6 месяцев с момента её начала [54].

#### **МЕХАНИЗМ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ФОТОХИМИОТЕРАПИИ ПРИ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ КОЖИ**

Хотя ЭФХТ применяется в клинической практике уже более 25 лет и широко используется при различных клинических состояниях, механизм её действия остается до конца не изученным. На сегодняшний день наиболее приемлемая теория, объясняющая механизм действия ЭФХТ при опухолевых процессах, – вакцинная. Первоначальные исследования показали, что этот метод способствует индукции апоптоза в лимфоцитах, которые впоследствии приводят к терапевтическому эффекту [28]. Молекула 8-МОП напоминает по структуре пару комплементарных оснований ДНК. Такая пространственная организация способствует интеркаляции между ними этой молекулы. Под воздействием ультрафиолетового света молекула 8-МОП переходит в электронно-возбужденное состояние и ковалентно связывает комплементарные нити тиминовых оснований ДНК, нарушая тем самым процессы репликации и запуская процессы запрограммированной гибели опухолевых клеток (апоптоза). С другой стороны, в течение этой процедуры происходит активация моноцитов с трансформацией их в агрессивные фагоцитарные незрелые дендритные клетки (ДК). Далее незрелые ДК вместе с большим количеством опухолевых клеток с индуцированными процессами апоптоза возвращаются в организм пациента, где апоптотические фрагменты подвергаются фагоцитозу со стороны ДК. Затем эти клетки трансформируются в зрелые профессиональные антигенпрезентирующие клетки, представляя опухоль-ассоциированные антигены в контексте с молекулами главного комплекса гистосовместимости Т-клеточным рецепторам на наивных Т-лимфоцитах в присутствии коактиваци-

онных факторов в цитокиновом микроокружении. В результате активации лимфоцитов происходит их пролиферация с выработкой клона специфических противоопухолевых эффекторных Т-лимфоцитов и последующим киллингом опухолевых клеток путем запуска процессов индуцированного гранзимзависимого апоптоза [9, 50, 26]. Таким образом достигается выраженный протективный противоопухолевый иммунный ответ [29].

В последних исследованиях было показано, что ЭФХТ инициирует клеточные механизмы дифференцировки, обусловленные выпуском различных цитокинов. В первую очередь к ним относятся фактор некроза опухоли- $\alpha$  и ИЛ-6, которые индуцируют активацию CD36-позитивных макрофагов [25]. Известно, что при ТЛК характерны иммунологические изменения, обусловленные дисбалансом Th1/Th2, который включает повышенное высвобождение ИЛ-4 и ИЛ-5, снижение активности естественных киллерных клеток и цитотоксичности CD8-позитивных Т-клеток. В исследовании пациентов с ТЛК M. Di Renzo и соавт. наблюдали не только увеличение CD36-положительных моноцитов в периферической крови, но и изменения профиля цитокинов [18]. Это означает, что ЭФХТ восстанавливает равновесие Th1/Th2 у больных ТЛК.

#### **ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ**

Стратегии, направленные на сведение к минимуму повреждения органов донора и индукции иммунологической толерантности, – одно из важнейших направлений исследований в области трансплантации в течение последнего десятилетия. Основываясь на данных реестра Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT), в 2010 г. было выполнено более 2700 процедур трансплантации легких [14]. При этом, несмотря на использование более агрессивных иммуносупрессивных режимов, развитие острого и хронического отторжения продолжает оказывать негативное воздействие на выживание реципиентов в отдаленном периоде после трансплантации. По приведенным оценкам, острое отторжение легочного трансплантата происходит у 30-50% реципиентов, являясь одним из основных факторов риска развития хронического отторжения, которое остается наиболее распространенной причиной смерти в течение первого года после трансплантации. Облитерирующий бронхиолитический синдром представляет собой хроническое отторжение трансплантата и возникает у более чем 60% выживших реципиентов через 5-10 лет после трансплантации легких [21].

Глобальная иммуносупрессия в трансплантологии способствует существенному сокращению случаев отторжения пересаженных органов, но в то же время ингибирует и регуляторные механизмы, играющие важную роль в поддержании толерантности, в связи

с чем повышается восприимчивость пациентов к различным оппортунистическим инфекциям и злокачественным заболеваниям.

Первое проведение ЭФХТ при трансплантации легких было выполнено в 1995 г. по поводу острого отторжения, когда обычные методы лечения не дали адекватного ответа у реципиентов с выраженным инфекционным процессом. Улучшение клинических симптомов было отмечено уже через 3 недели, гистологических – через 4 [4]. Важно отметить, что ЭФХТ не сопровождалась повышенным риском развития инфекции. В том же году применение данного метода позволило стабилизировать деградацию легочной функции у трех пациентов с хроническим отторжением легких, резистентных к иммуносупрессивной терапии [56].

В 1998 г. был опубликован отчет о проведении многоцентровых клинических исследований в 12 крупнейших кардиологических центрах мира по изучению эффективности ЭФХТ при трансплантации сердца [7]. На основании принципов доказательной медицины авторы пришли к выводу, что ЭФХТ является разумным и необходимым методом лечения острого отторжения сердечного трансплантата и существенным фактором снижения количества эпизодов острого отторжения. На основании этого были разработаны показания для применения ЭФХТ при трансплантации сердца: профилактика и лечение острого отторжения, снижение риска отторжения у больных высокого иммунологического риска, уменьшение интимальной гиперплазии трансплантата сердца, редукция иммуносупрессивной терапии. В отличие от стандартных протоколов иммуносупрессии ЭФХТ призвана сохранить баланс между иммунологической толерантностью и достаточным физиологическим ответом против различных патогенов. Немногочисленные публикации в мировой литературе по анализу эффективности данного метода в комплексной терапии острого отторжения почечного аллотрансплантата свидетельствуют о его положительном воздействии на купирование клинических и иммунологических симптомов отторжения, что создает благоприятные условия для редукции иммуносупрессивной терапии и снижения риска возникновения инфекционных осложнений.

R. Dall'Amico и соавт. опубликовали сообщение об успешном применении ЭФХТ в качестве дополнительного способа купирования повторных рефрактерных эпизодов острого отторжения почки [17]. Отторжение купировано у 3 из 4 больных. Почечная функция у них оставалась неизменной в течение 1 года. 1 пациент не ответил на лечение и был переведен на гемодиализ. В заключении авторы отмечают, что ЭФХТ селективно ингибирует чужеродные антигены главного комплекса гистосовместимости и реверсирует симптомы отторжения при аллогенной трансплантации. Эти

авторы признали ЭФХТ эффективным и безопасным методом для пациентов с почечной трансплантацией при повторных эпизодах отторжения, не отвечающих на стандартную иммуносупрессию. При анализе биопсийного материала они отмечали существенное уменьшение лимфоидной инфильтрации паренхимы почки после проведенного курса терапии.

В одном из последних исследований эффективности ЭФХТ при аллогенной трансплантации почки, проведенных авторами из Сиднея и опубликованных в 2009 г., было установлено, что у 10 пациентов с повторным отторжением почечного трансплантата, резистентных ко всем видам терапии, после курса ЭФХТ отторжение было купировано: 6 имеют стабильную функцию трансплантата в течение 71 месяца, 4 впоследствии умерли (1 – сепсис, 2 – опухоль, 1 – потеря трансплантата из-за возвратного гломерулонефрита). Повторных отторжений не наблюдалось. Таким образом, авторы пришли к заключению, что ЭФХТ может иметь значение в качестве адъювантной терапии или как метод выбора для предотвращения отторжения при пересадке солидного органа.

На основании полученных результатов большинство авторов были единодушны во мнении, что показаниями для проведения ЭФХТ при трансплантации почки являются: острое отторжение, повторное/рефрактерное отторжение с целью возможного уменьшения объема лекарственной иммуносупрессии, а также профилактика отторжения трансплантируемого органа.

Нами было проведено сравнительное проспективное исследование модифицированной методики ЭФХТ, в которую мы добавили 90-минутный инкубационный период выделенных МНК в присутствии ИЛ-4 и макрофагального колониестимулирующего фактора. Данную модификацию мы назвали трансляционной клеточной иммунотерапией (ТКИ). В исследование вошли 42 реципиента после аллогенной трансплантации трупной почки, выделенные в две группы: основную и контрольную, по 21 пациенту в каждой, трансплантируемый орган у которых был парным (от одного донора). Всем 42 реципиентам в посттрансплантационном периоде проводили стандартную трёхпрепаратную иммуносупрессивную терапию, а больным основной группы – дополнительно процедуры ТКИ [3].

При анализе полученных результатов лечения было установлено, что у 5 из 21 реципиента контрольной группы в ранние сроки после аллотрансплантации трупной почки при протокольной биопсии наблюдалось острое отторжение трансплантата, которое у двух пациентов привело к трансплантатэктомии в первые 30 дней после трансплантации. Еще у одного больного через 6 месяцев после аллотрансплантации развился фокально-сегментарный гломерулосклероз,



закончившийся трансплантатэктомией, и у одного – тромбоз почечных сосудов, также закончившийся трансплантатэктомией. В основной группе ни у одного из пациентов при проведении протокольной биопсии почечного аллотрансплантата не было выявлено патологических изменений, свойственных реакции острого отторжения.

При изучении параметров, характеризующих функциональное состояние почек, было установлено, что наиболее адекватное восстановление функциональных свойств почки было отмечено у реципиентов основной группы к 6-му месяцу после трансплантации. При иммунологическом обследовании было зафиксировано, что в процессе ТКИ происходит достоверное снижение плотности экспрессии рецепторов коактивации CD27 и CD28 на наивных Т-лимфоцитах в отличие от контрольной группы. Таким образом, наивные Т-лимфоциты CD4 приобретают толерогенный иммунофенотип: CD3+CD4+CD27-CD28-CD45RO-.

Учитывая, что исследуемый материал представлял парные почки, а возраст, длительность предтрансплантационного периода и сопоставимость по HLA-антигенам существенно не различались между двумя исследуемыми группами, полученные данные являются наиболее убедительными и достоверными.

#### **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ФОТОХИМИОТЕРАПИИ И ТРАНСЛЯЦИОННОЙ КЛЕТЧНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ**

Данные литературы, свидетельствующие о положительном клиническом эффекте ЭФХТ при реакции «трансплантат против хозяина», отторжении солидных органов при аллогенной трансплантации и различных аутоиммунных заболеваниях, не могут объяснить механизм такого действия с точки зрения вакцинной теории. В этой связи нами высказано предположение, что ЭФХТ и ТКИ в отличие от иммуносупрессивных схем не вызывают глобальную иммуносупрессию, а индуцируют иммунологическую толерантность к презентуемым донорским антигенам. Это согласуется и с мнением других авторов [13].

Высказываются предположения, что терапевтический эффект ЭФХТ работает посредством индукции регуляторных Т-клеток, не сопровождающейся тотальной иммуносупрессией. Эти клетки экспрессируют CD4, CD25, CTLA-4 и фактор транскрипции Foxp3. Благодаря этому они способны подавлять ауто- и аллореактивные клоны цитолитических лимфоцитов, играя тем самым роль периферической иммунологической толерантности [41].

Тем не менее конкретные механизмы действия ЭФХТ при трансплантации органов и тканей, а также при аутоиммунных заболеваниях до сих пор остаются недостаточно изученными [30, 45] и противоречивы-

ми, при этом отсутствует стройная, интегрирующая все эти факторы концепция, раскрывающая процесс формирования восприятия иммунной системой реципиента донорских антигенов. Это свидетельствует о том, что предлагаемые теории не объясняют в полной мере механизмы индукции стойкого и выраженного адаптивного действия по отношению к чужеродным антигенным структурам, а выраженный клинический эффект – о наличии нераскрытых потенциальных возможностей данного метода лечения.

В проведенном нами исследовании мы попытались изучить формирование процессов толерантности к чужеродным антигенам с точки зрения воздействия данной процедуры на модуляцию рецепторно-лигандного взаимодействия в процессе презентации донорских антигенных пептидов наивным Т-лимфоцитам реципиента. Ранее было показано, что блокада коактиваторных молекул (CD28-CD80/CD86) препятствует острой реакции отторжения трансплантата и индуцирует донор-специфическую толерантность в экспериментальных моделях на животных [43, 44, 53]. Кроме того, блокада коактиваторного сигнального пути предотвращает развитие [5, 12, 49] и прерывает прогрессирование хронического отторжения при незначительных антиген-несовпадающих трансплантационных моделях (minor antigen-mismatched) [33].

Один из наиболее перспективных новых иммуносупрессивных препаратов, блокирующий 2-й коактивационный сигнальный путь, – Belatacept, вариант CTLA-4Ig, прошедший III фазу клинических исследований при трансплантации почки. Исследования показали его выраженный иммуносупрессивный эффект с меньшей вероятностью развития хронической нефропатии аллотрансплантата [19, 24]. Связываясь с молекулами B7, CTLA-4Ig нарушает взаимодействие между B7 и CD28 и, как следствие, блокирует сигнал от CD28 с проявлением иммуносупрессорной активности. Однако, поскольку одновременно ингибируется взаимодействие между B7 и CTLA-4, сигнал от CTLA-4, отрицательно воздействующий на активацию Т-клеток, также подавляется, и в итоге желаемая толерантность не достигается [34].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что блокада коактивационных рецепторов или их лиганд не позволит в должной степени индуцировать процессы иммунологической толерантности к презентуемым аллоантигенам при трансплантации. Наиболее радикальным методом может быть путь снижения секреции иммунорецепторов CD28 на поверхности наивных Т-лимфоцитов и переключения активации на коингибиторный сигнал CTLA-4.

В нашем исследовании было установлено, что в результате ТКИ происходит не только уменьшение количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD28, по сравнению с исходными показателями, но и сни-

жение средней интенсивности флюоресценции этого антигена на поверхности клеток, что косвенно указывает на уменьшение плотности его экспрессии. В контрольной группе, несмотря на проведение иммуносупрессивной терапии, наблюдалось увеличение количества клеток, экспрессирующих этот антиген, а также возрастание средней интенсивности флюоресценции CD28. В связи с этим можно предположить, что в процессе ТКИ молекула 8-МОП, обладая высокой авидностью к пиримидиновым основаниям нуклеиновых кислот, интеркалирует между тимином со стороны информационной ДНК и урацилом со стороны транскрибируемой первичной мРНК тех молекул, которые подвержены наиболее интенсивной транскрипции, в данном случае – CD28. В результате образования прочных перекрестных связей процесс транскрипции мРНК может быть прерван, что приводит к уменьшению трансляции соответствующего белка. При недостаточном количестве перекрестных связей для прерывания транскрипции первичная мРНК может иметь дефект, проявляющийся в первую очередь в тех экзонах, которые кодируют трансмембранный домен молекулы CD28. В результате синтезируется растворимая (секретируемая) форма sCD28 с делетированным вследствие альтернативного сплайсинга трансмембранным доменом.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что воздействие 8-МОП в сочетании с ультрафиолетовым облучением лучами спектра А на выделенные лимфоциты обуславливает в активированных клетках негативную регуляцию гена CD28 на транскрипционном и, возможно, трансляционном уровнях. В свою очередь, sCD28 выступает в качестве конкурента со своим мембранным аналогом за связь с B7. Впоследствии при отсутствии сигнала, генерируемого рецептором CD28, наивные CD4-позитивные Т-лимфоциты формируют фенотип Th1 с негативной регуляцией цитокинов, являющихся медиаторами гуморального ответа, синтезом противовоспалительных цитокинов и дестабилизацией в цитолитических Т-лимфоцитах мРНК bcl-xt, с которой транслируется белок, предотвращающий апоптоз. Отсутствие костимуляторного сигнала приводит к наступлению клональной анергии и индукции молекул, ассоциированных с апоптозом.

Полученные данные согласуются с результатами исследований М. Kuztal и соавт., которые изучали факторы, влияющие на интенсивность отторжения почечного аллотрансплантата в зависимости от возраста реципиента. Известно, что риск потери трансплантата в результате острой реакции отторжения уменьшается с возрастом: чем старше пациент, тем вероятность реакции отторжения меньше [10, 23]. Имеются также данные, свидетельствующие о том, что экспрессия CD28 на наивных CD4 и CD8 Т-лимфоцитах значительно снижена у пожилых лиц [11, 15, 31, 61]. Авторы

обнаружили обратную достоверную корреляционную зависимость между возрастом и экспрессией CD28 и прямую с CTLA-4. Снижение экспрессии CD28 и повышение CTLA-4 на наивных Т-лимфоцитах у пациентов старшей возрастной группы обуславливают лучшую приживляемость трансплантата с уменьшением эпизодов острого отторжения [39].

Полученные нами результаты находят свое подтверждение в анализе динамики экспрессии соответствующих маркеров, определяющих функциональное состояние и дифференцировку Т-лимфоцитов в процессе проведенного лечения. Относительное и абсолютное количество эффекторных цитолитических CD8+CD45RO- клеток уменьшилось в среднем на 18% спустя 1 месяц после трансплантации. Эта тенденция сохранялась через 3 и 6 месяцев. В контрольной группе, несмотря на проводимую иммуносупрессию, количество эффекторных цитолитических клеток возросло в среднем на 17%.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ТКИ может служить ценным дополнением к стандартному протоколу иммуносупрессивной терапии в качестве профилактики острой реакции отторжения при почечной аллотрансплантации путем индукции антиген-специфического ингибирования эффекторных Т-клеточных функций и формирования процессов иммунологической толерантности к антигенам донорского органа. Дальнейший прогресс в этой области может быть связан с широким изучением молекулярно-генетических, иммунологических и биохимических механизмов отторжения аллогенных трансплантатов, которые позволят глубже понять процессы Т-клеточной коактивации с учетом значения дополнительных молекул и «резервных» механизмов коактивации. Фундаментальные исследования, лежащие в основе формирования механизма отторжения аллогенных органов и генерации процессов иммунологической толерантности, создадут благоприятные предпосылки к возможности манипулирования этими процессами на уровне транскрипции иммунорегуляторных цитокинов и трансляции белковых молекул, участвующих в межклеточном взаимодействии и апоптозе.

Совершенствование на этой основе процедуры проведения ЭФХТ и ТКИ как наиболее успешных на сегодняшний день методов адоптивной клеточной иммунотерапии позволит приблизиться к решению не только проблемы отторжения в трансплантологии, но и ряда дополнительных задач. Отсутствие инфильтрации интерстиция трансплантата клетками иммунной системы реципиента позволит редуцировать общую иммуносупрессивную нагрузку, что существенно снизит вероятность развития инфекционных осложнений, опухолевых заболеваний и некротической гибели ткани почки. Уменьшение вероятности развития

данных осложнений должно в конечном счете привести к увеличению продолжительности жизни донорского органа, улучшению качества и продолжительности жизни пациента.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кильдюшевский А.В., Молочков В.А., Карзанов О.В. Динамика клеточного иммунитета в процессе экстракорпоральной фотохимиотерапии у больных истинной пузырчаткой // Рос. журн. кожно-венерич. бол. 2008. №4. С.71-76.
2. Молочков В.А., Кильдюшевский А.В., Молочков А.В. и др. Клинико-иммунологические аспекты экстракорпоральной фотохимиотерапии при псориазе и псориатрическом артрите // Тер. арх. 2012. №10. С.69-74.
3. Федулкина В.А., Ватазин А.В., Кильдюшевский А.В. и др. Трансляционная клеточная иммунотерапия при аллотрансплантации трупной почки у урологических больных // Альм. клин. мед. 2013. №28. С.25-31.
4. Andreu G., Leon A., Heshmati F. et al. Extracorporeal photochemotherapy (ECP): evaluation of two techniques and use in connective tissues disorders // Transfus. Sci. 1994. V.15. P.443-454.
5. Azuma H., Chandraker A., Nadeau K. et al. Blockade of T-cell costimulation prevents development of experimental chronic renal allograft rejection // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1996. V.93. P.12439-12444.
6. Baron E.D., Heeger P.S., Hreecik D.E. et al. Immunomodulatory effect of extracorporeal photopheresis after successful treatment of resistant Renal allograft rejection // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2001. V.17. P.79-82.
7. Barr M.L. et al. Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation // N. Engl. J. Med. 1998. V.339. P.1744-1751.
8. Berger C., Hoffmann K., Vasquez J.G. et al. Rapid generation of maturationally synchronized human dendritic cells: contribution to the clinical efficacy of extracorporeal photochemotherapy // Blood. 2010. V.116. P.4838-4847.
9. Berger C.L., Hanlon D., Kanada D. et al. Transimmunization, a novel approach for tumor immunotherapy // Transfus. Apher. Sci. 2002. V.26, No.3. P.205-216.
10. Berthouix F.C., Jones E.H., Mehls O., Valderrabano F. Transplantation Report. 1: renal transplantation in recipients aged 60 years or older at time of grafting. The EDTAERA Registry. European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association // Nephrol. Dial. Transplant. 1996. V.11, Suppl. P.37.
11. Brzezinska A., Magalska A., Szybinska A., Sikora E. Proliferation and apoptosis of human CD8(+)/CD28(+) and CD8(+)/CD28(-) lymphocytes during aging // Exp. Gerontol. 2004. P.539.
12. Chandraker A., Russell M.E., Glysing-Jensen T. et al. T-cell costimulatory blockade in experimental chronic cardiac allograft rejection: Effects of cyclosporine and donor antigen // Transplantation. 1997. V.63. P.1053-1058.
13. Chang-Qing X., Campbell K.A., Clare-Salzler M.J. Extracorporeal photopheresis-induced immune tolerance: a focus on modulation of antigen-presenting cells and induction of regulatory T cells by apoptotic cells // Cur. Opin. Organ Transplant. 2009. V.14, No.4. P.338-343.
14. Christie J.D., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report-2010 // J. Heart Lung Transplant. 2010. V.29, No.10. P.1104-1118.
15. Colombatti A., Doliana R., Schiappacassi M. et al. Age-related persistent clonal expansions of CD28(-) cells: phenotypic and molecular TCR analysis reveals both CD4(+) and CD4(+)/CD8(+) cells with identical CDR3 sequences // Clin. Immunol. Immunopathol. 1998. V.89. P.61-68.
16. Crovetti G., Carabelli A., Berti E. et al. Photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma: a five-year experience // Int. J. Artif. Organs. 2000. V.23. P.55-62.
17. Dall'Amico R., Murer L. Extracorporeal photochemotherapy: a new therapeutic approach for allograft rejection // Transfus. Apher. Sci. 2002. V.26. P.197-204.
18. Di Renzo M., Rubegni P., De Aloe G. et al. Extracorporeal photochemotherapy restores Th1/Th2 imbalance in patients with early stage cutaneous T-cell lymphoma // Immunology. 1997. V.92, No.1. P.99-103.
19. Durrbach A. Advances in immunosuppression for renal transplantation // Nat. Rev. Nephrol. 2010. V.6. P.160-167.
20. Edelson R.L., Berger C.L., Gasparro F.P. et al. Treatment of leukemic cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeally photoactivated 8-methoxypsoralen // N. Engl. J. Med. 1987. V.316. P.297-303.
21. Estenne M., Maurer J.R., Boehler A. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria // J. Heart Lung Transplant. 2002. V.21, No.3. P.297-310.
22. Evans A.V., Wood B.P., Scarisbrick J.J. et al. Extracorporeal photopheresis in Sezary syndrome: hematologic parameters as predictor of response // Blood. 2001. V.98. P.1298-1301.
23. Fenton S., Desmeules M., Copleston P. et al. Renal replacement therapy in Canada: a report from the Canadian Organ Replacement Register // Am. G. Kidney Dis. 1995. V.25. P.134.
24. Ferguson R., Grinyó J., Vincenti F. et al. Immunosuppression with Belatacept-Based, Corticosteroid-Avoiding Regimens in De Novo Kidney Transplant Recipients // Am. J. Transplant. 2011. V.11, No.1. P.66-76.

25. *Fimiani M., Rubegni P., Pimpinelli N.* et al. Extracorporeal photochemotherapy induces a significant increase in CD36+ circulating monocytes in patients with mycosis fungoides // *Dermatology*. 1997. V.194, No.2. P.107-110.
26. *Francine M.* New insights into the mechanism of action of extracorporeal phototherapy // *Transfusion*. 2006. V.46. P.6-8.
27. *Genberg H., Kumlien G., Shanwell A., Tyden G.* Refractory acute renal allograft rejection successfully treated with photopheresis // *Transplant. Proc.* 2005. V.37. P.3288-3289.
28. *Gerber A., Bohne M., Rasch J.* et al. Investigation of annexin V binding to lymphocytes after extracorporeal photoimmunotherapy as an early marker of apoptosis // *Dermatology*. 2000. V.201, No.2. P.111-117.
29. *Girardi M., Berger C.L., Wilson L.D.* et al. Transimmunization for cutaneous T cell lymphoma: a Phase I study // *Leuk. Lymphoma*. 2006. V.47, No.8. P.1495-1503.
30. *Heshmati F.* Mechanisms of action of extracorporeal photochemotherapy // *Transfus. Apher. Sci.* 2003. V.29. P.61-70.
31. *Hsu H.C., Scott D.K., Zhang P.* et al. CD8 T-cell immune phenotype of successful aging // *Mech. Ageing Dev.* 2006. P.127-231.
32. *Jagasia M.H., Savani B.N., Stricklin G.* et al. Classic and overlap chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is associated with superior outcome after extracorporeal photopheresis (ECP) // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009. V.15, No.10. P.1288-1295.
33. *Kim K.S., Denton M.D., Chandraker A.* et al. CD28-B7-mediated T cell costimulation in chronic cardiac allograft rejection: Differential role of B7-1 in initiation versus progression of graft arteriosclerosis // *Am. J. Pathol.* 2001. V.158. P.977-986.
34. *Kirk A.D., Harlan D.M., Armstrong N.N.* et al. CTLA4-Ig and anti-CD40 ligand prevent renal allograft rejection in primates // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1997. V.94. P.8789-8794.
35. *Knobler R., Barr M.L., Couriel D.R.* et al. Extracorporeal photopheresis: past, present, and future // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009. V.61, No.4. P.652-665.
36. *Knobler R., Jantschitsch C.* Extracorporeal photochemoimmunotherapy in cutaneous T-cell lymphoma // *Transfus. Apher. Sci.* 2003. V.28. P.81-89.
37. *Knobler R.M., Graninger W., Lindmaier A.* et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of systemic lupus erythematosus, a pilot study // *Arthrit. Rheum.* 1992. V.35. P.319-323.
38. *Kumlien G., Genberg H., Shanwell A., Tyden G.* Photopheresis for the treatment of refractory renal graft rejection // *Transplantation*. 2005. V.79, No.1. P.123-125.
39. *Kusztal M., Kosmaczewska A., Magott-Procelewska M.* et al. CD28 down regulation on CD4+ T cells is associated with age of kidney transplant recipient // *Transplantation*. 2008. V.21, No.7. P.661-668.
40. *Lim H.W., Edelson R.L.* Photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell Lymphoma // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1995. V.9. P.1117-1124.
41. *Maeda A., Beisert S., Schwarz T., Schwarz A.* Phenotypic and functional characterization of ultraviolet radiation-induced regulatory T cells // *J. Immunol.* 2008. V.180, No.5. P.3065-3071.
42. *Miller J.D., Kirkland E.B., Domingo D.S.* et al. Review of extracorporeal photopheresis in early-stage (IA, IB, and IIA) cutaneous T-cell lymphoma // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2007. V.23, No.5. P.163-171.
43. *Pearson T., Alexander D., Hendrix R.* et al. CTLA4-Ig plus bone marrow induces long-term allograft survival and donor specific unresponsiveness in the murine model. Evidence for hematopoietic chimerism // *Transplantation*. 1995. V.61. P.997-1004.
44. *Pearson T.C., Alexander D.Z., Winn K.J.* et al. Transplantation tolerance induced by CTLA4-Ig // *Transplantation*. 1994. V.57. P.1701-1706.
45. *Peritt D.* Potential mechanisms of photopheresis in hematopoietic stem cell transplantation // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2006. V.12. P.7-12.
46. *Perseghin P., Dassi M., Balduzzi A.* et al. Mononuclear cell collection in patients undergoing extracorporeal photochemotherapy for acute and chronic graft-versus-host disease (GvHD): comparison between COBE Spectra version 4.7 and 6.0 (Auto PBSC) // *J. Clin. Apher.* 2002. V.17. P.65-71.
47. *Perseghin P., Galimberti S., Balduzzi A.* et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of chronic graft-versus-host disease: trend for a possible cell dose-related effect? // *Ther. Apher. Dial.* 2007. V.11. P.85-93.
48. *Rook A.H., Freundlich B., Jegasothy B.V.* et al. Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy. Results of a multicenter trial // *Arch. Dermatol.* 1992. V.128, No.3. P.337-346.
49. *Russell M.E., Hancock W.W., Akalin E.* et al. Chronic cardiac rejection in the LEW to F344 rat model. Blockade of CD 28:B7 costimulation by CTLA4Ig modulates T cell and macrophage activation and attenuates arteriosclerosis // *J. Clin. Invest.* 1996. V.97. P.833-838.
50. *Salskov-Iversen M., Berger C.L., Edelson R.L.* Rapid construction of a dendritic cell vaccine through physical perturbation and apoptotic malignant T cell loading // *J. Im. Bas. Ther. Vac.* 2005. V.10. P.1186-1476.

51. *Salvaneschi L., Perotti C., Zecca M. et al.* Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of acute and chronic GVHD in childhood // *Transfusion*. 2001.V.41. P.1299-1305.
52. *Sander-Plassman G., Druml W., Steininger R. et al.* Renal allograft rejection controlled by photopheresis // *Lancet*. 1995. P.346-506.
53. *Sayegh M.H., Akalin E., Hancock W.W. et al.* CD28-B7 blockade after alloantigenic challenge in vivo inhibits Th1 cytokines but spares Th2 // *J. Exp. Med.* 1995. V.181. P.1869-1874.
54. *Scarisbrick J.J., Taylor P., Holtick U. et al.* U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease // *Br. J. Dermatol.* 2008. V.158, No.4. P.659-678.
55. *Schooneman F.* Extracorporeal photopheresis technical aspects // *Transfus. Apher. Sci.* 2003. V.28. P.51-61.
56. *Slovis B.S., Loyd J.E., King L.E.* Photopheresis for chronic rejection of lung allografts // *N. Engl. J. Med.* 1995. V.332, No.14. P.962-968.
57. *Stadler R., Assaf C., Klemke C. et al.* S2k Kurzleitlinie Kutane Lymphome. AWMF, 2012.
58. *Talpur R., Demierre M.F., Geskin L. et al.* Multicenter photopheresis intervention trial in early-stage mycosis fungoides // *Clin. Lymph. Myel. Leuk.* 2011. V.11, No.2. P.219-227.
59. *Trautinger F., Knobler R., Willemze R. et al.* EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome // *Eur. J. Cancer.* 2006. V.42, No.8. P.1014-1030.
60. US National Institutes of Health NCI. Mycosis fungoides and the Sezary syndrome treatment (PDQ). Available at: [www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/mycosisfungoides/healthprofessional/allpages](http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/mycosisfungoides/healthprofessional/allpages).
61. *Warrington K.J., Vallejo A.N., Weyand C.M., Goronzy J.L.* CD28 loss in senescent CD4+ T cells: reversal by interleukin-12 stimulation // *Blood*. 2003. V.101. P.3543.

## ЗАГОТОВКА И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЭРИТРОЦИТОВ И ТРОМБОЦИТОВ

*И.В. Высочин, Е.Н. Кобзева, М.С. Макаров, А.С. Глухов, И.А. Тюрин, А.Е. Ключев, В.Б. Хватов*

*ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва*

В статье представлены результаты оценки качества и клинической эффективности криоконсервированных эритроцитов и тромбоцитов. Показано, что размороженные эритроциты и тромбоциты соответствуют как отечественным, так и зарубежным стандартам качества компонентов крови.

**Ключевые слова:** криоконсервирование тромбоцитов, криоконсервирование эритроцитов, диметилсульфоксид, карантинизация компонентов крови, тромбоцитопения, анемия.

### PREPARATION AND CLINICAL ADMINISTRATION OF THE CRYOPRESERVED RED BLOOD CELLS AND PLATELETS

*I.V. Vysochin, E.N. Kobzeva, M.S. Makarov, A.S. Glukhov, I.A. Tyurin, A.E. Klyuev, V.B. Khvatov*

*N.V. Sklifosovsky State Budgetary Scientific Research Emergency Aim Institute, Moscow*

Assessment results of the quality and clinical efficiency of cryo-preserved erythrocytes and platelets are presented in the article. It is shown that unfrozen erythrocytes and platelets are in line with both the national and foreign standards of the blood components quality.

**Key words:** cryopreservation of platelets, cryopreservation of red blood cells, dimethyl sulfoxide, keeping the blood components in quarantine, thrombocytopenia, anemia.

Клеточные компоненты крови востребованы для лечения больных с анемией и тромбоцитопенией, которые развиваются на фоне массивной кровопотери при политравме, а также после химио- и лучевой терапии. В настоящее время в США ежегодно проводится 1,5 млн переливаний тромбоцитных концентратов (ТК), а в странах Европы – 2,9 млн [22]. В РФ заготавливается около 500 тыс. ТК в год. Эритроцитсодержащие компоненты (ЭК) более востребованы. В РФ в 2012 г. было заготовлено около 2 млн доз эритроцитов, дефицит составил около 1,4 млн доз [1]. За период с 2002 по 2009 г. отмечался рост заготовки замороженной эритроцитарной массы с 43 139 до 68 861,7 дозы [7].

Основной причиной возросшей потребности в ТК является возможность с помощью трансфузии тромбоцитов значительно снизить летальность, обусловленную тромбоцитопеническим геморрагическим синдромом у больных с различной патологией (гемобластозы, апластическая анемия, злокачественные новообразования, лучевая болезнь и т.д.). Трансфузии ТК позволяют проводить интенсивную полихимиотерапию; способствуют разработке и совершенствованию интенсивных лечебных программ в гематологии, онкологии, трансплантологии; помогают осуществлять оперативные вмешательства в сердечно-сосу-

дистой хирургии, ортопедии, травматологии и т.д. [2, 3, 19, 24].

Производство ТК трудоемко, сложно планируется из-за короткого времени хранения (до 5 суток). Современные технологии позволяют получать ТК как из дозы крови, так и методом афереза, и хранить при температуре от 20 до 24 °С при постоянном перемешивании. Однако короткий срок хранения не позволяет карантинизировать тромбоциты, а технология вирусинактивации ТК снижает функциональную активность тромбоцитов [20]. Качество ТК начинает снижаться уже через трое суток хранения, что и обуславливает их низкую клиническую эффективность [13]. В экстренных случаях трансфузия ТК сопряжена с трудностями, в первую очередь связанными с отсутствием эффективных методов их долгосрочного хранения. В связи с широким использованием переливания тромбоцитов возникли серьезные проблемы: развитие аллоиммунизации и рефрактерности больных к трансфузиям, риск передачи опасных гемотрансмиссивных инфекций (вирусные гепатиты, ВИЧ и др.), развитие трансфузионных реакций и осложнений [12, 18].

Заготовка ЭК менее затратна, чем ТК, однако требует тщательного подбора по антигенам эритроцитов, что не всегда доступно. Несмотря на тщательность

обследования донора, сохраняется риск передачи реципиенту с компонентами крови опасных инфекций. Исключение этого риска реализовано путем проведения карантинизации, внедренной при заготовке свежезамороженной плазмы. Технология карантинизации предусматривает повторный анализ крови донора через 180 суток после заготовки для выявления маркеров инфекции (HIV, HBV, HCV), которые не могли быть выявлены ранее из-за «серонегативного окна» [6]. Эта технология может быть реализована при условии замораживания и длительного хранения компонента. В настоящее время только плазма проходит карантинизацию, т.к. подвергается заморозке. Ни эритроциты, ни тромбоциты короткого хранения не могут быть карантинизированы, а значит, заведомо несут риск передачи инфекции.

Криоконсервирование и долгосрочное хранение эритроцитов и тромбоцитов позволяют решить эти проблемы. Благодаря технологии замораживания возможно провести дополнительное обследование на наличие возбудителей инфекционных заболеваний, исключить бактериальную контаминацию при хранении, создать банки аутологичных, а также HLA- и HPA-типированных аллогенных тромбоцитов, транспортировать гемокомпоненты на большие расстояния и т.д. [21, 24]. Кроме того, наличие банка криоконсервированных эритроцитов и тромбоцитов может значительно облегчить существующие в настоящее время организационные трудности обеспечения растущих потребностей клиник в гемокомпонентах, придать гибкость учреждениям службы крови в управлении ресурсами. Криоконсервирование позволяет продлить срок хранения ТК и ЭК до нескольких лет [16, 23].

В НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского внедрена аппаратная технология криоконсервирования эритроцитов, а также разработана методика замораживания тромбоцитов с использованием комбинированного криопротектора.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для криоконсервирования эритроцитов и тромбоцитов заготовили 907 доз ЭК и 60 – ТК. ЭК получали из цельной крови здоровых доноров. После кроводачи кровь центрифугировали, удаляли плазму и лейко-тромбоцитарный слой. Полученную эритроцитную массу ресуспендировали в SAGM и хранили при температуре от +2 до +6 °С не более 5 суток до криоконсервирования. Криоконсервировали ЭК с криопротектором Glycerol 57%. Глицеролизацию проводили в закрытом контуре на аппарате Haemonetics ACP 215. Замораживали глицеролизованные ЭК при температуре -85 °С, полученные криоконсервированные эритроциты (КЭ) хранили при -196 °С в жидком азоте.

ТК получали аферезным методом на сепараторе крови Trima Accel. Заготовленный ТК хранили при

температуре от +20 до +24 °С и постоянном перемешивании не более 24 часов до замораживания. Криоконсервировали ТК с комбинированным криопротектором Dimethylsulfoxide/dextran 40 solution 5 ml. При добавлении криопротектора в суспензию тромбоцитов конечная концентрация диметилсульфоксида перед замораживанием составляла 5%. В среднем для приготовления одной дозы криоконсервированных тромбоцитов (КТ) требовалось 2 мл криопротектора. Затем ТК замораживали со скоростью 2-3 °С/мин. Полученные КТ хранили при -196 °С в жидком азоте.

Карантинизацию КЭ и КТ проводили по аналогии с плазмой путем повторного обследования доноров на HCV и HBV через 180 суток, размораживали при 37 °С в размораживателе Barkey Plasmatherm. Размороженные эритроциты (РЭ) деглицеролизовали на аппарате Haemonetics ACP 215 в закрытом контуре с помощью официальных 0,9 и 12% растворов NaCl. Отмытые эритроциты разводили в SAGM. Размороженные тромбоциты ресуспендировали в плазме.

Контроль качества РЭ проводили по следующим параметрам: объем РЭ, содержание эритроцитов и лейкоцитов, гематокрит, гемоглобин, осмолярность, гемоглобин надосаочной жидкости. Качество размороженных тромбоцитов (РТ) оценивали по объему РТ, содержанию тромбоцитов, лейкоцитов и ФАТ, осмолярности, рН, концентрации диметилсульфоксида. Количество ФАТ до замораживания и после размораживания ТК определяли методом витального окрашивания<sup>1</sup>. Количество диметилсульфоксида в ТК определяли на газовом хроматографе Shimadzu GC-17A (Япония) с пламенно-ионизационным детектором и автосамплером [11].

#### Статистическая обработка полученных данных

Значение показателей, полученных в результате работы, проанализировали, используя статистические методы. Провели точечные (среднее) и интервальные (доверительный интервал) оценки параметров экспериментальных выборок. На основе t-статистики (t-критерий Стьюдента) проверили гипотезу о совпадении точечных оценок.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В отделении производственной трансфузиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского за период с 2011 по 2013 г. было заготовлено 907 доз КЭ и 60 – КТ (рис. 1). Размороженные и отмытые эритроциты характеризовались следующими параметрами: объем  $312 \pm 2,6$  мл, количество эритроцитов  $1,5 \pm 0,2 \times 10^{12}$ /дозе, гематокрит  $40,1 \pm 4,8\%$ , гемоглобин  $47,7 \pm 4,9$  г/дозе, осмолярность  $351,6 \pm 16,8$  мОсмоль/л, гемоглобин надосаочной жидкости – менее 0,16 г/дозе. Большая часть РЭ, которые перелили больным, прошли карантинизацию – 291 доза (58%). Количество некарантинизированных КЭ составило 121 дозу (24%). Остальные КЭ

<sup>1</sup>Патент РФ №2485502 от 20.06.2013.

– 83 (17%) – были условно карантинизированы карантинизированы при повторном обследовании донора,

но уже после трансфузии РЭ (рис. 2). Только 6 доз из 501 не прошли карантинизацию и были утилизированы.

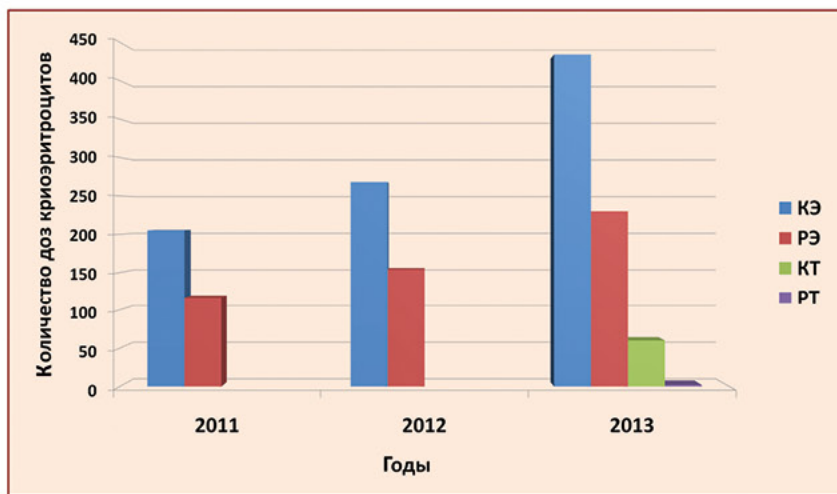


Рис. 1. Заготовка криоэритроцитов с 2011 по 2013 г.

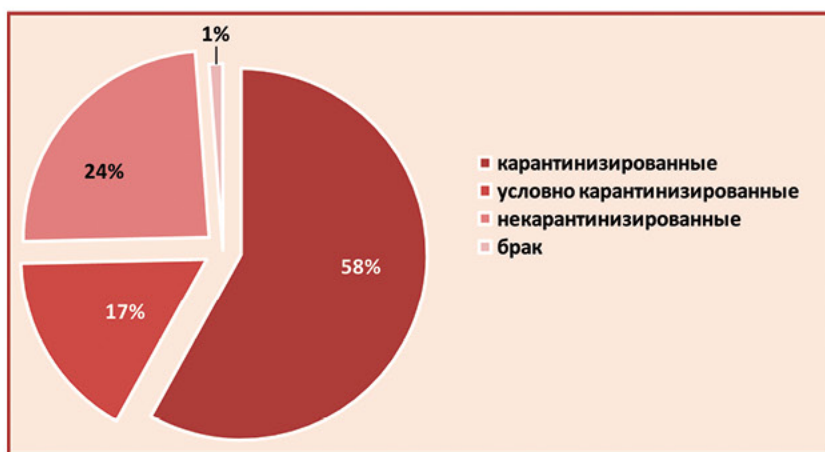


Рис. 2. Заготовка криоэритроцитов с 2011 по 2013 г.



Рис. 3. Потребность клинических отделений НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в КЭ в 2013 г.



Все трансфузии КЭ имели клиническую эффективность, проявляющуюся в увеличении количества гемоглобина, гематокрита и эритроцитов в крови больных.

Приводим клинические наблюдения.

Больному Б. 52 лет с диагнозом хронический калькулезный панкреатит, острая язва желудка, эрозивно-геморрагический энтерит, язва сигмовидной кишки, полипы сигмовидной кишки, провели многократные трансфузии ЭК – 25 доз (из них 8 – КЭ) и свежзамороженной плазмы – 44 дозы. Трансфузии всех компонентов крови прошли без реакций и осложнений.

Больной М. 34 лет с диагнозом лимфангиолойомиоматоз легких, хроническая дыхательная недостаточность III степени, состояние после трансплантации легких, провели терапию ЭК – 15 доз (из них 6 – криоконсервированных карантинизированных эритроцитов) и свежзамороженной плазмы – 37 доз. Учитывая тяжесть больной по основному заболеванию, а также высокотехнологичное лечение (органная трансплантация), переливали размороженные и отмытые карантинизированные эритроциты, подобранные по группе крови и фенотипу. Такой подход позволил исключить аллоиммунизацию больной, передачу опасных вирусных инфекций и развитие острого повреждения легких, связанного с переливанием крови.

Качество ТК, полученных методом афереза, характеризовалось следующими параметрами: объем  $200 \pm 5$  мл, количество тромбоцитов  $220 \pm 10 \times 10^9$ /дозе, количество лейкоцитов не более  $1,0 \times 10^6$ /дозе. Дополнительно определяли содержание ФАТ, которое составляло  $55 \pm 4\%$  от общего числа тромбоцитов. После размораживания КТ содержание тромбоцитов было  $80 \pm 5\%$ , а ФАТ –  $50 \pm 5\%$  от исходного. Осмолярность РТ –  $360 \pm 6$  мОсмоль/л. Объем РТ оставался прежним –  $200 \pm 5$  мл, а рН соответствовал исходному ТК и составлял  $7,1 \pm 0,2$ . Сохранность тромбоцитов зависела от качества исходного компонента. Так, в ТК, содержащих исходно более 60% ФАТ, после криоконсервирования сохранилось не менее 50% ФАТ. Концентрация диметилсульфоксида в РТ (не более 0,7%) была нетоксична и не требовала удаления криопротектора. Только 2 дозы из 60 КТ не прошли карантинизацию и были утилизированы. После переливания РТ не выявлено посттрансфузионных реакций или осложнений и отмечен быстрый гемостатический эффект.

Приводим клиническое наблюдение.

Больному Х. 72 лет с диагнозом подострый инфекционный эндокардит аортального клапана, состояние после операции – протезирование аортального клапана с интраоперационной кровопотерей 2500 мл, выраженным геморрагическим синдромом, тромбоцитопенией и анемией про-

ведена трансфузия одной лечебной дозы РТ, совместимых по группе крови и резус-фактору, после чего посттрансфузионных реакций и осложнений не выявлено. Геморрагический синдром купирован. Скорректированное число прироста тромбоцитов на 1-й и 24-й час после окончания трансфузии составило 26 и 6,1 соответственно, что сопоставимо с эффективностью ТК первых двух суток хранения.

В результате проведенной работы показано, что размороженные эритроциты и тромбоциты отвечают как отечественным, так и зарубежным стандартам качества компонентов крови [8, 9]. Криоконсервирование эритроцитов и тромбоцитов проведено с использованием разрешенных в РФ криопротекторов Glycerol 57% и Dimethylsulfoxide/dextran 40 solution 5 ml. Размороженные и отмытые в замкнутом контуре эритроциты имели высокое содержание эритроцитов и гемоглобина. За счет многократного отмывания эритроциты не содержали донорского плазменного компонента, что позволило получить донорские иммунологически безопасные гемокомпоненты. Основным показанием для трансфузии эритроцитов является восстановление или поддержание кислородотранспортной функции крови для обеспечения потребностей тканей [5]. Переливание РЭ позволило повысить концентрацию гемоглобина и компенсировать анемию, тем самым восстановив кислородотранспортную функцию крови. Размороженные и отмытые донорские эритроциты не содержали донорских лейкоцитов, что исключило аллоиммунизацию больных при проведении длительной гемотерапии и соответствовало правилам клинической трансфузиологии [10].

Качество РТ, замороженных по оригинальной методике, разработанной в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, было высоким. Для определения содержания ФАТ в КТ использована методика оценки морфофункционального статуса тромбоцитов. Использование морфологических критериев оценки функциональной пригодности тромбоцитов обоснованно, что подтверждается данными литературы. Так, А.В. Мазуров утверждает, что биологическая активность и функциональная полноценность тромбоцитов напрямую зависят от их морфологической целостности, поэтому наиболее достоверными методами оценки качества тромбоцитов считаются морфометрические и цито-морфометрические [4].

При криоконсервировании ТК особое внимание должно быть уделено токсичности диметилсульфоксида. Гиперосмолярность криопротектора на его основе, которая достигает 1200 мОсмоль/л при концентрации диметилсульфоксида 5%, значительно снижает качество тромбоцитов. В отличие от эритроцитов, которые выдерживают осмолярность около 1500 мОсмоль, тромбоциты теряют до половины функциональных свойств при 800 мОсмоль/л. Низкая концентрация диметил-

сульфоксида в РТ, достигнутая дилуцией тромбоцитов плазмой, позволила сохранить ФАТ.

Слабая токсичность низких концентраций диметилсульфоксида подтверждена исследованиями, проведенными L. Asmis и соавт. Они показали, что после инкубирования тромбоцитов с 0,5% раствором диметилсульфоксида в течение 30 минут агрегационная активность тромбоцитов не менялась при действии агонистов аденозиндифосфата ( $10^{-5}$ , 1,25 мкМ), коллагена ( $10^{-5}$ , 1,25 мг/мл), эпинефрина ( $10^{-5}$ , 1,25 мкМ) и ристоцетина (1,25, 0,62 мг/мл) [14]. При этом авторы отмечали снижение циклооксигеназной активности на 36% по сравнению с контролем, что можно компенсировать введением экзогенного тромбосана А2. Учитывая хорошую переносимость трансфузий гемопоэтических стволовых клеток, содержащих 1,6% диметилсульфоксид (20,0 ммоль/л), его оптимальная концентрация – 0,7% – получаемая после дилуции ТК плазмой, является релевантной [26]. В работе G.G. Samici и соавт. даже бóльшая концентрация диметилсульфоксида – 1% – нетоксична для эндотелиальных клеток человека, гладкомышечных клеток и моноцитов крови [15].

Внедрение технологии криоконсервирования клеточных компонентов крови в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского позволило создать резерв безопасных и эффективных компонентов крови длительного хранения.

### ВЫВОДЫ

Технологии криоконсервирования эритроцитов и тромбоцитов гарантируют производство безопасных клеточных компонентов крови надлежащего качества с высокой клинической эффективностью и безопасностью при трансфузии. Все процедуры проходят в закрытом стерильном контуре на сертифицированном оборудовании, что позволяет исключить контаминацию компонентов крови. Многократное отмывание эритроцитов позволяет удалить не только криофилактин, но также донорские лимфоциты и плазменный компонент, что исключает аллоиммунизацию реципиента после трансфузии. Замораживание и длительное хранение эритроцитов и тромбоцитов дают возможность проводить карантинизацию, что снижает риск передачи гемотрансмиссивных инфекций реципиентам. Внедрение технологии криоконсервирования позволяет создать стратегический запас эритроцитов и тромбоцитов, обеспечить их длительное хранение и возможность карантинизации для бесперебойного снабжения медицинских учреждений безопасными гемокомпонентами.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Жибурт Е.Б., Белоусов Д.Ю., Шестаков Е.А., Белоусов Ю.Б. Фармакоэкономический анализ применения Гемопюра® в условиях плановых ортопедических операций // Кач. клин. практ. 2012. №1. С.44-55.
2. Компаниец А.М., Николенко А.В., Луговой В.И. Криоконсервирование тромбоцитов с веществами ряда полиолов // Труды Междунар. конф. по криобиол. Харьков, 1992. С.86.
3. Лебедева Е.А., Ефимова С.Ю. Клиническая эффективность концентрата тромбоцитов у гематологических больных // Пробл. гематол. перелив. крови. 2000. №2. С.27-28.
4. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. М., 2011. 480 с.
5. Приказ Минздрава РФ от 25.11.2002 №363 «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови».
6. Приказ Минздрава РФ от 07.05.2003 №193 (ред. от 19.03.2010) «О внедрении в практику работы службы крови в Российской Федерации метода карантинизации свежезамороженной плазмы».
7. Селиванов Е.А., Данилова Т.Н., Дегтерева И.Н. и др. Служба крови России: современное состояние и перспективы развития // Трансфузиология. 2010. №4. С.4-31.
8. Совет Европы. Руководство по приготовлению, использованию и обеспечению качества компонентов крови. 2010. 16-е издание. 490 с.
9. Технический регламент о требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии. Утвержден постановлением Правительства РФ №29 от 26.01.2010.
10. Точенов А.В., Козинец Г.И. Справочник-пособие по клинической трансфузиологии. М.: Триада-Х, 1998. 44 с.
11. Тюрин И.А., Ключев А.Е., Высочин И.В. Методика газохроматографического определения диметилсульфоксида и возможности применения ее в медицине // Тезисы докл. на VI Научно-практической конференции. Современные технологии и методы диагностики различных групп заболеваний, лабораторный анализ. М., 2013. С.42-43.
12. Agranenko V.A., Kompaniets A.M. Factors influencing the efficacy of platelet transfusion therapy // Proceedings of XXIII Congress of ISBT. Amsterdam, 1994. P.94.
13. Albanyan A.M., Sukhu K., Harrison P. Evaluation of the PDQ centrifuge for preparing platelet rich, platelet poor and platelet free plasma samples for light transmission aggregometry and microparticle measurement // Platelets. 2009. V.20, No.8. P.610-612.

14. *Asmis L., Tanner F.C., Sudano I.* et al. DMSO inhibits human platelet activation through cyclooxygenase-1 inhibition. A novel agent for drug eluting stents? *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010. V.391, Issue 4. P.1629-1633.
15. *Camici G.G., Steffel J., Akhmedov A.* et al. Dimethyl Sulfoxide Inhibits Tissue Factor Expression, Thrombus Formation, and Vascular Smooth Muscle Cell Activation: A Potential Treatment Strategy for Drug-Eluting Stents. *Circulation*. 2006. No.114. P.1512-1521.
16. *Dumont L.J., Cancelas J.A., Dumont D.F.* et al. A randomized controlled trial evaluating recovery and survival of 6% dimethylsulfoxide-frozen autologous platelets in healthy volunteers // *Transfusion*. 2013. V.53, No.1. P.128-137.
17. *Egorin M.J., Rosen D.M., Sridhara R.* et al. Plasma concentrations and pharmacokinetics of dimethylsulfoxide and its metabolites in patients undergoing peripheral-blood stem-cell transplants // *J. Clin. Oncol*. 1998. V.16, No.2. P.610-615.
18. *McCulloch J., Vesicle D.V., Benjamin P.J.* et al. Therapeutic efficacy and safety of platelet treated with a photochemical process for pathogen inactivation the Sprint Trial // *Blood*. 2004. V.104, No.5. P.1534-1542.
19. *Pedrazzoli P., Perotti C., Noris P.* et al. Autologous platelet transfusion in patients receiving high-dose chemotherapy and circulating progenitor cell transplantation for stage II/III breast cancer // *Haematologica*. 1998. V.83, No.8. P.718-723.
20. *Reesink H.W., Panzer S., McQuilten Z.K.* et al. Pathogen inactivation of platelet concentrates // *Vox Sang*. 2010. V.99, No.1. P.85-95.
21. *Slichter S.J.* Platelet transfusion: future directions // *Vox Sang*. 2004. V.8, Suppl.2. P.47-51.
22. *Stroncek D.F., Rebullia P.* Platelets transfusions // *Lancet*. 2007. No.4. P.427-438.
23. *Valeri C.R., Rango G.* The survival and function of baboon red blood cells, platelets, and plasma proteins: a review of the experience from 1972 to 2002 at the Naval Blood Research Laboratory // *Transfusion*. 2006. V.46, Suppl.8. P.1-42.
24. *Yokomuro M., Ebine K., Shiroma K.* et al. Safety and efficacy of autologous platelet transfusion in cardiac surgery: comparison of cryopreservation, blood collection on the day before surgery and blood collection during surgery // *Cryobiology*. 1999. V.38, No.3. P.236-242.

## ВИТАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТРОМБОЦИТОВ КАК КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ДЕТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ

**А.В. Ватазин<sup>1</sup>, И.А. Василенко<sup>2,3</sup>, А.М. Фомин<sup>1</sup>, Л.В. Бельских<sup>1</sup>, А.В. Матвеева<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНКИ)

<sup>2</sup>ОСП ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва

<sup>3</sup>ФГБОУ ВПО Государственная классическая академия им. Маймонида, Москва

Проведен анализ эффективности комплексного лечения больных с панкреонекрозом, которым применяли методы экстракорпоральной гемокоррекции. Выявлены и оценены закономерности изменения морфофункционального состояния тромбоцитов при проведении обменного плазмафереза и полупродленной гемофильтрации в различные фазы патологического процесса. Предложены количественные критерии оценки эффективности эфферентной терапии у больных с панкреонекрозом в стадиях ферментативного шока и гнойных осложнений.

**Ключевые слова:** панкреонекроз, плазмаферез, полупродленная гемофильтрация, тромбоциты.

### VITAL THROMBOCYTE INDICES AS CRITERIA OF THE DETOXIFICATION METHODS EFFICACY IN PATIENTS WITH PANCREONECROSIS

**A.V. Vatazin<sup>1</sup>, I.A. Vasilenko<sup>2,3</sup>, A.M. Fomin<sup>1</sup>, L.V. Belskikh<sup>1</sup>, A.V. Matveyeva<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University «Russian Gerontological Research and Clinical Center», Moscow

<sup>3</sup>Maimonides State Classical Academy, Moscow

Analysis of the complex treatment efficiency was carried out for patients with pancreonecrosis who also underwent extracorporeal hemocorrection. Alterations in the morphofunctional condition of platelets was revealed and assessed during replacement plasmapheresis and semiprolonged hemofiltration at different stages of pathological process. The quantitative criteria were proposed for assessment of efferent therapy efficiency in patients with pancreonecrosis at the stages of enzymatic shock and suppurative complications.

**Key words:** pancreonecrosis, plasmapheresis, semiprolonged hemofiltration, platelets.

Больные острым панкреатитом составляют 5-10% от общего числа пациентов хирургического профиля. Важной особенностью данного патологического процесса является формирование разнообразных по тяжести состояния и характеристике клинико-морфологических форм заболевания, широко варьирующих от интерстициального панкреатита до осложненных форм стерильного и инфицированного панкреонекроза [3, 4, 5, 8].

Для некротического панкреатита, в основе которого лежит местная воспалительная реакция на ферментную агрессию, характерно развитие системных нарушений. Грозным осложнением панкреонекроза является развитие ДВС-синдрома. Нарушения периферического кровообращения с развитием пролонгированной формы ДВС-синдрома существенно затруд-

няют тканевой метаболизм, усугубляют гипоксию, способствуют дистрофическим и некробиотическим процессам в органах и тканях. Поэтому к числу актуальных проблем неотложной панкреатологии относится круг вопросов, связанных с объективной оценкой степени тяжести состояния больного в динамике заболевания и эффективности комплексного лечения.

Как в фазе эндотоксемии и эндотоксического шока, так и при гнойных осложнениях, для коррекции указанных нарушений широко используют методы эфферентной терапии. Вместе с тем современная медицина располагает и селективными способами гемокоррекции, которые способны оказывать избирательное действие на основные звенья патогенеза целого ряда заболеваний, связанных с эндотоксемией, включая панкреонекроз [1, 6].

Известно, что важную роль в системе регуляции агрегатного состояния крови играют тромбоциты, отвечающие за начальный этап гемостаза. Широкий диапазон функциональной активности этих клеток предполагает их участие в обеспечении коагуляции, репарации сосудистой стенки, депонировании и транспорте биологически активных соединений, осуществлении защитных реакций организма [7]. В связи с этим изучение гетерогенности тромбоцитов при данном патологическом процессе с применением компьютерной цитометрии на фоне использования селективных методов гемокоррекции несомненно является актуальным и целесообразным.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты комплексного обследования и лечения 80 больных (средний возраст –  $43,9 \pm 5,2$  лет) острым деструктивным панкреатитом средней и тяжелой степени на ранней (ферментативной) и поздней (секвестрации и расплавления) фазах заболевания. Для определения показателей нормы обследована группа из 20 соматически здоровых лиц обоего пола (11 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 22 до 54 лет (средний возраст –  $47,8 \pm 4,6$  лет).

Больные панкреонекрозом в ферментативной фазе (50 человек) были разделены на две группы: 30 пациентов получали от 2 до 5 сеансов плазмафереза; 20 больных составили группу, которым плазмаферез не применялся. Сеансы прерывистого (дискретного) плазмафереза выполняли в условиях полной седации больного препаратами бензодиазепинового ряда. Определяли концентрационные показатели крови, обеспечивали как минимум два венозных доступа, мониторировали состояние пациента (САД, ЧСС, пульс, ЭКГ). Эффективность проводимого лечения оценивали по результатам гемостазиологических исследований и компьютерной морфометрии тромбоцитов периферической крови.

У 30 больных панкреонекрозом в фазе секвестрации наблюдалось прогрессирующее течение перитонита с гнойными осложнениями. Тяжесть полиорганной дисфункции по шкале APACHE II к началу лечения составляла  $28,2 \pm 3,4$  балла, по шкале SOFA –  $10,2 \pm 1,29$  балла, по шкале MODS –  $13,2 \pm 1,91$  балла. Больные получали адекватную противошоковую терапию, эффективное обезболивание, средства для улучшения реологии крови и специфическую терапию липостабилитом. Коррекцию иммунодефицита осуществляли гамма-глобулином, антистафилококковой плазмой, иммунофаном.

В этой группе 20 пациентам в комплекс лечебных процедур были включены операции полупродленной гемофильтрации в течение 10-12 часов на аппарате HygieaUltima фирмы KIMAL. Использовали гемофильтры AN69, замещающие растворы PrismaSol. Объем

субституата составлял  $34,0 \pm 4,5$  л, скорость кровотока – 200-220 мл/мин, режим пост- и предилюции. Гипокоагуляцию осуществляли гепарином по общепринятой методике – 2000-2500 МЕ болюсом до начала гемофильтрации, далее 600-1000 МЕ/час в виде постоянной инфузии с прекращением подачи гепарина за 1 час до окончания гемофильтрации. В ходе процедуры оценку адекватности гипокоагуляции проводили по двум параметрам: времени активированного свертывания (ВАС) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Адекватной антикоагуляцией считали при значениях ВАС в пределах 180-200 с, АЧТВ – при 150-180% от исходного уровня.

При исследовании тромбоцитарного гемостаза использовали венозную кровь, которую заготавливали в пробирках из ареактивного пластика с антикоагулянтом (ЭДТА). Для приготовления плазмы, обогащенной тромбоцитами, кровь центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 минут.

Морфофункциональное состояние тромбоцитов периферической крови исследовали в режиме реального времени методом когерентной фазовой микроскопии (КФМ) с использованием модуля «БионикФМ» аппаратно-программного комплекса (АПК) для клинической и лабораторной диагностики с цифровой обработкой изображения (ООО «Весттрейд», Москва). В основе работы модуля лежит метод регистрации фазы света путем модуляции опорной волны, т.е. аппаратный способ интерферометрии. Источником когерентного излучения служил гелий-неоновый лазер с длиной волны  $\lambda=650$  нм. Прибор обеспечивает измерение интегральных параметров фазовых микрообъектов с большой чувствительностью, а применение метода автоматизированной расшифровки интерферограмм позволяет достигнуть разрешающей способности измерения с оптической разностью хода (ОРХ)  $\lambda/150$ , где  $\lambda$  – длина волны излучения, при времени измерения – 30 с.

Взвесью клеток заполняли камеру Горяева, рабочая поверхность которой имеет зеркальное напыление. После 3-5-минутного интервала, необходимого для оседания клеток, проводили сканирование изучаемых цитообъектов. Оптимальный объем выборки составлял 50-100 клеток. Время измерения одного интерференционного поля размером  $10 \times 10$  мкм ( $m=n=128$  пикселей), соответствующего изображению одной клетки – 14 с. Результат обратного преобразования цифрового массива в видимое изображение и восстановление фазового портрета объекта отображались на экране компьютера. Результаты расчетов выводили на дисплей в виде таблицы параметров каждого объекта и серии графиков.

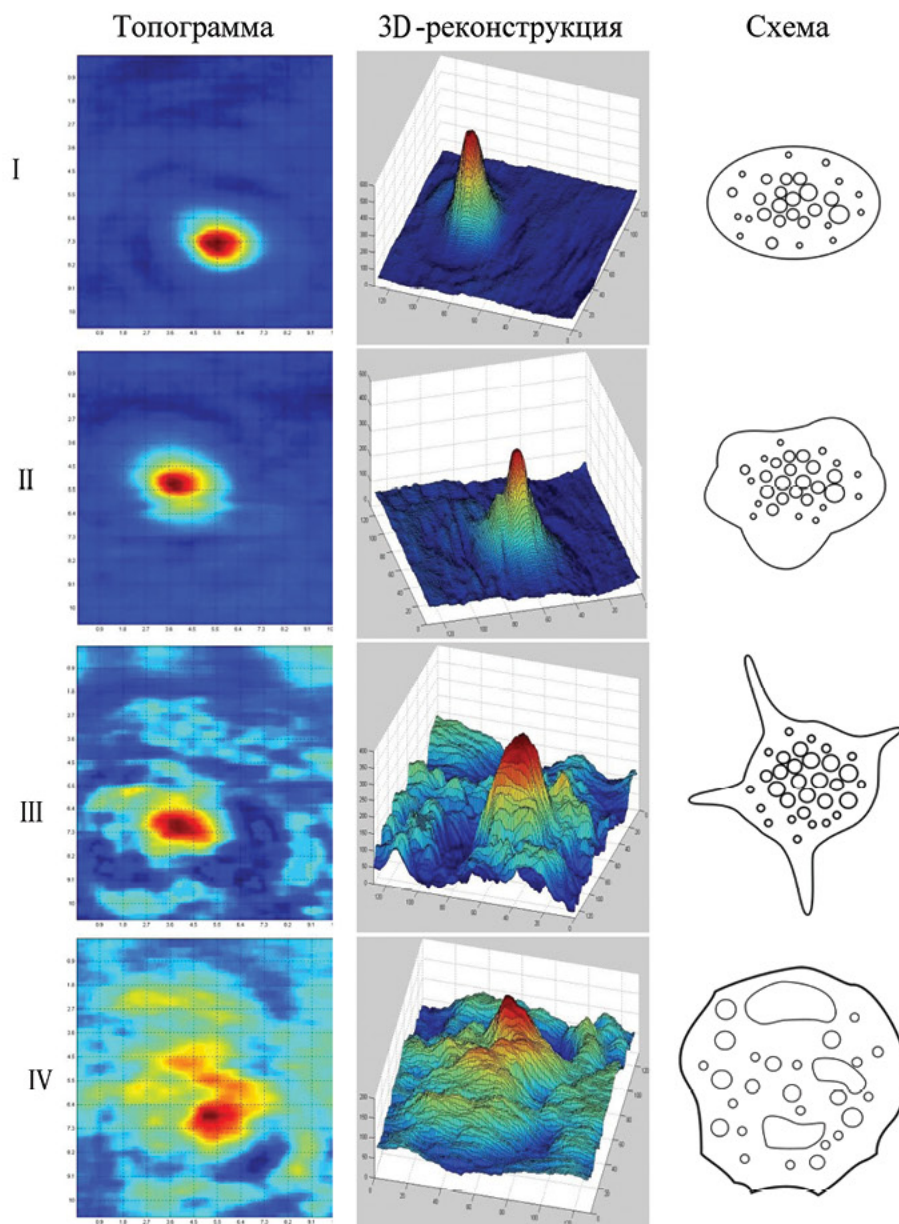
Статистический анализ выполняли с помощью алгоритмов среды MatLab и математического пакета Statistica 6. Стандартная обработка выборок включала

подсчет значений средних арифметических величин, ошибок средних, а также величины дисперсии, среднего квадратического отклонения и анализа асимметричности распределения. Различия между сравниваемыми группами рассчитывали по критериям Вилкоксона–Манна–Уитни или Стьюдента. Уровень значимости устанавливался равным 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Система гемостаза является эволюционно сложившимся, многокомпонентным защитным приспособлением организма. Представляя собой

тонко сбалансированный механизм регуляции функционального состояния организма в целом, она неизбежно вовлекается в ответ на патологическое состояние, инициирующее развитие органной или, тем более, полиорганной недостаточности. В циркулирующей популяции тромбоцитов идентифицировали четыре основных морфологических типа, характеризующих ту или иную степень их активации [2]. Основой для дискриминации структурно измененных клеток служили различные варианты их формы, характера рельефа поверхности, наличие, количество и величина псевдоподий (рис. 1).



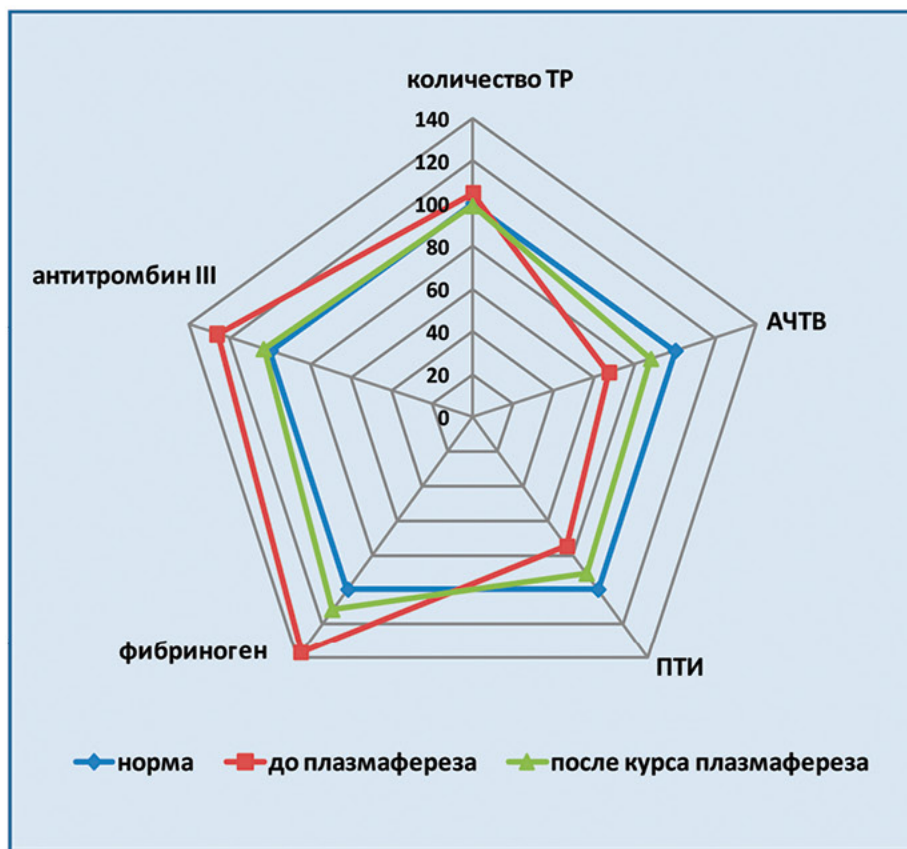
**Рис. 1.** Фазово-интерференционные портреты (топограммы и 3D-реконструкции) и схемы живых тромбоцитов периферической крови. I, II, III, IV – морфологические типы клеток

Плоские округлые клетки с гладкой или складчатой поверхностью — «гладкие» и «рифленые» дискоциты, соответствовали I типу. Ко II морфологическому типу тромбоцитов были отнесены клетки округлой или неправильной формы с гладкой или складчатой поверхностью и одним-тремя короткими (меньше диаметра клетки) отростками-псевдоподиями, являющимися выростами поверхностной мембраны. Клетки, имеющие около 2-5 длинных (больше диаметра клетки) отростков, представляли III тип и отличались большим многообразием форм: от плоских дисков до клеток неправильной формы. Тромбоциты неправильной формы с неровной бугристой поверхностью, большим количеством отростков различной длины и многочисленными вакуолями были отнесены к IV морфологическому типу — дегенеративно-измененным клеткам.

Гладкие и рифленые дискоциты являются так называемыми формами «покоя». Тромбоциты II-III

типов, отличающиеся появлением отростков различного числа и длины, а также изменением их формы, связанной с перестройкой цитоскелета и структуры грануломера, проявляют внешние признаки функциональной активности. Клетки IV типа — тромбоциты, исчерпавшие свой функциональный потенциал. Установлено, что в условиях физиологической нормы 63% тромбоцитов представлены клетками «покоя», 21% — тромбоцитами с низким уровнем активации (II тип). Количество высоко активированных клеток с длинными отростками-«антеннами» составляет 12% (III тип), а дегенеративно-измененных (IV тип) — 4%.

На рис. 2 представлена динамика показателей гемостаза у больных с панкреонекрозом в ферментативной фазе до и после курса плазмафереза. Исследования показали, что после проводимого лечения большинство показателей приблизилось к значениям нормы.



**Рис. 2.** Динамика показателей гемостаза у больных панкреонекрозом в ферментативной фазе до и после курса плазмафереза (% от показателей контрольной группы, принятой за 100%). Обозначения: ТР — количество тромбоцитов; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПТИ — протромбиновый индекс

Анализ морфологической структуры популяции тромбоцитов выявил, что благодаря включению эфферентной терапии в комплекс лечебных мероприя-

тий больных панкреонекрозом наблюдается нормализация активационного статуса тромбоцитарного звена гемостаза (рис. 3).

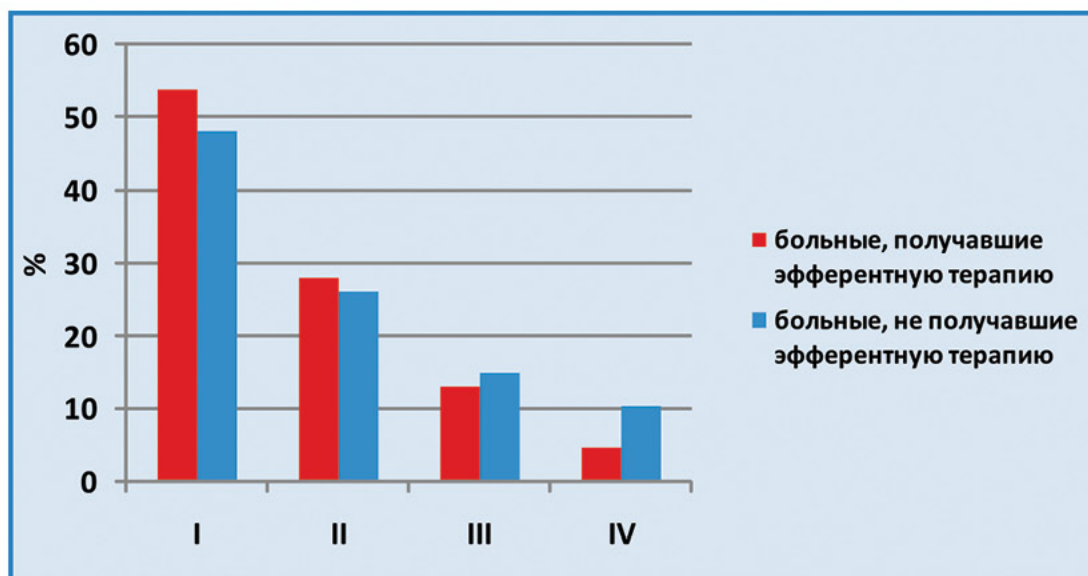


Рис. 3. Соотношение морфологических типов (I, II, III, IV) тромбоцитов периферической крови больных панкреонекрозом в ферментативной фазе

У пациентов, в комплексное лечение которых не включали сеансы плазмафереза, в циркуляции оставался не только высокий процент активированных клеток, но и большое количество дегенеративных тромбоцитов, исчерпавших свой функциональный резерв (10,5%). При этом морфометрические показатели циркулирующих клеток в группе больных с плаз-

маферезом уменьшились на 15-21% по отношению к исходным данным. У пациентов, не получавших плазмаферез, размерные показатели клеток оставались практически на первоначальных значениях.

Мы проанализировали влияние сеансов плазмафереза на развитие гнойных осложнений и показатели летальности больных панкреонекрозом (табл. 1).

Таблица 1

**Влияние сеансов плазмафереза на развитие гнойных осложнений и показатели летальности у больных панкреонекрозом в ферментативной фазе**

Больные	Число больных	Частота гнойных осложнений		Летальность	
		абс.	%	абс.	%
Получавшие плазмаферез	30	6	20	6	13,3
Не получавшие плазмаферез	20	11	55	9	45
Всего	50	15	30	15	30

Как видно из табл. 1, благодаря применению плазмафереза отмечалось снижение частоты гнойных осложнений по отношению к группе сравнения более чем в 2 раза (20% против 55). Аналогичные результаты получены и при анализе показателей летальности в анализируемых группах. Таким образом, плазмаферез является эффективным методом детоксикации при лечении больных панкреонекрозом в ферментативной фазе. Он позволяет снизить процент гнойно-воспалительных осложнений и летальность у данной категории больных. Кроме того, плазмаферез оказы-

вает нормализующее влияние на функцию тромбоцитарного звена гемостаза:

- уменьшаются размерные параметры клеток;
- снижается содержание активированных тромбоцитов, сокращается процент дегенеративно-измененных клеток;
- нормализуются показатели гемостазиограммы.

У больных панкреонекрозом в фазе секвестрации исследовали эффективность операций полупродленной гемофильтрации (ППГФ). Оценку морфофункционального состояния тромбоцитов периферической



крови проводили методом витальной компьютерной морфометрии.

Полученные данные продемонстрировали высокую чувствительность и информативность морфометрических показателей тромбоцитов в процессе проведения ППГФ (табл. 2). При этом наиболее информативной оказалась динамика средне-популяционного диаметра клеток. Однако внутрigrupповые изменения этого клеточного показателя были далеко не однознач-

ны: у 5 пациентов (20%) наблюдалась нормализация среднепопуляционного диаметра клеток. Эти больные продемонстрировали положительную клиническую динамику. В 15 наблюдениях величина диаметра циркулирующих клеток или оставалась на прежних значениях, или продолжала прогрессивно увеличиваться. В этой подгруппе у 9 больных развились гнойные осложнения, летальность составила 35%.

Таблица 2

**Морфометрические параметры тромбоцитов периферической крови больных с синдромом ПОН до и после проведения ППГФ**

Группы	Диаметр, мкм	Периметр, мкм	Высота, мкм	Площадь, мкм <sup>2</sup>	Объем, мкм <sup>3</sup>
До ППГФ	3,7±1,2	10,4±5,8	0,8±0,4	6,9±3,1	2,6±1,2
После ППГФ	3,5±1,2	10,±5,6	1,0±0,3	7,4±5,5	2,8±1,8
5-е сутки после ППГФ	3,5 ±0,9	9,5±4,1	0,9±0,3	6,3±4,1	2,3±1,3

Примечание: значения всех параметров достоверны относительно контроля:  $p < 0,05$ .

Не исключено, что прогрессирующее увеличение морфометрических параметров связано с необратимыми патологическими изменениями морфологического субстрата клеток и нарушением их функциональной полноценности. Регистрация таких изменений показывает отсутствие эффективности проводимого лечения и является неблагоприятным прогностическим признаком.

Мы проанализировали влияние ППГФ на развитие

гнойных осложнений и показатели летальности больных панкреонекрозом (табл. 3). Так, на фоне проведения ППГФ было отмечено снижение частоты гнойных осложнений (45% против 80) и летальности (35% против 60). Таким образом, включение в комплекс лечебных мероприятий у больных панкреонекрозом в фазе секвестрации операций ППГФ с целью обеспечения высокоэффективной детоксикации организма больного является патогенетически обоснованным.

Таблица 3

**Показатели прогрессирования гнойных осложнений и летальности у больных с панкреонекрозом в фазе секвестрации**

Больные	Число больных	Частота гнойных осложнений		Летальность	
		абс.	%	абс.	%
Получавшие ППГФ	20	9	45	7	35
Не получавшие ППГФ	10	8	80	6	60
Всего	30	17	53,3	13	43,3

Резюмируя изложенное выше, можно заключить, что на современном этапе развития медицинской науки у врачей-хирургов и анестезиологов-реаниматологов имеется большой арсенал способов интенсивного лечения острого панкреатита и его осложнений. Реальное улучшение результатов лечения этой тяжелой патологии в настоящее время связано с дальнейшим совершенствованием методов ранней диагностики и использованием современных медицинских технологий, основанных на принципах опережающей этиопатогенетической терапии.

Проведенное исследование позволило предложить для практического использования количественные критерии оценки эффективности де-

токсикационных мероприятий и прогнозирования неблагоприятного исхода полиорганной недостаточности в режиме реального времени. Полученные результаты по компьютерной морфометрии тромбоцитов позволяют оперативно оценить эффективность проводимых процедур и могут быть использованы в качестве прогностических критериев исхода заболевания, т.е. вероятности развития осложнений и летальности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Адамашвили Г.Г., Дгебуадзе М.А., Швангирадзе Е.В., Коринтели И.А. Эффективность плазмафереза при лечении хирургического сепсиса с полиорганной

- недостаточностью // *Новости хир.* 2011. №1. С.68-71.
2. *Василенко И.А., Гаспарян С.А., Антонова И.Ш.* и др. Динамика показателей тромбоцитарного звена гемостаза при физиологическом течении беременности // *Вопр. гинекол., акуш. и перинатол.* 2006. №4. С.5-12.
  3. *Данилов И.А., Овечкин А.М.* Полиорганная недостаточность: состояние проблемы и современные методы лечения с использованием низкопоточных мембранных технологий // *Общая реаниматол.* 2011. №6. С.66-71.
  4. *Эдзитовецкий Д.Э., Винник Ю.С., Борисов Р.Н.* Динамика и коррекция полиорганной недостаточности у больных распространённым гнойным перитонитом при этапном хирургическом лечении // *Мед. и образ. в Сибири.* 2012. №2. С.45.
  5. *Родоман Г.В., Шалаева Т.И., Плоткин Д.В.* и др. Синдром системной воспалительной реакции и риск развития полиорганной недостаточности у пациентов с острым некротическим панкреатитом // *Вестн. РГМУ.* 2012. №3. С.5-10.
  6. *Талан А.В., Ушакова Н.Д., Маслов А.А., Тищенко И.С.* Применение продленной вено-венозной гемофильтрации у больных с полиорганной недостаточностью в онкологической практике // *Нефрол. и диализ.* 2009. №4. С.363.
  7. *Fourrier F.* Severe sepsis, coagulation, and fibrinolysis: dead end or one way? // *Crit. Care Med.* 2012. V.40, No.9. P.2704-2708.
  8. *Martin G.S.* Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes // *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* 2012. V.10, No.6. P.701-706.

## ПРИМЕНЕНИЕ ВИТАЛЬНОГО ОКРАШИВАНИЯ ДЛЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО АНАЛИЗА ТРОМБОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА КОРОТКОГО ХРАНЕНИЯ

*М.С. Макаров, Е.Н. Кобзева, И.В. Высочин, Н.В. Боровкова, В.Б. Хватов*

*ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва*

Проведен анализ биологической полноценности клеток аферезных и пулированных концентратов тромбоцитов в ходе короткого хранения (5 суток) с помощью метода оценки морфофункционального статуса тромбоцитов, основанного на витальном окрашивании клеток с дальнейшим анализом во флуоресцентном микроскопе. Установлено, что биологическая полноценность тромбоцитов человека сохраняется в процессе получения аферезных и пулированных концентратов. Вместе с тем нормальные значения морфофункциональных параметров в концентратах тромбоцитов сохраняются лишь в течение двух суток хранения при 22 °С. Более длительное хранение приводит к значительному снижению структурной целостности и функциональной активности тромбоцитов.

**Ключевые слова:** концентраты тромбоцитов, витальное окрашивание, тромбоциты с гранулами, морфофункциональный статус.

### USE OF VITAL STAINING IN STORED HUMAN PLATELETS MORPHOFUNCTIONAL ANALYSIS

*M.S. Makarov, E.N. Kobzeva, I.V. Vysochin, N.V. Borovkova, V.B. Khvatov*

*N.V. Sklifosovsky Scientific Research Emergency Aim Institute, Moscow*

Apheresis and pooled platelet concentrates, stored at 22°C during 5 days, were studied with morho-functional platelet rate analysis, based on vital cell staining and registration with fluorescent microscope. It was revealed that apheresis and pooled PC had, on the average, normal values of morphological and functional parameters. On the other hand, both PC kept MFPR of cells only for 2 days storage. Longer PC storage caused the significant decay of morphological and functional platelet parameters.

**Key words:** platelet concentrates, vital cell staining, platelet with granules, morho-functional platelet rate.

В последние десятилетия постоянно возрастают потребности в тромбоцитах человека для лечения и профилактики геморрагических осложнений, обусловленных снижением количества тромбоцитов или их дисфункцией [5, 9, 11, 13, 14, 15, 16, 22]. Тромбоциты человека активно используют в области гематологии, хирургии, реаниматологии, акушерства и гинекологии, травматологии, трансплантологии, кардиохирургии [13, 14, 15]. Наиболее предпочтительными для трансфузионной терапии считаются концентраты тромбоцитов (КТ), полученные методом аппаратного афереза, однако

такой способ выделения тромбоцитов отличается высокой стоимостью и необходимостью использования сложной аппаратуры [5, 16]. Поэтому наряду с аферезными КТ экономически выгодным представляется заготовка пулированных, полученных из лейкотромбослая разных доноров. Пулированные КТ имеют меньшую стоимость и могут быть получены от большого количества доноров [4, 22]. Вместе с тем клиническое использование любых типов КТ ставит проблему оценки не только эффективности и безопасности трансфузии тромбоцитов, но и биологической полноценности и функциональной

активности этих клеток [15, 21]. Исследование биологической полноценности тромбоцитов у доноров крови и плазмы не регламентировано документами службы крови, вследствие чего в производственной трансфузиологии возникает необходимость адекватной оценки качества КТ, особенно на поздних сроках хранения [20, 21, 22, 23, 24].

В клинико-диагностической практике распространена оценка функциональной активности тромбоцитов с помощью методов агрегометрии и тромбоэластографии [10, 14, 20, 24], однако такой подход имеет ряд ограничений: необходимость работы с определенными диапазонами концентраций тромбоцитов, невозможность анализа тромбоцитов в бесплазменной среде, отсутствие оценки структурной целостности тромбоцитов и анализа соотношения клеток с высокой и низкой функциональной активностью. Биологическая активность и функциональная полноценность тромбоцитов напрямую зависят от их морфологической целостности [2, 11, 23], поэтому наиболее достоверными методами оценки качества тромбоцитов представляются морфометрические и цитоморфометрические методы.

Существуют различные морфометрические методы оценки качества тромбоцитов человека: с помощью световой, электронной и атомно-силовой микроскопии [2, 3, 7, 8, 19]. Однако во всех этих методах применяется химическая фиксация тромбоцитов, которая делает невозможной оценку их функциональной активности и не всегда позволяет достоверно оценить структурную целостность. Морфометрические и цито-морфометрические методы, в которых не требуется химическая фиксация, – фазово-контрастная и интерференционная микроскопия [1, 20], а также проточная флуориметрия [6, 17, 18, 23] – не позволяют напрямую связать регистрируемые параметры тромбоцитов с их основными функциями (агрегация, адгезия). Наиболее перспективной представляется интегральная оценка, включающая параллельный анализ целостности структуры тромбоцита и его функциональной активности. Витальное окрашивание лежит в основе разработанного нами морфофункционального анализа тромбоцитов человека с помощью флуоресцентного микроскопа [12]. Такой подход позволяет охарактеризовать всю популяцию исследуемых тромбоцитов с учетом их структурной целостности и адгезивной активности.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проводили морфофункциональный анализ тромбоцитов консервированной крови (CPD 1:7) 100 доноров крови (контроль), 50 образцов КТ, полученных с помощью аппаратного афереза у доноров тромбо-

цитов (афКТ), и 50 пулированных КТ из лейкотромбослоя доноров крови (пулКТ). Объем каждого афКТ составлял 100-120 мл, пулКТ – 20-30 мл. Все образцы хранили при комнатной температуре (20-22 °С) на горизонтальном шейкере в течение 5 суток. Морфофункциональный анализ КТ проводили с интервалом в 1 сутки. Для этого образцы тромбоцитов окрашивали витальным флюорохромным красителем на основе трипафлавина и акридинового оранжевого и анализировали во флуоресцентном микроскопе. В ходе анализа определяли следующие параметры.

1.  $C_{тр.}$  – концентрация тромбоцитов ( $10^9/л$ ).

2.  $D_{тр.гр.}$  – относительное содержание тромбоцитов с гранулами (%), отражает относительное содержание функционально пригодных клеток в популяции.

3.  $C_{тр.гр.}$  – концентрация тромбоцитов с гранулами ( $10^9/л$ ). Определяется по формуле:

$$C_{тр.гр.} = C_{тр.} \times D_{тр.гр.}$$

4. МФАТ – морфофункциональная активность тромбоцитов (баллы). МФАТ отображает целостность внутренней структуры тромбоцита и среднее содержание гранул в расчете на одну клетку. Оценивается по интенсивности свечения окрашенных клеток.

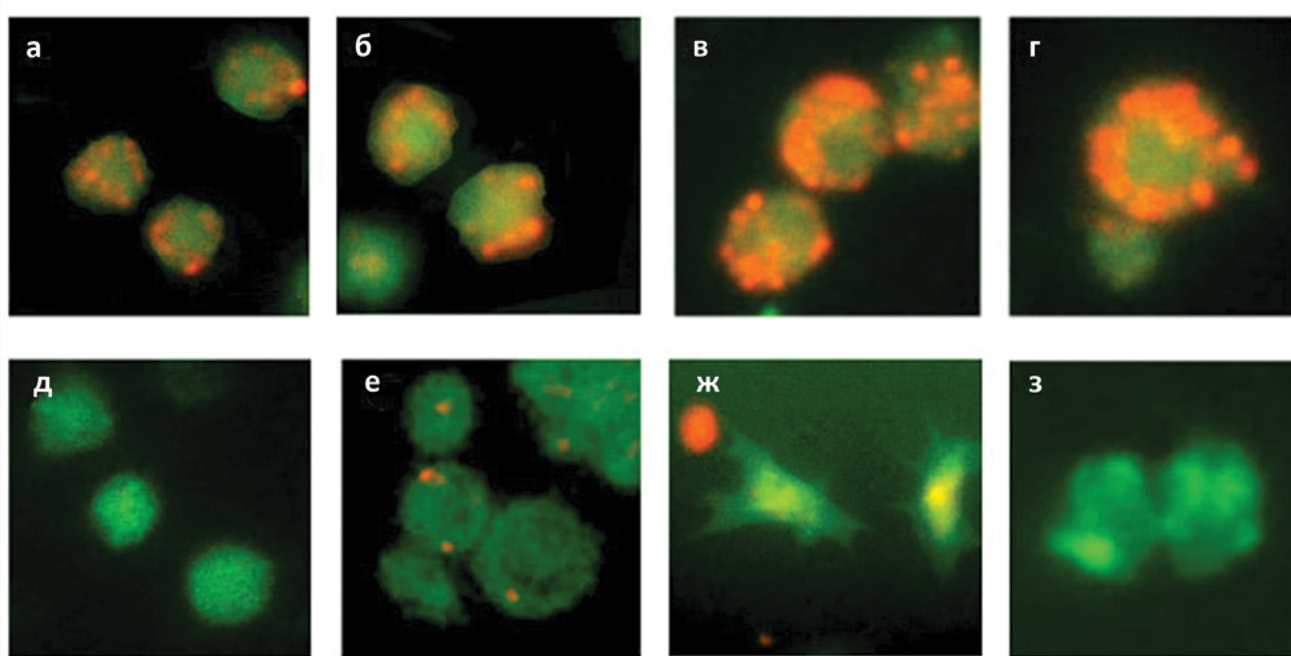
5. ААТ – адгезивная активность тромбоцитов на стекле (баллы). ААТ отображает содержание в популяции тромбоцитов клеток, обладающих адгезивной активностью на стекле.

6. МФСТ – морфофункциональный статус тромбоцитов (баллы) – интегральная оценка структурной целостности и адгезивной активности тромбоцитов. МФСТ определяется как сумма МФАТ и ААТ.

Статистический анализ проводили на персональном компьютере с помощью пакетов программ Microsoft Excel 5.0. Вычисляли средние арифметические значения ( $M$ ) и среднеквадратичные отклонения ( $\sigma$ ). Различия значений, коэффициент  $g$  и значимость влияния считали достоверными при уровне вероятности более 95% ( $p < 0,05$ ).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предложенный метод витального окрашивания трипафлавином и акридиновым оранжевым тромбоцитов человека позволяет отчетливо выявить в крови доноров 4 основных морфологических типа этих клеток: дискоциты, большие округлые тромбоциты, отростчатые тромбоциты, дегенеративно измененные тромбоциты (см. рисунок). При этом биологически полноценными являются только клетки, содержащие гранулы, независимо от их линейных размеров.



Флуоресцентная микроскопия тромбоцитов человека, витально окрашенных триафлавином и акридиновым оранжевым. Верхний ряд – тромбоциты с гранулами: а – мелкие дискоциты; б – средние дискоциты; в – крупные дискоциты; г – большой округлый тромбоцит.

Нижний ряд – тромбоциты без гранул: д – дискоциты без гранул; е – дискоциты с 1-2 мелкими гранулами; ж – отростчатые тромбоциты; з – дегенеративные тромбоциты. Масштабная линия – 2 мкм

В образцах афКТ значения  $D_{тр.гр.}$ , МФАТ, ААТ и МФСТ значимо не отличались от аналогичных показателей в крови доноров ( $p > 0,05$ ), что позволяет сделать вывод о сохранении биологической полноценности тромбоцитов в процессе автоматического афереза. В образцах пулКТ значения  $C_{тр.}$  и  $C_{тр.гр.}$  были достоверно выше аналогичных показателей

в афКТ, а значения  $D_{тр.гр.}$ , ААТ и МФСТ – достоверно ниже (см. таблицу). Таким образом, биологическая полноценность тромбоцитов в афКТ была в среднем выше, чем в пулКТ. С другой стороны, МФАТ, ААТ и МФСТ в большинстве образцов пулКТ (46 из 50) соответствовали норме.

#### Морфофункциональные параметры тромбоцитов в крови доноров, аферезных и пулированных КТ

Морфофункциональные параметры тромбоцитов	Кровь доноров (n=100)		Аферезные КТ (n=50)		Пулированные КТ (n=50)	
	$M \pm m$	пределы	$M \pm m$	пределы	$M \pm m$	пределы
Концентрация тромбоцитов, $10^9/л$	247,2±27,8	150-390	2115,2±451,5*	1000-2500	5801,1±2112,2*, **	2000-12000
Доля тромбоцитов с гранулами, %	57,5±8,5	35-75	54,7±8,7	35-75	45,2±9,4*, **	20-65
Концентрация тромбоцитов с гранулами, $10^9/л$	116,8±21,2	60-190	1170,6±225,8*	400-2000	2612,5±821,9*, **	400-6000
МФАТ, баллы	48,6±4,5	36-60	47,5±4,1	35-60	43,7±7,4	30-58
ААТ, баллы	55,6±4,8	35-75	54,0±6,2	30-75	44,0±10,1*, **	15-65
МФСТ, баллы	102,9±4,8	75-130	100,6±5,8	67-137	82,5±8,7*, **	45-123

\*достоверно относительно доноров ( $p < 0,05$ );

\*\*достоверно относительно аферезных КТ ( $p < 0,05$ ).

Образцы пулКТ вследствие их высокой вариабельности по концентрации тромбоцитов были разделены на три группы: 1-я (n=8) – с  $C_{тр.}$  до  $2,5 \times 10^{12}/л$ ; 2-я (n=25) – с  $C_{тр.}$   $2,5-5 \times 10^{12}/л$ ; 3-я (n=17) – с  $C_{тр.} > 5 \times 10^{12}/л$ . Установлено, что МФСТ в 1-й группе пулКТ составлял  $98,6 \pm 7,8$ , во 2-й –  $87,5 \pm 14,8$ , в 3-й –  $80,1 \pm 15,6$  балла. Между МФСТ 1-й группы пулКТ и МФСТ афКТ при равной  $C_{тр.}$  достоверных различий не выявлено, тогда как во 2-й и 3-й группах пулКТ при повышенной  $C_{тр.}$  зафиксировано снижение МФСТ на 11-19% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с афКТ.

В процессе хранения афКТ и пулКТ при комнатной температуре и постоянном перемешивании не выявлено резкого снижения общей концентрации тромбоцитов. К концу 5-х суток хранения афКТ содержали 85-90% от исходного количества тромбоцитов, а пулКТ – 70-85%. В КТ в ходе хранения отмечено постепенное снижение  $C_{тр.гр.}$ , причем динамика уменьшения данного показателя была различной в разных группах. Так, в афКТ  $C_{тр.гр.}$  практически не снижалась в течение 2 суток хранения. Через 3 суток  $C_{тр.гр.}$  в афКТ снизилась в среднем на 70%, через 4 – на 95%. Через 5 суток хранения афКТ не содержали тромбоцитов с гранулами. В пулКТ уменьшение количества тромбоцитов с гранулами наступало в более ранние сроки по сравнению с афКТ. Так, в 1-й группе пулКТ  $C_{тр.гр.}$  через 2 суток снизилась на 45%, через 3 – на 90%, во 2-й – соответственно на 90 и 99%. Через 4 суток хранения 1-я и 2-я группы пулКТ не содержали тромбоцитов с гранулами. Подчеркнем, что в 3-й группе отмечено полное отсутствие тромбоцитов с гранулами уже через 1 сутки хранения.

Выявлено, что с уменьшением  $C_{тр.гр.}$  в КТ наблюдалось изменение МФАТ и ААТ, при этом динамика снижения ААТ была сходной с  $C_{тр.гр.}$ . В афКТ и пулКТ 1-й группы в течение 2 суток хранения МФАТ и ААТ соответствовали норме. Через 3 суток наблюдалось резкое падение этих параметров, выходящее за нижний предел нормы, составляя в среднем  $32,9 \pm 2,0$  и  $21,6 \pm 2,1$  балла при норме  $48,6 \pm 4,5$  и  $55,6 \pm 4,8$  балла. Через 4-5 суток значения МФАТ в афКТ и пулКТ 1-й группы составляли менее 27 баллов, значения ААТ – менее 3 баллов, что указывало на функциональную неполноценность этих КТ. В пулКТ 2-й группы МФАТ и ААТ заметно снижались уже через 1 сутки хранения (до  $37,9 \pm 4,0$  и  $37,1 \pm 2,1$  балла), но не выходили за нижние пределы нормы. Через 3 суток МФАТ и ААТ составляли  $26,6 \pm 1,1$  и  $1,5 \pm 0,4$  балла, что значительно ниже нормы. Выявлено, что в пулКТ 3-й группы МФАТ и ААТ уже через 1 сутки хранения соответствовали  $19,6 \pm 2,1$  и 0 баллов, что свидетельствует о функциональной неполноценности тромбоцитов.

Высокий темп уменьшения количества тромбоцитов с гранулами, сниженный уровень МФАТ и ААТ в пулКТ при хранении при комнатной температуре и перемешивании можно связать с повышенной  $C_{тр.}$  по сравнению с афКТ.

Предложенный метод морфофункционального анализа тромбоцитов с помощью витального окрашивания флюорохромами позволил оценить как структурную целостность, так и функциональную активность исследуемых клеток независимо от их концентрации в пробе. Анализ тромбоцитов с помощью флуоресценции весьма распространен: существуют различные маркеры для выявления различных рецепторов и маркеров активации тромбоцитов, «юных» форм тромбоцитов, мертвых клеток [6, 17, 22, 23]. Однако такой анализ проводится с помощью методов проточной флуориметрии, что не всегда позволяет, во-первых, связать полученные данные с биологической полноценностью исследуемых клеток, а во-вторых, оценить содержание в популяции тромбоцитов клеток с высокой и низкой функциональной активностью. Поэтому предложенный метод исследования витально окрашенных клеток представляется особенно удобным для анализа биологической полноценности КТ в производственной трансфузиологии, т.к. позволяет непосредственно оценить содержание функционально пригодных клеток в КТ разных сроков хранения.

Проведенный анализ показал, что в исходных пулированных концентратах тромбоциты имеют в среднем нормальные значения морфофункциональных параметров, т.е. пулированные КТ являются пригодным источником тромбоцитов человека для клинического использования. С другой стороны, содержание как аферезных, так и пулированных КТ при комнатной температуре позволяет сохранить большую часть функционально пригодных клеток лишь в течение 2 суток. Более длительное хранение КТ приводит к резкому падению морфофункциональных параметров тромбоцитов. Таким образом, подтверждены данные исследований, в которых рекомендуется хранить КТ при комнатной температуре не более 3 суток вместо регламентированных 5-7 [13, 16, 19]. Однако помимо сроков хранения большое значение имеет  $C_{тр.}$  в КТ: так, при  $C_{тр.} > 2,5 \times 10^{12}/л$  скорость снижения морфофункциональных параметров КТ была гораздо выше, чем при более низких концентрациях. При  $C_{тр.} > 5 \times 10^{12}/л$  КТ не содержали функционально пригодных клеток уже через 1 сутки хранения при комнатной температуре. Таким образом, использование в клинической практике КТ с  $C_{тр.} < 2,5 \times 10^{12}/л$  со сроком хранения не более 2 суток представляется наиболее обоснованным.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Василенко И.А., Пашкин И.Н., Суслов В.П., Власова Е.А.* Динамика морфометрических показателей тромбоцитов периферической крови как критерий оценки тромбогенности диализных мембран // Урология. 2011. №2. С.36-41.
2. *Вашкинель В.К., Петров М.Н.* Ультраструктура и функция тромбоцитов человека. Л.: Наука, 1982.
3. *Донников М.Ю., Орлов С.А., Зиновьева А.В.* Качественная оценка морфофункциональной активности тромбоцитов по данным атомно-силовой микроскопии // Клин. лаб. диагн. 2009. №8. С.30-32.
4. *Жибурт Е.Б., Коденев А.Т., Ващенко Г.А., Капустов В.И.* Совершенствование получения концентрата тромбоцитов // Вестник службы крови России. 2010. №2. С.22-25.
5. *Жибурт Е.Б., Рейзман П.В., Голосова С.А.* Аферез – технология для донора и реципиента // Трансфузиология. 2005. №1. С.73-83.
6. *Замулаева И.А., Саенко А.С., Павлов В.В. и др.* Разработка метода исследования молодых тромбоцитов с помощью проточной цитометрии // Пробл. гематол. перелив. крови. 2000. №3. С.10-15.
7. *Колосова Е.Н., Василенко И.А., Ковалева Л.Г.* Оценка морфофункционального состояния тромбоцитов у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой методом витальной компьютерной морфометрии // Бюлл. СО РАМН. 2011. №2. С.58-63.
8. *Коробова Ф.В., Левина Т.Н., Соколинский Б.З. и др.* Сравнительное исследование тромбоцитов здоровых лиц с использованием световой микроскопии и проточного счетчика Cobas Micros 18 OT // Клин. лаб. диагн. 2000. №12. С.21-24.
9. *Левит А.Л., Константинова Т.С., Костин А.И.* Прогнозирование геморрагического синдрома и оптимизации показаний для профилактических трансфузий концентратов тромбоцитов у больных с амегакариоцитарной тромбоцитопенией // Пробл. гематол. перелив. крови. 2005. №4. С.7-16.
10. *Льюис С.М., Бэйн Б., Бэйтс И.* Практическая и лабораторная гематология / пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
11. *Мазуров А.В.* Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литтерра, 2011.
12. *Макаров М.С., Боровкова Н.В., Высочин И.В. и др.* Способ оценки морфофункционального статуса тромбоцитов человека и его применение в клинической практике // Соврем. лаборат. 2012. №3. С.32-34.
13. *Практическая трансфузиология / под ред. Г.И. Козинца.* М.: Практическая медицина, 2005.
14. *Трансфузиология. Национальное руководство / под ред. А.А. Рагимова.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
15. *Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б.* Безопасное переливание крови: Руководство для врачей. СПб.: ПИТЕР, 2000.
16. *British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force: Guidelines for the use of platelet transfusions // Br. J. Haematol. 2003. V.122, No.1. P.10-23.*
17. *Corash L.* Measurement of platelet activation by fluorescence-activated flow cytometry // Blood Cells. 1990. V.16, No.1. P.97-106.
18. *Delobel J., Rubin O., Prudent M. et al.* Biomarker analysis of stored blood products: emphasis on pre-analytical issues // Int. J. Mol. Sci. 2010. V.11, No.11. P.4601-4617.
19. *Egidi M.G., D'Alessandro A., Mandarello G., Zolla L.* Troubleshooting in platelet storage temperature and new perspectives through proteomics // Blood Transfus. 2010. V.8, Suppl.3. P.73-81.
20. *Kehrel B., Brodde M.* State of the art in platelet function testing // Transfus. Med. Hemother. 2013. V.40, No.2. P.73-86.
21. *Shrivastava M.* The platelet storage lesion // Transfus. Apher. Sci. 2009. V.41, No.2. P.105-113.
22. *Stroncek D.F., Rebullia P.* Platelet transfusions // Lancet. 2007. V.370, No.9585. P.427-438.
23. *Wang C., Mody M., Herst R. et al.* Flow cytometric analysis of platelet function in stored platelet concentrates // Transfus. Sci. 1999. V.20, No.2. P.129-139.
24. *Yardumian D.A., Mackie I.J., Machin S.J.* Laboratory investigation of platelet function: a review of methodology // Journal of Clinical Pathology. 1986. V.39, No.7. P.701-712.

## ДВА ПОДХОДА К ПРОГРАММНОЙ ПОДДЕРЖКЕ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ

В.Н. Юдин<sup>1</sup>, Л.Е. Карпов<sup>1</sup>, А.В. Ватазин<sup>2</sup>, А.Б. Зулкарнаев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт системного программирования РАН, Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Описан подход к построению программной системы поддержки врачебных решений, позволяющий интегрировать результаты рассуждений по прецедентам и вывода по правилам в механизм выработки решения. Система ориентирована на работу в условиях дефицита времени и ресурсов, когда объект исследования не полностью описан.

**Ключевые слова:** диагностика, поддержка врачебных решений, рассуждения по конкретным случаям, рассуждения на основании правил, дифференциальный ряд, сложные построения решений.

### TWO APPROACHES TO SOFTWARE FOR PHYSICIAN'S DECISION SUPPORT

V.N. Yudin<sup>1</sup>, L.E. Karpov<sup>1</sup>, A.V. Vatazin<sup>2</sup>, A.B. Zulkarnaev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute for System Programming Russian Academy of Sciences, Moscow

<sup>2</sup>M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (MONIKI)

An approach to constructing physician's decision support systems is presented. This approach allows integrating the rule-based and case-based decision-making. The system is oriented to conditions where the object under investigation is incompletely described and may be estimated ambiguously. It is important within the time and resources constraints. The system Doctor's Partner is implemented by ISP RAS on the clinical basis of MONIKI.

**Key words:** diagnostics, physician's decision support, case-based reasoning, rule-based reasoning, differential set, decision trees.

Математические методы получили широкое применение в медицине при построении программных систем поддержки врачебных решений в диагностике и выборе лечения. В таких системах используются методы распознавания образов, искусственный интеллект, многозначная (неклассическая) логика и т.д. Можно выделить два альтернативных подхода к принятию решений: вывод на основе прецедентов и вывод на основе правил.

Вывод на основе прецедентов – это метод принятия решений, в котором используются знания о предыдущих ситуациях или случаях (прецедентах). При рассмотрении новой проблемы (текущего случая) находится похожий прецедент и используется его решение. В противоположность этому подходу вывод, основанный на правилах (продукциях), позволяет интегрировать знания в систему с помощью правил описательной логики «если (условие) – то (заключение)». Метод рассуждений от фактов к заключениям носит название «прямой логический вывод». При обратном логическом выводе рассуждение идет от заключения как от гипотезы к фактам, подтверждающим эту гипотезу.

Основное достоинство систем на основе прецедентов – простота и легкость реализации, но они не создают моделей и правил, обобщающих предыдущий опыт. Одна из основных проблем – выбор подходящих прецедентов, который упирается в оценку схожести прецедента и текущего случая. Продукционная модель обеспечивает легкость восприятия и внесения изменений, простоту механизма логического вывода, но обладает рядом недостатков: отличие от структур знаний, свойственных человеку, неясность взаимных отношений правил и др. Преодолеть или ослабить указанные недостатки призван разработанный алгоритм, объединяющий оба механизма принятия решений в программной системе «Спутник врача», создаваемой в Институте системного программирования РАН на клинической базе МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (проект поддержан грантами Российского фонда фундаментальных исследований №12-01-00780 и №12-07-00214).

В ранних работах в рамках прецедентного подхода был предложен механизм оценки текущего случая, отличающийся использованием оригинальной меры близости для не полностью описанных объектов [1, 2,



3, 4, 5, 9]. Он основан на разбиении базы прецедентов на классы эквивалентности с помощью классификации и кластеризации. Такой алгоритм при неполном описании объекта позволяет оценить классы его возможной принадлежности.

В свою очередь, вывод по правилам для таких случаев может оказаться неприменимым. Отсутствие существенного признака может сделать невозможным либо вход в набор порождающих правил, либо прохождение некоторого узла, делая непригодным весь механизм. Но в условиях неоднозначной оценки случая вывод по правилам мог бы дополнить рассуждения по прецедентам в механизме выработки решения.

Медицина – прецедентная наука, но механизм прецедентов редко применяется в медицинской литературе, хотя понятие «дифференциальная диагностика» и послужило исходным пунктом для разработки описанного метода. Примеры в медицине чаще описываются с помощью правил «если – то». Большое количество медицинской литературы в последнее время иллюстрируется деревьями решений. Последние являются частным случаем продукционных правил. Задача оценки текущего случая при использовании деревьев решений та же: начиная от корня дерева, проверяя узлы как существенные признаки случая, дойти до одной из листовых вершин, представляющих класс случая. В обоих подходах задачу поддержки принятия решений в том или ином виде можно свести к решению задачи классификации, где на входе системы – набор признаков случая, а на выходе – принадлежность к классу.

Оценка текущего случая в базе прецедентов – это сравнение его с границами классов, построенными на основе исследования прецедентов. Текущий случай сравнивается с проекциями классов на пространство признаков самого случая. Недостаточно описанный случай может попасть в проекцию класса, к которо-

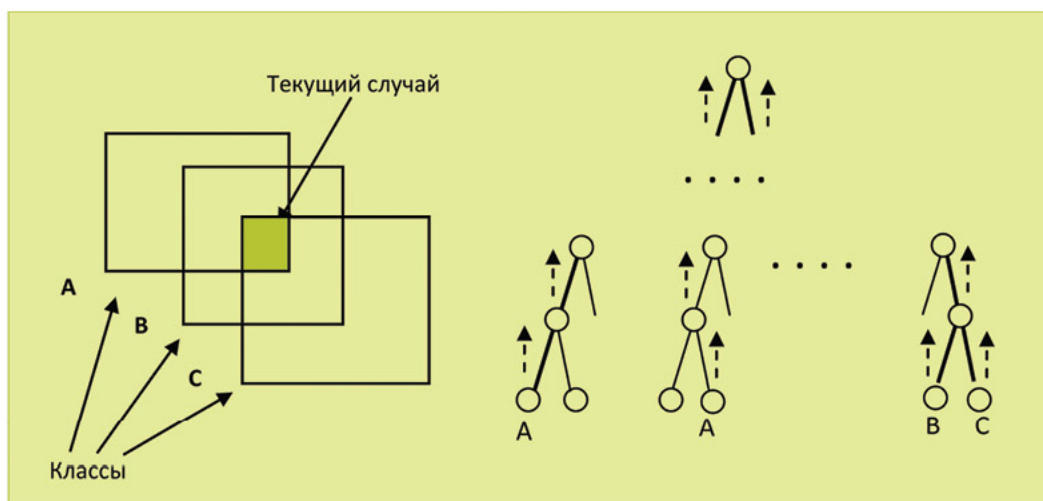
му он не принадлежит, только потому, что у него не хватает признака, который дифференцировал бы его от этого класса. Тогда случай попадает в пересечение, так называемый дифференциальный ряд классов. Задача оценки (распознавания) случая включает в себя поиск признака, который дифференцировал бы его от классов дифференциального ряда, к которым он не принадлежит.

К данному моменту разработана методика двухэтапной оценки случая, где вначале используется оценка по базе прецедентов с целью получить представление о возможной принадлежности случая к тому или иному классу (дифференциальный ряд). На втором этапе на основе этой информации, но уже по правилам вывода проводится обратный логический вывод по продукционным правилам.

Казалось бы, выводы по прецедентам и по правилам – самодостаточные методы, каждый из которых может решить задачу оценки объекта от признаков к классам. Но в условиях неоднозначной оценки вывод по правилам мог бы дополнить рассуждения по прецедентам в механизме выработки решения. В новой версии системы правила вывода могут формироваться как обобщение базы прецедентов, а также на основе экспертного знания, а арсенал предметной области может быть пополнен деревьями решений.

Двухэтапный алгоритм предполагает две базы хранения: прецедентов, содержащую помимо самих прецедентов описания классов, и правил в виде совокупности деревьев решений. В узлах деревьев осуществляется проверка признаков случая, а листовые вершины представляют классы принадлежности случая.

На первом этапе проводится сравнение текущего случая с границами классов базы прецедентов (см. рисунок). При неполном описании случая образуется дифференциальный ряд классов.



Формирование дифференциального ряда и отбор деревьев решений

На втором этапе выбираются деревья решений, набор листовых вершин которых содержит указанный дифференциальный ряд. Далее от каждой листовой вершины в каждом дереве решений проводится обратный логический вывод от возможного заключения как гипотезы к фактам, подтверждающим эту гипотезу. За заключения берутся классы дифференциального ряда. Вывод идёт от листьев к корням деревьев. В случае невыполнения условия в каком-либо узле эта ветвь отсекается от решения. Это существенно ограничивает выбор ветвей при движении по цепи правил.

Важно, чтобы набор листовых вершин дерева совпадал с дифференциальным рядом либо полностью включал его. В противном случае проводить обратный логический вывод неправомерно.

Описываемая система поддержки решений – интерактивная. Основная задача гибридного метода – на основании набора признаков объекта определить его принадлежность к классу, возможно, доопределив существенные признаки. Отсутствие существенного признака является основанием не для остановки алгоритма, а для обращения к пользователю для возможного определения признака, например, напоминания о необходимости проведения дополнительного обследования пациента.

Существующие прикладные системы с гибридной архитектурой ориентированы в основном на использование правил, а прецеденты применяются лишь для обработки исключений. Новизна предлагаемого подхода заключается в том, что на основе интеграции знаний о предметной области, полученных методами Data Mining (классификация, кластеризация, деревья решений), в механизм выработки решения результаты вывода по правилам и рассуждений по прецедентам стали взаимно дополнять друг друга.

Описываемый подход проектировался для работы в реальных условиях, когда возможно неполное описание объектов при ограничениях по времени и ресурсам. Разработанные алгоритмы учитывают специфику работы с нефиксированным набором показателей, что особенно характерно для медицинских приложений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Ватазин А.В., Карпов Л.Е., Юдин В.Н.* Виртуальная интеграция и консолидация знаний в распределенной системе поддержки врачебных решений // Альм. клин. мед. 2009. №20. С.83-86.
2. *Ватазин А.В., Карпов Л.Е., Юдин В.Н.* Методы интеллектуального анализа данных и вывода по прецедентам в программной системе поддержки врачебных решений // Альм. клин. мед. 2008. Т.ХVII, ч.1. С.266-269.
3. *Ватазин А.В., Карпов Л.Е., Юдин В.Н.* Процесс лечения как адаптивное управление человеческим организмом в программной системе «Спутник врача» // Альм. клин. мед. 2008. Т.ХVII, ч.1. С.262-265.
4. *Карпов Л.Е., Юдин В.Н.* Многопараметрическое управление на основе прецедентов / Труды Института системного программирования / под ред. В.П. Иванникова. М., 2010. Т.19. С.81-93.
5. *Карпов Л.Е., Юдин В.Н.* Обмен данными в распределенной системе поддержки решений // Труды Института системного программирования / под ред. В.П. Иванникова. М., 2010. Т.19. С.71-80.
6. *Карпов Л.Е., Юдин В.Н.* Роль предыстории при оценке сложного объекта в управлении по прецедентам / Труды Института системного программирования. М.: ИСП РАН, 2013. Т.24. С.437-445.
7. *Карпов Л.Е., Юдин В.Н., Ватазин А.В.* Программная система поддержки врачебных решений с гибридной архитектурой на основе правил и прецедентов / V Троицкая конференция «Медицинская физика и инновации в медицине»: Сборник материалов. 2012. Т.2. С.425-427.
8. *Юдин В.Н., Карпов Л.Е.* Гибридный подход к построению систем поддержки решений / Труды Института системного программирования. М.: ИСП РАН, 2013. Т.24. С.447-456.
9. *Karpov L.E., Yudin V.N.* The Case-Based Software System for Physician's Decision Support. Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag, 2010. P.78-85.

## СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПАТОГЕНЕЗА СЕПСИСА И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЕГО ТЕРАПИИ (лекция)

**А.Б. Зулкарнаев, А.В. Ватазин, С.А. Пасов, А.А. Подойницын**

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

В статье представлена современная концепция патогенеза сепсиса, а также некоторые виды экстракорпоральной терапии. Описаны основные гипотезы, объясняющие эффективность или неэффективность проводимой терапии.

**Ключевые слова:** сепсис, полиорганная недостаточность, патогенез, цитокины, экстракорпоральная гемокоррекция, гемофильтрация, сорбция.

### MODERN CONCEPTS OF SEPSIS PATHOGENESIS AND PERSPECTIVE APPROACH TO IT'S TREATMENT

**A.B. Zulkarnaev, A.V. Vatazin, S.A. Pasov, A.A. Podojnicin**

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)*

Over the past hundred years, understanding of the sepsis pathogenesis as well as approaches to its treatment has dramatically changed. Great importance is attached to circulating inflammatory mediators. The paper presents the modern concept of the sepsis pathogenesis, some types of extracorporeal therapy and describes the main hypotheses to explain the effectiveness or ineffectiveness of the therapy.

**Key words:** sepsis, multiple organ failure, pathogenesis, cytokines, extracorporeal haemocorrection, hemofiltration, sorption.

Сепсис остается актуальной проблемой медицины с тех пор, как Гиппократ в IV в. до н.э. описал гнилочковие, а Цельс в I веке н.э. – признаки воспаления. В 1850-х гг. Л. Пастером открыты болезнетворные свойства бактерий, в 1928 г. А. Флемингом – бактерицидное действие пенициллина. Несмотря на это революционное открытие, сейчас очевидно, что лечение сепсиса выходит за рамки антибактериальной терапии. Эффективное лечение этого заболевания возможно только при воздействии на основные звенья его патогенеза.

Очевидно, что представление о патогенезе сепсиса за последние 100 лет кардинально изменилось. Еще в 1956 г. И.В. Давыдовский заключил, что при сепсисе «...патогенез идет впереди этиологии», а «причины инфекции надо искать не в физиологии микроба, а в физиологии организма». В настоящее время сепсис рассматривается как «...патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекцию различной природы» [1, 12]. При этом, несмотря на разнообразие этиологии и локализации инфекционного процесса, отмечается общность

клинических проявлений: сепсис всегда вторичен, полиэтиологичен, незаразен, протекает ациклически, иммунитет к нему не вырабатывается, клинические и морфологические изменения трафаретны, неспецифичны и не зависят от возбудителя.

В патогенезе сепсиса можно выделить несколько последовательных универсальных ключевых этапов развития. Это важно также и для определения подходов к терапии.

1. Индукционная фаза – в результате локального взаимодействия организма человека и инфекционного агента формируется местная контролируемая воспалительная реакция.

2. Каскадная фаза – при продолжении действия инфекционного агента и поступлении токсинов и медиаторов в системную циркуляцию запускается каскадный механизм продукции медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, простагландинов и др.), формируется системная воспалительная реакция, заключающаяся в активации гуморальных и клеточных механизмов иммунной системы. Взаимодействие инфекционного агента и макроорганизма на системном уровне носит

комплексный характер: происходит активация системы комплемента, клеток крови – нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и тромбоцитов, выделение кислородных радикалов, протеаз, изменение адгезивных свойств эндотелиоцитов. Нормальная регуляция системного воспаления опосредуется через выделение противовоспалительных медиаторов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13, которые ограничивают воспалительную реакцию.

3. Фаза вторичной аутоагрессии – выраженная и/или продолжительная стимуляция иммунокомпетентных клеток – приводит к накоплению воспалительных медиаторов в системном кровотоке, что в конечном счете нарушает баланс про- и противовоспалительных агентов. В результате утраты регуляции системной воспалительной реакции формируются аутоагрессия и гиперкатаболизм. Избыточная продукция цитокинов стимулирует синтез дополнительных естественных медиаторов воспаления: эйкозаноидов (тромбоксаны, лейкотриены, простагландины), интерлейкина, брадикинина, оксида азота и др., участвующих в нарушениях микроциркуляции и проницаемости капилляров. Под действием циркулирующих биологически активных молекул (фактора активации тромбоцитов, ингибитора активатора плазминогена, цитокинов, эндотоксина) активируется свертывание, что приводит к прогрессированию нарушений микроциркуляции, тромбообразованию и в итоге – к формированию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

4. Фаза полиорганной недостаточности. В результате неадекватного физиологического ответа

(нарушений центральной гемодинамики, микроциркуляции, уменьшения объема циркулирующей крови, ишемических и реперфузионных повреждений) происходит повреждение клеток с формированием органной дисфункции.

Разработанные R.C. Bone и соавт. принципы цитокиновой теории прогрессирования сепсиса и развития полиорганной недостаточности легли в основу понятий «синдром системной воспалительной реакции» (inflammatory response syndrome, SIRS) и «компенсаторный противовоспалительный ответ» (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS). Этот подход открывает новые возможности воздействия на ключевые звенья патогенеза сепсиса [9, 11, 22, 28, 33].

Течение сепсиса возможно в трех клинических вариантах:

- преобладание SIRS, который в конечном счете приводит к формированию органной недостаточности;
- преобладание CARS («иммунный паралич», повышенная опасность инфекционной инвазии);
- сбалансированность SIRS и CARS – самый благоприятный вариант течения воспалительной реакции.

Пики SIRS и CARS чаще не следуют один за другим, поляризуя иммунный ответ, а образуют множество наслаивающихся разнонаправленных пиков, что делает выбор адекватной терапии крайне сложным (рис. 1). При этом можно наблюдать картину, когда в тканях отмечаются признаки SIRS, а в периферической крови – CARS (рис. 2).

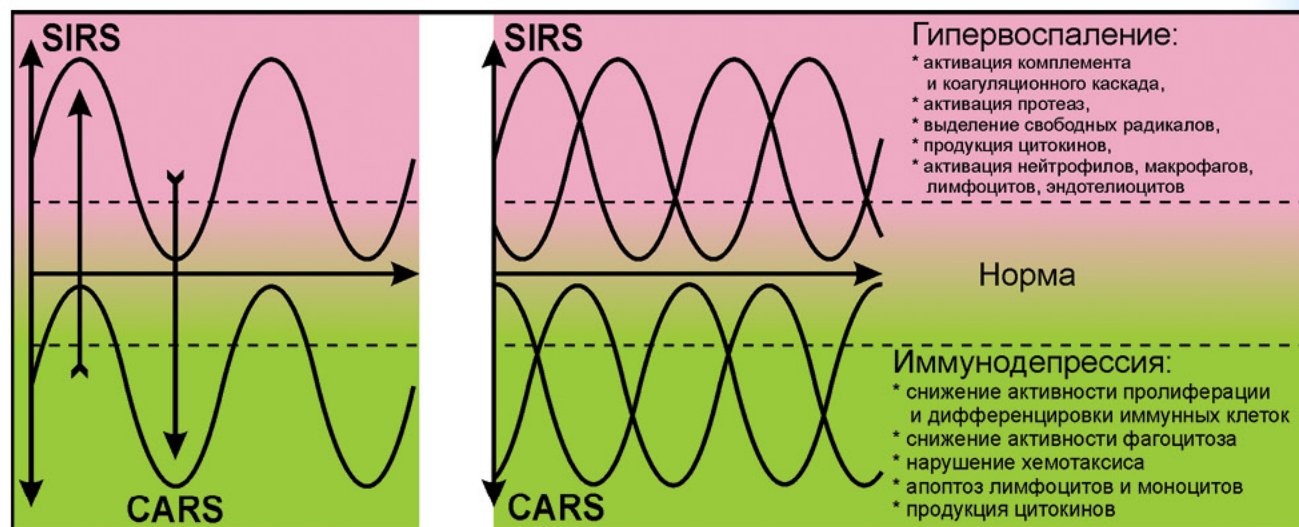


Рис. 1. Варианты течения SIRS и CARS [27]

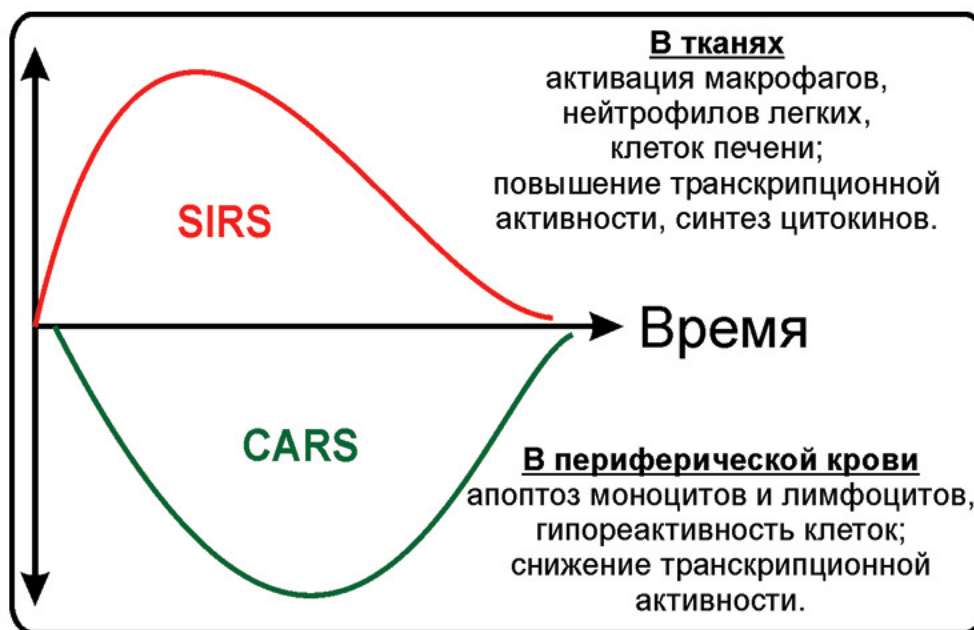


Рис. 2. Разный характер иммунного ответа в тканях SIRS и CARS [10]

На протяжении многих лет адекватная хирургическая санация гнойного очага и антибактериальная терапия считались главными средствами борьбы с сепсисом. В настоящее время общепризнано, что главная роль в патогенезе сепсиса принадлежит не инфекционному агенту, который служит лишь пусковым звеном, а чрезмерной и неадекватной воспалительной реакции, вызванной медиаторами, образующимися под действием бактериальных токсинов. Доказанным является тот факт, что прогрессирование системной воспалительной реакции в рамках сепсиса и отягощение полиорганной недостаточности могут происходить уже при санированном гнойном очаге. Возникающий порочный круг аутоагрессии приводит к тому, что обменные процессы в организме направлены не на регенерацию, а скорее на деструкцию тканей [2, 3, 26].

В настоящее время ведущую роль в патогенезе сепсиса и формировании септической полиорганной недостаточности отводят медиаторам воспаления. В 1927 г. Т. Льюис описал химические регуляторы воспаления. С тех пор науке стало известно огромное количество медиаторов, которые принимают важное участие в патогенезе сепсиса. Тем не

менее в исследованиях было установлено, что применение антител к ФНО- $\alpha$  [4], антагониста рецептора ИЛ-1 [20], антагониста MD2-TLR4 [21], ингибитора пути тканевого фактора [34], антител к эндотоксину [6], фактора активации тромбоцитов [19], активированного протеина С [5], ингибитора синтазы оксида азота [16] не повысило выживаемость больных при клинических испытаниях. Отчасти это можно объяснить следующими факторами:

- диапазон концентраций, в которых эти медиаторы оказывают свое выраженное биологическое действие, чрезвычайно велик, они обладают как местным (паракринным), так и дистантным (эндокринным) эффектами, плейотропностью, избыточностью действия, синергизмом или антагонизмом биологического действия;
- выброс одного медиатора индуцирует продукцию других (каскадность), индуцировать синтез и выделение этих медиаторов может множество внешних агентов.

На рис. 3 в упрощенном виде представлена система цитокинов. Очевидно, что заблокировать биологическое действие даже одного из них крайне сложно.

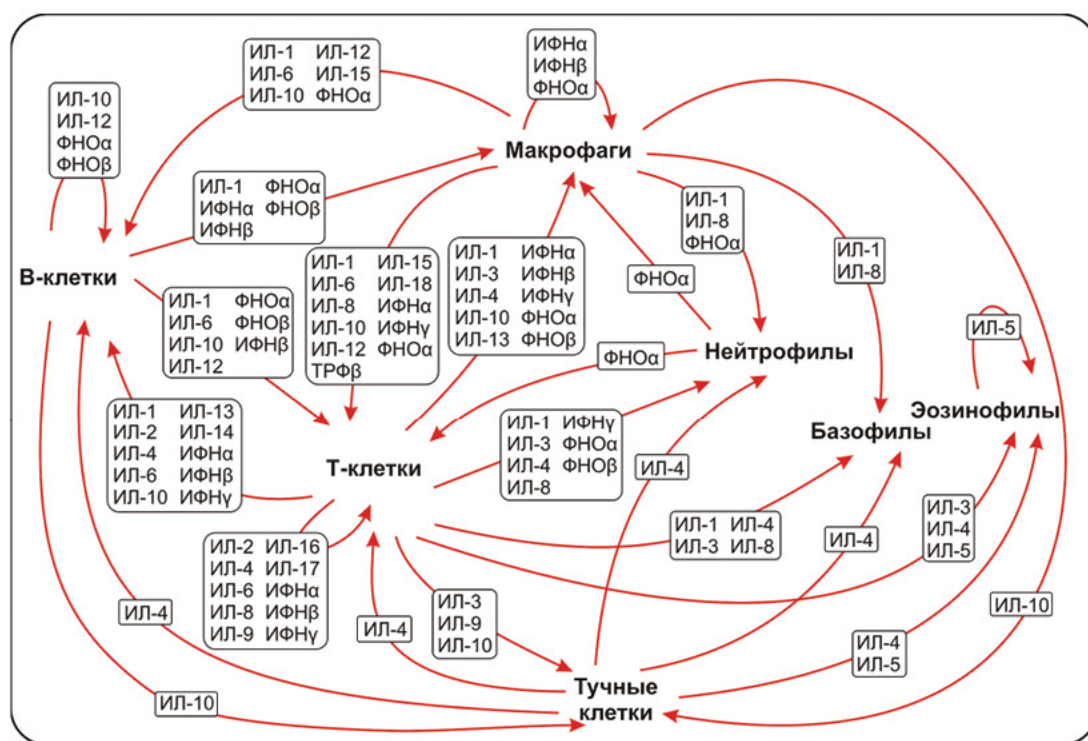


Рис. 3. Система цитокинов [35]

В связи с этим была высказана гипотеза, что не-селективное, но одновременное удаление многих медиаторов воспаления может быть благоприятно для больного. Эта гипотеза была многократно подтверждена множеством клинических исследований [27].

Патологические процессы в организме больного с сепсисом (гипоксия, некробиоз, воспаление) под действием бактериальных токсинов не только приводят к продукции различных медиаторов воспаления, но и инициируют ряд функциональных и гуморальных расстройств, которые приводят к накоплению в крови различных токсичных продуктов обмена. В процессе развития сепсиса быстро устанавливается равновесие между внутри- и внесосудистой жидкостью, что является скорее положительным фактом, так как кровь и лимфа – доступные среды для экстракорпорального удаления токсичных субстанций. Современные методы заместительной почечной терапии позволяют не только адекватно корректировать уремию, гиперкалиемию и гипергидратацию, улучшать легочную и центральную гемодинамику [14], снижать уровень эндотоксемии [32], обусловленной генерализованным воспалением, массивным цитолизом и выраженным протеинолизом, но и снижать активность системной воспалительной реакции [13].

Высоким потенциалом в коррекции нарушений гомеостаза при сепсисе, септической полиорганной недостаточности и шоке обладают фильтрационные методики – гемофильтрация и гемодиализация [25]. С учетом патогенеза сепсиса можно выделить три основные гипотезы механизма действия гемофильтрации:

- устранение пиковых концентраций цитокинов на ранней стадии способно остановить формирование и прогрессирование сепсиса;
- удаление циркулирующих цитокинов сопровождается снижением их тканевой концентрации (возможно, поэтому состояние больного может улучшаться даже без значительного снижения плазменной концентрации цитокинов);
- нормализация функции иммунной системы [27].

Z. Peng и соавт. сообщают, что в результате продленной вено-венозной гемофильтрации при сепсисе отмечается эффективное удаление цитокинов плазмы ( $\gamma$ -интерферона, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13) и уменьшается экспрессия HLA-DR на моноцитах. Концентрации ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  при этом изменились не сильно [24].

Терапевтическое действие гемо- и гемодиализации опосредуется не только конфекционным механизмом. Некоторые мембраны, используемые для заместительной почечной терапии (особенно

полиакрилонитриловые и полисульфоновые), имеют значительную адсорбирующую возможность. Такие гемофилтры способны адсорбировать С3а, С5а и другие цитокины на своей поверхности, уменьшая тем самым системное воздействие комплементарной активации. М. Nakamura и соавт. при проведении гемодиализации на мембране из полиметилметакрилата отметили снижение концентрации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 [18]. Однако сорбционная емкость этих мембран недостаточно высока. Удаление медиаторов воспаления, таких как эндотоксин и цитокины, при сепсисе также возможно при высокообъемной гемодиализации в случае использования мембран с высокой пропускной способностью (high-flux). Эффективность удаления цитокинов может быть повышена за счет применения специаль-

ных сорбентов, обладающих высокой сорбционной емкостью и скоростью сорбции.

Появлению комбинированных фильтрационно-сорбционных методик также способствовал тот факт, что при эффективном конвекционном удалении некоторых медиаторов воспаления резко снижается транспорт через мембрану других, поскольку эти молекулы обладают различным зарядом, молекулярной массой, конформацией молекулы, гидрофобностью или гидрофильностью и др. Сочетанная плазмофильтрация и адсорбция (СПФА) является высокоэффективным методом удаления циркулирующих медиаторов, потенциально участвующих в патогенезе сепсиса. Схема этой процедуры представлена на рис. 4.

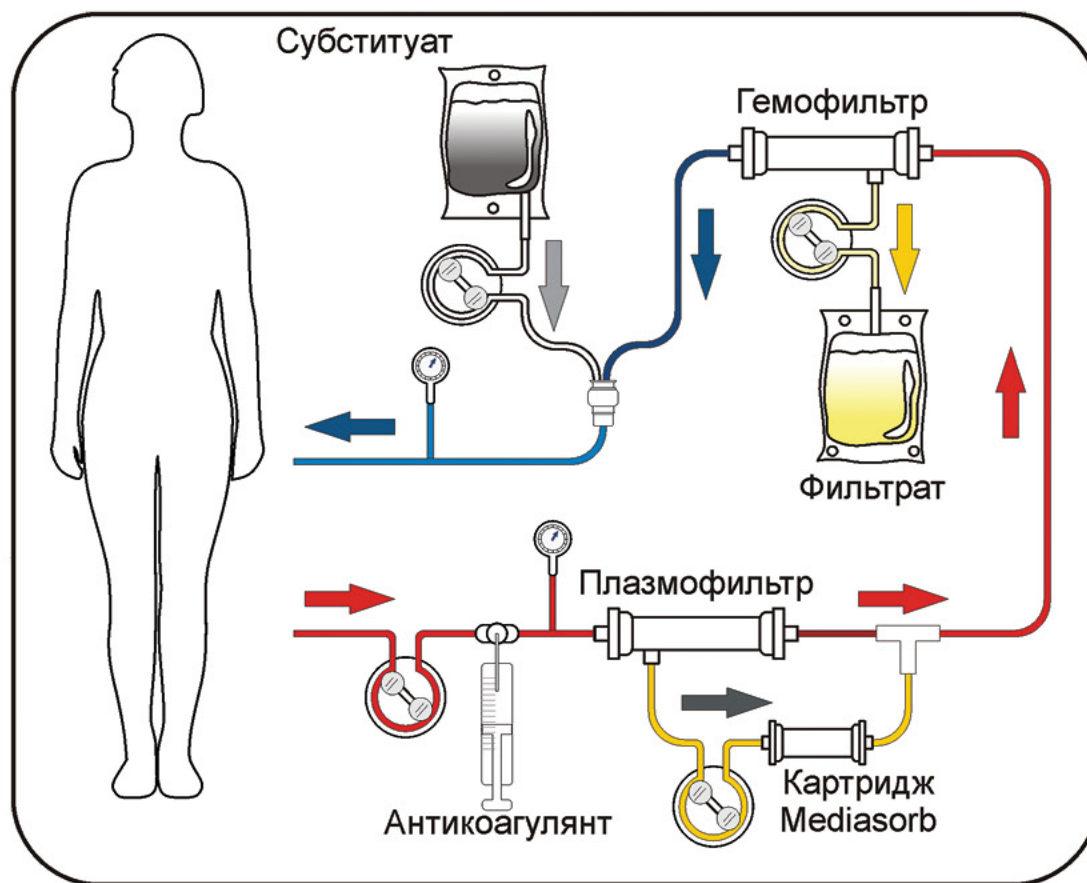


Рис. 4. Схема сочетанной плазмофильтрации и адсорбции

В состав экстракорпорального контура при СПФА входят плазмофильтр, гемофилтрат и специальный сорбент на основе смолы – Mediasorb. Этот сорбент обладает способностью эффективно удалять большое количество медиаторов.

Гипотеза, что удаление этих медиаторов полезно для больного с сепсисом подтверждена многими исследователями. Так, М. Formica и соавт. установили, что в результате снижения уровня циркулиру-

ющих про- и противовоспалительных медиаторов отмечалось улучшение показателей гемодинамики и газообмена в легких, снижение потребности в инотропной поддержке [13]. R. Bellomo и соавт. сообщают, что удаление циркулирующих цитокинов – высокоэффективная процедура при сепсисе и септическом шоке. Проведение СПФА приводит к нормализации гемодинамики и активности лейкоцитов, увеличению выживаемости лабораторных

животных [7]. Н.Н. Мао и соавт. оценили эффект от применения СПФА и выявили, что после процедур наблюдается уменьшение концентрации ФНО- $\alpha$  и повышение концентрации антагониста рецептора ИЛ-1R. Также отмечены увеличение экспозиции HLA-DR и иммуностимулирующее действие – возрастание эндотоксин-опосредованного выделения ФНО- $\alpha$ , чего авторы не наблюдали при проведении высокообъемной гемофильтрации [17]. Т. Taniguchi и соавт. считают, что сорбционное удаление таких медиаторов, как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 может иметь большой терапевтический потенциал при таких состояниях, как септическая полиорганная недостаточность и острое легочное повреждение [31].

Однако многие исследователи считают эффективность СПФА спорной. Есть и работы, в которых сообщается о недостаточной функции этого метода. Так, G. Berlot и соавт. сообщают, что комплексное удаление воспалительных медиаторов при сепсисе путем 12-часовой СПФА способствовало улучшению микроциркуляции и перфузии тканей. Однако этот эффект носил временный характер, и вскоре после прекращения процедуры показатели вернулись к исходным [8]. M. Stengl и соавт. наблюдали улучшение сократительной способности миокарда при удалении циркулирующих факторов, что может быть достигнуто при гемодиализе, но не при изолированной СПФА [29].

R. Sykora и соавт. в экспериментальной модели сепсиса у животных оценили эффективность СПФА. Несмотря на снижение концентрации циркулирующих медиаторов и токсинов после 12-часовой процедуры, авторы не отметили улучшения гемодинамики и уменьшения потребности в инотропной поддержке. Повреждения легких и печени, нарушения микроциркуляции, активация эндотелия, маркеры оксидативного стресса достоверно не различались в основной группе и группе сравнения, где СПФА не применялась. В другом исследовании эти авторы также в эксперименте оценили возможности различных доз гемофильтрации при сепсисе. Они установили, что высокие объемы этой методики способны предотвратить или уменьшить выраженность гипотензии. Однако применение как высокообъемной, так и стандартной гемофильтрации не смогло предотвратить прогрессирование сепсиса [30].

Недостаточная эффективность как гемофильтрации, так и более сложных методик, таких как СПФА, может быть обусловлена многими факторами. По мнению ряда авторов, при проведении гемофильтрации у септического больного существенное значение имеет скорость фильтрации. Так, при скорости не менее 35 мл/час летальность среди больных с сепсисом достоверно снижается почти на 20%.

Кроме объема фильтрации важное значение имеет и длительность терапии. Известно, что интермиттирующая высокообъемная гемофильтрация (50-70 и даже 100-120 мл/кг/час) с применением высокопропускающих мембран (так называемая пульс-гемофильтрация) неспособна эффективно удалять воспалительные медиаторы из интерстициального сектора и часто сопровождается синдромом рикошета. Высокообъемная гемофильтрация может быть эффективной при терапии катехоламин-резистентного шока. R. Ratanarat и соавт. применили сочетание высокообъемной (в дозе 85 мл/кг/час в течение 6 часов) и стандартной (в дозе 35 мл/кг/час в течение 18 часов) гемофильтрации при лечении больных с септическим шоком. Они отметили улучшение показателей центральной гемодинамики и снижение летальности с 72 до 47%. При лечении сепсиса без шока авторы отдают предпочтение постоянной вено-венозной гемофильтрации в режиме предфильтрации. Простое увеличение скорости фильтрации при сепсисе выше 35-45 мл/кг/час или размера пор фильтра не способствует увеличению транспорта медиаторов и токсинов в системный кровоток и не сопровождается выраженным повышением выживаемости. Отчасти это может быть объяснено увеличением клиренса не только токсинов, но и полезных субстанций: антибиотиков, гормонов, витаминов и др. Многих этих недостатков лишены фильтрационно-сорбционные каскадные методики [15].

Интересное многоцентровое открытое проспективное исследование проведено D. Payne и соавт. Авторы оценили влияние раннего применения продленной гемофильтрации в дозе 25 мл/кг/час при сепсисе на тяжесть септической полиорганной недостаточности (ПОН) и концентрацию цитокинов плазмы. Они пришли к парадоксальному выводу: тяжесть и частота развития септической ПОН оказались выше у больных, которым была проведена гемофильтрация. Авторы заключили, что, вероятно, эффективность этой методики можно повысить, изменив ее дозу. С другой стороны, данный факт может свидетельствовать о необходимости применения дополнительных методов терапии [23].

Эти исследования подтверждают, что удаление пиковых концентраций цитокинов может быть эффективно при сепсисе, однако необходим более тонкий и дифференцированный подход к терапии.

Таким образом, глубокое изучение патогенеза сепсиса способствует улучшению выживаемости больных. Но тот факт, что летальность от тяжелого сепсиса за последние 100 лет принципиально не изменилась, свидетельствует о том, что для успешного решения этой проблемы необходимо проведение дополнительных исследований.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В.С. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2010. 2-е изд. 352 с.
2. Яковлев М.Ю. Кишечный липополисахарид: системная эндотоксинемия – эндотоксиновая агрессия – SIRS-синдром и полиорганная недостаточность как звенья одной цепи // Бюлл. ВНЦ РАМН. 2005. №1. С.15-18.
3. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин – SIRS – полиорганная недостаточность // Труды РОП. 2006. Т.1. С.437-440.
4. Abraham E., Laterre P.F., Garbino J. et al. p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein in severe sepsis and early septic shock: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients // Crit. Care Med. 2001. V.29. P.503-510.
5. Angus D.C. Drotrecogin alpha (activated)...a sad final fizzle to a roller-coaster party // Crit. Care. 2012. V.16, No.1. P.107.
6. Angus D.C., Birmingham M.C., Balk R.A. et al. E5 murine monoclonal antiendotoxin antibody in gram-negative sepsis: a randomized controlled trial. E5 Study Investigators // JAMA. 2000. V.283, No.13. P.1723-1730.
7. Bellomo R., Tetta C., Ronco C. Coupled plasma filtration adsorption // Intens. Care Med. 2003. V.29, No.8. P.1222-1228.
8. Berlot G., Bianco N., Tomasini A. et al. Changes in microvascular blood flow during coupled plasma filtration and adsorption // Anaesth. Intens. Care. 2011. V.39, No.4. P.687-689.
9. Bone R.C., Grodzin C.J., Balk R.A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process // Chest. 1997. V.1, No.12. P.235-243.
10. Cavaillon J.M., Adib-Conquy M., Cloëz-Tayarani I., Fitting C. Immunodepression in sepsis and SIRS assessed by ex vivo cytokine production is not a generalized phenomenon: a review // J. Endot. Res. 2001. V.7, No.2. P.85-93.
11. Chong D.L., Sriskandan S. Pro-inflammatory mechanisms in sepsis // Contrib. Microbiol. 2011. No.17. P.86-107.
12. Cinel I., Dellinger R.P. Advances in pathogenesis and management of sepsis // Cur. Opin. Infect. Dis. 2007. V.4, No.20. P.345-352.
13. Formica M., Inguaggiato P., Bainotti S., Wratten M.L. Coupled plasma filtration adsorption // Contrib. Nephrol. 2007. No.156. P.405-410.
14. Formica M., Olivieri C., Livigni S. et al. Hemodynamic response to coupled plasma filtration-adsorption in human septic shock // Intens. Care Med. 2003. V.29, No.5. P.703-708.
15. Honoré P.M., Joannes-Boyau O., Collin V. et al. Continuous hemofiltration in 2009: what is new for clinicians regarding pathophysiology, preferred technique and recommended dose? // Blood Purif. 2009. V.28, No.2. P.135-143.
16. López A., Lorente J.A., Steingrub J. et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock // Crit. Care Med. 2004. V.32, No.1. P.21-30.
17. Mao H.J., Yu S., Yu X.B. et al. Effects of coupled plasma filtration adsorption on immune function of patients with multiple organ dysfunction syndrome // Int. J. Artif. Organs. 2009. V.32, No.1. P.31-38.
18. Nakamura M., Oda S., Sadahiro T. et al. Treatment of severe sepsis and septic shock by CHDF using a PMMA membrane hemofilter as a cytokine modulator // Contrib. Nephrol. 2010. No.166. P.73-82.
19. Opal S., Laterre P.F., Abraham E. et al. Controlled Mortality Trial of Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase in Severe Sepsis Investigations. Recombinant human platelet-activating factor acetylhydrolase for treatment of severe sepsis: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial // Crit. Care Med. 2004. V.32, No.2. P.332-341.
20. Opal S.M., Fisher Jr. C.J., Dhainaut J.F. et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // Crit. Care Med. 1997. V.25, No.7. P.1115-1124.
21. Opal S.M., Laterre P.F., Francois B. et al. Effect of eritoran, an antagonist of MD2-TLR4, on mortality in patients with severe sepsis: the ACCESS randomized trial // JAMA. 2013. V.309, No.11. P.1154-1162.
22. Osuchowski M.F. Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality // J. Immunol. 2006. V.177, No.3. P.1967-1974.
23. Payen D., Mateo J., Cavaillon J.M. et al. Impact of continuous veno-venous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial // Crit. Care Med. 2009. V.37, No.3. P.803-810.
24. Peng Z., Pai P., Hong-Bao L. et al. The impacts of continuous veno-venous hemofiltration on plasma cytokines and monocyte human leukocyte antigen-DR expression in septic patients // Cytokine. 2010. V.50, No.2. P.186-191.
25. Peng Z., Singbartl K., Simon P. et al. Blood purification in sepsis: a new paradigm // Contrib. Nephrol. 2010. No.165. P.322-328.
26. Reade M.C., Huang D.T., Bell D. et al. Variability in management of early severe sepsis // Emerg. Med. J. 2010. V.7, No.2. P.110-115.

27. Ronco C., Tetta C., Mariano F. et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis // *Artif. Organs*. 2003. V.27, No.9. P.792-801.
28. Shubin N.J., Monaghan S.F., Ayala A. Anti-inflammatory mechanisms of sepsis // *Contrib. Microbiol.* 2011. No.17. P.108-124.
29. Stengl M., Sykora R., Chvojka J. et al. Differential effects of hemofiltration and of coupled plasma filtration adsorption on cardiac repolarization in pigs with hyperdynamic septic shock // *Shock*. 2010. V.33, No.1. P.101-105.
30. Sykora R., Chvojka J., Krouzecky A. et al. Coupled plasma filtration adsorption in experimental peritonitis-induced septic shock // *Shock*. 2009. V.31, No.5. P.473-480.
31. Taniguchi T. Cytokine adsorbing columns // *Contrib. Nephrol.* 2010. No.166. P.134-141.
32. Thomas G., Jaber B.L. Convective therapies for removal of middle molecular weight uremic toxins in end-stage renal disease: a review of the evidence // *Semin. Dial.* 2009. V.22, No.6. P.610-614.
33. Wiersinga W.J. Current insights in sepsis: from pathogenesis to new treatment targets // *Cur. Opin. Crit. Care*. 2011. V.17, No.5. P.480-486.
34. Wunderink R.G., Laterre P.F., Francois B. et al. Recombinant tissue factor pathway inhibitor in severe community-acquired pneumonia: a randomized trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. V.183, No.11. P.1561-1568.
35. Zhang J.M. Cytokines, inflammation, and pain // *Int. Anesthesiol. Clin.* 2007. V.45, No.2. P.27-37.

## БЕРЕМЕННОСТЬ У ПАЦИЕНТОК С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ

Е.И. Прокопенко<sup>1</sup>, И.Г. Никольская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

<sup>2</sup>ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии (МОНИИАГ)

Беременность у женщин с трансплантированной почкой сопряжена с повышенной частотой акушерских и перинатальных осложнений, однако вероятность благоприятного исхода для матери и плода высока. В статье приведены данные о планировании беременности после трансплантации почки, особенностях иммуносупрессии в период гестации, характере и частоте осложнений беременности, их профилактике и лечении.

**Ключевые слова:** трансплантация почки, иммуносупрессия, беременность, исходы, осложнения беременности.

### PREGNANCY IN FEMALE RECIPIENTS OF RENAL TRANSPLANT

E.I. Prokopenko<sup>1</sup>, I.G. Nikolskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

<sup>2</sup>Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology (MONIAG)

Pregnancy in women with transplanted kidney is associated with an increased incidence of obstetric and perinatal complications, but the probability of a favorable outcome for the mother and the fetus is high. The article presents data on the pregnancy planning after kidney transplantation, an immunosuppression during gestational period, the nature and frequency of pregnancy complications, their prophylaxis and treatment.

**Key words:** kidney transplantation, immunosuppression, pregnancy, outcomes, pregnancy complications.

Понятие «хроническая болезнь почек» (ХБП) подразумевает наличие любых маркеров повреждения почек, персистирующих в течение более трех месяцев вне зависимости от нозологического диагноза. Распространенность ХБП в общей популяции высока: примерно у 10% населения Земли имеются признаки повреждения почек или умеренное/выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Часть этих пациентов достигает терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), что соответствует ХБП 5-й стадии. У женщин детородного возраста (20-39 лет) распространенность ХБП 1- и 2-й стадий (СКФ – 90 и выше и 60-89 мл/мин соответственно) составляет не менее 3%, а ХБП 3-5 стадий (СКФ менее 60 мл/мин) – примерно 0,6-0,7% [15, 28, 34].

К известным на сегодняшний день методам лечения больных с ХПН в терминальной стадии относятся программный гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантация почки. Наиболее эффективным методом лечения больных, страдающих терминальной почечной недостаточностью,

является аллотрансплантация почки (АТП) от живого или погибшего донора. Успешная АТП наиболее полно обеспечивает медицинскую и социальную реабилитацию пациентов. К настоящему времени в клинической трансплантологии достигнуты высокие результаты: средняя выживаемость почечных трансплантатов в течение 1 года при пересадке от живых доноров составляет примерно 95%, а в случае трансплантации от умерших доноров в большинстве центров данный показатель превышает 90% [2].

### ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ

Важным показателем реабилитации пациенток после трансплантации является восстановление репродуктивной функции и способность к рождению здоровых детей. Наступление беременности происходит у 5-12% женщин детородного возраста с трансплантированной почкой. Беременности после АТП имеют благоприятный исход в 65-92% случаев [5, 10, 19], однако известно, что частота материнских

и фетальных осложнений у женщин с трансплантацией почкой выше, чем в общей популяции [11]. Необходимо помнить, что большинство таких пациенток не имеют идеальной почечной функции и являются больными с ХБП 2-й (СКФ 60-89 мл/мин) и даже 3-й стадии (СКФ 30-59 мл/мин) со всеми изменениями органов и систем, свойственными ХБП.

Сразу после АТП необходима надежная контрацепция, так как при удовлетворительной функции трансплантата овуляторные циклы могут начаться уже в течение одного-двух месяцев после операции. Использование внутриматочных контрацептивов нежелательно вследствие высокого риска развития инфекционных осложнений и снижения их эффективности на фоне иммуносупрессии. Применение оральных контрацептивов эстроген-прогестерона в малых дозах у женщин с трансплантацией почкой довольно эффективно [26], но эти препараты должны использоваться с осторожностью и не у всех пациенток, а с тщательной индивидуальной оценкой риска нежелательных явлений из-за усугубления артериальной гипертензии (АГ) и повышения риска тромбоэмболических осложнений. Барьерные контрацептивы безопасны и надежны, но их эффективность зависит от комплаентности больных.

Первая в истории клинической трансплантологии успешная беременность у больной с пересаженной почкой наблюдалась в 1958 г.: пациентке Эдит Хелм АТП была выполнена в Бостоне в мае 1956 г. (в 22-летнем возрасте), это была третья успешная трансплантация от однойяцевой близнеца. В последующем Эдит благополучно родила двух детей, прожила с трансплантацией почкой 55 лет и умерла в 2011 г. в возрасте 76 лет от причин, не связанных с нарушением функции трансплантата [25]. К настоящему времени насчитываются уже тысячи успешных беременностей у женщин после трансплантации. В США ежегодно АТП выполняется примерно у 2800 женщин детородного возраста [14].

#### ПЛАНИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Если женщина получает лечение диализом и не имеет противопоказаний к трансплантации почки, лучше планировать беременность уже в посттрансплантационном периоде (через 1,5-2 года после АТП), поскольку вероятность благоприятного исхода беременности у пациенток с хорошо функционирующим ренальным трансплантатом гораздо выше, чем на фоне диализной терапии. Предикторами благоприятного течения беременности у женщин с трансплантацией почкой служат [6]:

- интервал между трансплантацией почки и наступлением беременности – не менее 2 и не более 7 лет;

- уровень креатинина сыворотки – не выше 0,15 ммоль/л;
- суточная протеинурия – не более 0,5 г;
- АД не выше 140/90 мм рт. ст.;
- минимальные дозы иммуносупрессантов: преднизолона – менее 15 мг/сут, концентрация циклоспорина (ЦсА) в крови – 100-150 нг/мл.

Необходимо также убедиться в отсутствии отторжения почечного трансплантата, активных инфекций и урологических осложнений АТП. За 3-6 месяцев до планирования беременности больную желательно госпитализировать в Центр трансплантации для обследования, контролируемой отмены микофенолатов, определить уровень антител к цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна-Барр (ЭБВ), исследовать ДНК этих вирусов в крови. Препараты для снижения АД, антикоагулянты, запрещенные во время беременности (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, варфарин), могут быть заменены на лекарственные средства соответствующего действия, разрешенные к применению в период гестации, непосредственно перед прекращением контрацепции.

#### ИСХОДЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

В целом исходы беременности у женщин с трансплантацией почкой благоприятны, однако имеется повышенный риск преэклампсии, гестационного сахарного диабета, необходимости кесарева сечения, преждевременных родов, низкого веса при рождении [17]. При этом беременность не является значимым фактором риска развития отторжения ренального трансплантата. Недавно были опубликованы результаты крупнейшего систематического обзора 50 исследований из 25 стран, в котором были проанализированы исходы 4706 беременностей у 3570 пациенток с ренальным трансплантатом [14]. Оказалось, что частота рождения живых детей у женщин с трансплантацией почкой была даже выше, чем в общей популяции США – 73,5% по сравнению с 66,7%, но при этом достоверно выше отмечались преэклампсии (27% против 3,8), гестационный диабет (8% против 3,9), преждевременные роды (45,6% против 12,5). Кесарево сечение потребовалось беременным с трансплантацией почкой в 56,9% случаев по сравнению с 31,9% женщин из общей популяции США. Средний срок беременности на момент родоразрешения был 35,6 недель (в общей популяции 38,7 недель), а масса тела детей при рождении – 2420 г (3298 г). Средняя частота острого отторжения почечного трансплантата во время беременности составила 4,2%. Результаты мета-анализа свидетельствуют о более благоприятных исходах беременности у реципиен-

ток моложе 30 лет по сравнению с женщинами 30 лет и старше и о повышенной частоте акушерских осложнений при интервале между АТП и беременностью менее 2 лет [14].

Важнейшим вопросом является возможное влияние беременности на долгосрочную выживаемость трансплантированной почки. В нескольких исследованиях выживаемость ренальных трансплантатов у женщин, имевших беременность после АТП, и у соответствовавших по всем показателям пациенток без беременностей, не различалась между этими двумя группами [18, 22, 30].

Характерными осложнениями беременности для женщин с трансплантированной почкой являются:

- хроническая АГ до беременности – у 36% пациенток, присоединение АГ во время беременности – 4-50% [5, 32];
- гестационный пиелонефрит – у 19-40% [33];
- анемия – у 44% [6].

Пиелонефрит трансплантата является самым частым инфекционным осложнением во время беременности: он составляет около 40%. К специфическим факторам, повышающим риск возникновения пиелонефрита трансплантата во время беременности, относятся постоянная иммуносупрессивная терапия; наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса; возможные урологические осложнения после трансплантации почки (некроз мочеточника, стриктура мочеточника, гидронефроз трансплантата), потребовавшие хирургической коррекции; посттрансплантационный сахарный диабет. Чаще всего инфекция мочевыводящих путей во время беременности встречается у тех женщин с трансплантированной почкой, у которых причиной ХПН был пиелонефрит собственных почек, или у перенесших ранее хотя бы один эпизод пиелонефрита трансплантированной почки. Важно проводить мониторинг бессимптомной бактериурии и ее лечение, так как без терапии бактериурия у таких больных приводит к развитию пиелонефрита в 80% случаев [6].

Анемия у реципиенток почечного аллотрансплантата во время беременности встречается чаще, чем у здоровых женщин. Обычно она обусловлена железodefицитом, однако ее причинами могут быть недостаточная продукция эритропоэтина и низкий уровень фолатов или цианокобаламина. Анемия, связанная с дефицитом эритропоэтина, чаще наблюдается при хронической трансплантационной нефропатии, но может выявляться и при удовлетворительной азотовыделительной функции почечного трансплантата.

### ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция является одним из наиболее частых и клинически значимых инфекционных осложнений после АТП, поэтому в первые 6 месяцев после операции проводится плановая противовирусная профилактика валганцикловиром [8]. Во время беременности женщина может стать источником перинатальной ЦМВ-инфекции, при этом трансмиссия вируса осуществляется трансплацентарно. При внутриутробном заражении плода, которое чаще всего происходит на фоне первичной ЦМВ-инфекции беременных, описаны характерные пороки развития плода: микроцефалия, микрофтальмия, ретинопатия, катаракта, врожденная слепота. Однако при соблюдении рекомендованных сроков наступления беременности (не ранее 1-1,5 лет после трансплантации) первичная ЦМВ-инфекция встречается очень редко.

У реципиентов ренального трансплантата нередко встречается инфекция, вызванная вирусом простого герпеса. Путь передачи инфекции от матери к плоду – трансплацентарный или восходящий. Если первичное инфицирование матери произошло до 20-й недели гестации, возрастает вероятность спонтанных аборт. При внутриутробном поражении плода описаны микрофтальмия, микроцефалия, рубцовые поражения кожи. Наличие обострений генитального герпеса у матери перед родами является показанием к оперативному родоразрешению для минимизации риска возникновения неонатального герпеса. Как и при ЦМВ-инфекции, наибольшую опасность тератогенного влияния на плод представляет первичная герпетическая инфекция, развившаяся во время беременности, поэтому важно не сокращать рекомендуемый интервал между трансплантацией и беременностью.

Инфицированность вирусными гепатитами В и С среди реципиентов почечного аллотрансплантата довольно высока, что связано с предшествующими гемотранфузиями, лечением гемодиализом и иммуносупрессивным состоянием, причем чаще встречается вирусный гепатит С. В отделениях гемодиализа России в 2009 г. были инфицированы HBV 6,6% больных, HCV – 12,5%, HBV и HCV одновременно – 3,5% пациентов [1]. Острая форма заболевания вирусным гепатитом обычно имеет такое же течение, как и у небеременных женщин. Если вирусный гепатит В развивается в I и II триместрах беременности, то вероятность передачи его ребенку невысока. Если же инфицирование произошло в III триместре, беременная становится не только HbsAg-положительной, но и HbeAg-положительной, и ребенок почти закономерно инфицирован [6]. Хронизация гепатита у детей, страдающих врожденным

гепатитом В, – частое явление, особенно у мальчиков. В будущем это может привести к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциноме. Профилактику гепатита В у новорожденных, матери которых являются носителями HbsAg или перенесли гепатит В в III триместре беременности, осуществляют в первые 24 часа после рождения, а также через 1, 2 и 12 месяцев. Если у матери выявляется HbsAg и HbeAg, выполняется совместная активная и пассивная иммунизация вакциной и гипериммунным гамма-глобулином сразу после рождения, а также в 3- и 6-месячном возрасте. Это уменьшает процент хронизации с 90% до 25 [7].

Если мать является носителем HCV, заражение плода происходит крайне редко: менее, чем в 7%, если нет сопутствующей ВИЧ-инфекции. В настоящее время не существует профилактики вирусного гепатита С, поскольку его высокая мутационная способность затрудняет создание активной вакцины. Однако детям, рожденным от матерей с HCV-РНК, рекомендуется вакцинация против гепатита А и В (вакцина Твинрикс), что предотвращает развитие фульминантного гепатита в случае суперинфицирования таких детей вторым вирусом (например, гепатита А). У женщин с трансплантированной почкой, инфицированных вирусом гепатита С, при удовлетворительной функции трансплантата и нормальной функции печени беременность обычно протекает благоприятно [36].

Ещё до АТП пациентки, не болевшие краснухой и не имеющие иммунитета к ее возбудителю, должны сделать прививку, так как вакцина против вируса краснухи противопоказана больным после трансплантации. Если пациентка заболела краснухой во время беременности, существует высокий риск развития внутриутробных уродств плода [21].

#### **ФУНКЦИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

В результате гормональной перестройки, обусловленной беременностью, у пациенток с трансплантированной почкой наблюдаются изменения гемодинамики в почках здоровых беременных. При доплеросонографии (ДСГ) ренального трансплантата беременных выявлено увеличение интенсивности почечной гемодинамики, наиболее выраженное с 13-й по 16-ю неделю гестации. Параллельно с возрастанием кровотока повышается СКФ и несколько снижается уровень мочевины и креатинина сыворотки крови – вплоть до середины II триместра. При нормальном течении беременности к концу III триместра, непосредственно перед родами, обычно выявляется повышение периферического сопротивления в сосудах трансплантата.

Скорость кровотока и СКФ несколько снижаются, что ведёт к повышению креатинина плазмы в среднем на 15%, которое сохраняется в течение нескольких недель после родов. В последующем уровень креатинина снижается до исходных значений [4, 6]. По-видимому, умеренное ухудшение функции ренального трансплантата в конце III триместра беременности и после родов носит функциональный характер и является преходящим.

Функцию трансплантированной почки необходимо тщательно мониторировать во время беременности и после родов, так как она может ухудшаться не только при остром и хроническом отторжении трансплантата. Возможны следующие причины ухудшения ее функции во время беременности [17]: преэклампсия, дегидратация, обструкция мочевых путей, мочевиная инфекция, лекарственная токсичность (при чрезмерно высокой концентрации ЦсА или такролимуса в крови), острое или хроническое отторжение (редко), возвратное заболевание почечного трансплантата (очень редко).

Развитие преэклампсии у женщин с трансплантированной почкой диагностировать не всегда просто, поскольку многие из них уже имеют постоянную АГ и протеинурию. Но следует помнить, что для преэклампсии характерен прогрессирующий рост протеинурии и АД. При усугублении АГ и/или росте креатинина сыворотки следует проверить концентрацию ЦсА или такролимуса в крови: если причиной повышения АД и дисфункции трансплантата оказалась чрезмерная концентрация ингибитора кальцинейрина, то после коррекции дозы препарата АД возвращается к обычным значениям, и функция трансплантата нормализуется. Исключить обструкцию мочевыводящих путей помогает УЗИ трансплантата. Как проявление преэклампсии должны трактоваться любые признаки поражения ЦНС (головная боль, снижение зрения, тошнота и т.д.), тромбоцитопения, повышение трансаминаз, так как эти симптомы не характерны для острого отторжения ренального трансплантата. Дополнительным аргументом в пользу преэклампсии считается ухудшение маточно-плацентарно-плодового кровотока по данным ультразвуковой ДСГ [29].

Общеклинические методы исследования не всегда позволяют дифференцировать патологические процессы, которые могут возникнуть в трансплантате при беременности [9]. Золотым стандартом диагностики при дисфункции трансплантированной почки во время беременности, как и при серьезных заболеваниях собственных почек, впервые выявленных в период гестации, является нефробиопсия [13]. Обычно она проводится до 30-й недели гестации.

### ПРОТОКОЛ ОБСЛЕДОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ПОЧЕЧНЫМ ТРАНСПЛАНТАТОМ

Пациентки должны самостоятельно осуществлять самоконтроль АД, ЧСС, диуреза, массы тела, уровня глюкозы крови (при посттрансплантационном сахарном диабете), ведение дневника самоконтроля. Лабораторные обследования проводятся со следующей частотой: общий анализ мочи – 1 раз в неделю; клинический анализ крови (развернутый) – 1 раз в 2 недели, в III триместре – 1 раз в неделю; суточная протеинурия – 1 раз в 4 недели в первой половине беременности, 1 раз в 2 недели со второй половины, еженедельно – в III триместре; биохимическое исследование сыворотки крови (креатинин, мочевины, мочевая кислота, натрий, калий, магний, кальций, фосфор, общий белок, альбумин, билирубин, АЛТ, АСТ, γ-ГТП, глюкоза крови) – 1 раз в 2 недели, в III триместре – еженедельно; коагулограмма – 1 раз в 4 недели; микробиологическое исследование мочи – 1 раз в 2 недели; определение концентрации ЦсА (или такролимуса) в крови – 1 раз в 2 недели, в III триместре – еженедельно. Как можно быстрее после установления факта беременности необходимо провести обследование на антифосфолипидный синдром и генетические тромбофилии, если это не было выполнено на этапе планирования беременности. ЭКГ, офтальмологическое обследование проводится хотя бы 1-2 раза за время беременности; УЗИ почечного трансплантата с оценкой кровотока в нем – не реже 1 раза в 4 недели, в III триместре – 1 раз в 1-2 недели.

Большое значение имеет выявление гестационного сахарного диабета, частота развития которого повышена у женщин с почечным трансплантатом [14]. Обследование проводится в соответствии с Российским консенсусом по гестационному сахарному диабету [3]. Акушерское наблюдение обязательно включает УЗИ плода и плаценты, доплерографию сосудов матки и плода, кардиомониторный контроль сердечной деятельности плода.

В особых клинических ситуациях требуется дополнительное обследование. Например, при подозрении на острое отторжение трансплантата (преимущественно, при ухудшении его функции в I-II триместрах) и исключении других причин дисфункции неинвазивными методами может быть выполнена биопсия трансплантированной почки. В случае недостаточной коррекции АД, подозрении на повышение АД в ночное время целесообразно проведение суточного мониторирования АД. При выраженной анемии, резистентной к патогенетической терапии, полезно определение уровня железа сыворотки, трансферрина, ферритина, фолатов, уровня цианкобаламина, эндогенного эритропоэтина. Если у беременной с трансплантированной почкой

появляется лихорадка неясного генеза, кроме клинического обследования, посева мочи, необходимо выполнить определение ДНК ЦМВ, ЭВВ, по возможности – вирусов герпеса 1-, 2-, 6- и 7-го типов в крови, титров антител к вирусам в динамике.

### ОСОБЕННОСТИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Применение большинства иммуносупрессантов оказывает отрицательное влияние на материнский организм, повышая риск развития у таких беременных и рожениц инфекционных осложнений, возникновения или усугубление АГ, гиперурикемии, гиперлипидемии, остеопороза, гипергликемии, анемии [21]. Влияют иммуносупрессанты и на плод, создавая риск развития различных внутриутробных аномалий и хромосомных aberrаций (3-7%), высокий риск дисфункции иммунной системы, возникновения надпочечниковых кризов и очень высокий риск развития инфекционных осложнений, как внутриутробно, так и в неонатальном периоде [32].

По версии FDA (Food and Drug Administration – управление США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами), все препараты, которые могут быть использованы у беременных женщин, разделены на группы А, В, С, D, X. Во время беременности абсолютно безвредным для плода может считаться применение препаратов категории А или В. Большинство применяемых иммуносупрессивных препаратов, используемых у реципиентов почечного трансплантата, относятся к препаратам с возможным тератогенным влиянием на плод (категория С или D), но прием многих из этих препаратов не может быть прекращен по жизненным показаниям. Тем не менее, частота аномалий развития у детей, рожденных пациентками с трансплантированной почкой, не отличается от соответствующего показателя в общей популяции, несмотря на продолжающуюся в течение беременности иммуносупрессивную терапию. Исключение составляют новорожденные от реципиенток, получавших во время гестации микофенолаты – у этой группы детей частота пороков развития достигает 23% [12]. По этой причине микофенолаты подлежат отмене на этапе планирования беременности (желательно за несколько месяцев до зачатия) или сразу после установления факта беременности, с последующим восстановлением приема после родоразрешения. При беременности абсолютно противопоказан прием препаратов из группы ингибиторов пролиферативного сигнала – сиролимуса и эверолимуса. В то же время азатиоприн, если это крайне необходимо для сохранения объема иммуносупрессии, в небольших дозах – до 2 мг/кг/сут – может применяться во время беременности, хотя и относится к категории D по

классификации FDA. Если возможно, лучше отметить и его.

Чаще всего используются комбинированные схемы иммуносупрессии, состоящие из 2-3 препаратов: ингибитор кальцинейрина (ЦсА или такролимус) + преднизолон ± с добавлением азатиоприна или без него. Учитывая характерное для периода гестации снижение концентрации ингибиторов кальцинейрина в крови по мере прогрессирования беременности, проводится более частое определение концентрации ЦсА или такролимуса, и дозы этих препаратов, как правило, приходится увеличивать [5, 6, 21]. После родов дозы ингибиторов кальцинейрина обычно возвращаются к таким, которые были до беременности. Вариант протокола иммуносупрессии (использование такролимуса или ЦсА в качестве основного препарата) не оказывает влияния на частоту перинатальных и материнских осложнений, а также не влияет на выживаемость ренального трансплантата [27].

#### **ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ**

Все пациентки с почечным трансплантатом относятся к группе высокого риска преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности (ФПН), поэтому уже на этапе планирования беременности целесообразно начинать лечение нефракционированным или низкомолекулярным гепарином и антиагрегантами (дипиридамолом в дозе 225 мг/сут или ацетилсалициловой кислотой 75-100 мг/сут), поскольку эти препараты улучшают исходы беременности в группе риска [16, 20]. Лечение гепарином целесообразно возобновить в 1-е сутки послеродового периода (не ранее, чем через 6 ч после родов) и продолжать не менее 5-6 недель после родоразрешения.

Для обеспечения полноценной имплантации плодного яйца у женщин группы высокого риска особое значение приобретает гормональная поддержка лютеиновой фазы на этапе планирования беременности, и применение гестагенов на протяжении I и частично II триместра гестации, в период 1-й и 2-й волны инвазии трофобласта [23]. На этапе предгравидарной подготовки пациентке с трансплантированной почкой по решению акушера-гинеколога назначают гестагенсодержащие медикаменты – дюфастон или утрожестан. Женщины, не планировавшие беременность, начинают прием этих препаратов в ранние сроки гестации. До беременности (на этапе планирования) препараты назначаются во 2-ю фазу менструального цикла с продолжением терапии в непрерывном режиме с момента положительного теста на беременность до

20-й недели гестации с постепенной их отменой в течение недели.

С целью коррекции АД в плановом порядке целесообразно применять дигидропиридиновые антагонисты кальция (нифедипин, амлодипин), иногда в сочетании с селективными бета-адреноблокаторами (бисопролол, небиволол) и/или допегитом. При лечении преэклампсии в обязательном порядке используется также классическая терапия магнием; при этом суточная доза сульфата магния должна уменьшаться в соответствии со снижением СКФ для предотвращения тяжелой гипермагниемии. Оптимальным подходом является применение магnezальной терапии под контролем концентрации магния в сыворотке крови: на фоне лечения сульфатом магния терапевтической концентрацией магния в сыворотке крови считается уровень 2,0-4,0 ммоль/л.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) служат частым осложнением АТП, особенно в первые месяцы после операции. В ранний посттрансплантационный период мониторинг бессимптомной бактериурии (ББУ) и лечение бактериурии проводят всем реципиентам, поскольку ББУ способствует развитию пиелонефрита почечного трансплантата и даже уросепсиса [35]. Беременным женщинам с трансплантированной почкой мониторинг ББУ проводится в обязательном порядке, начиная с самых ранних сроков беременности. При развитии пиелонефрита трансплантата пациентки должны получать антибактериальную терапию с учетом чувствительности к ней выделенных микроорганизмов, особенности фармакокинетики антибиотиков и их эмбриотоксического, тератогенного действия, способности проникать через плаценту и в амниотическую жидкость, а также нефротоксичности. Предпочтение отдается ингибиторзащищенным пенициллинам и цефалоспорином третьего поколения, при тяжелом пиелонефрите могут быть использованы карбапенемы. Средние терапевтические дозы не отличаются от доз, которые используются при пиелонефрите беременных, но при снижении функции ренального трансплантата дозировка и кратность применения должна корректироваться в соответствии с СКФ. Длительность лечения пиелонефрита трансплантата у беременных должна составлять не менее двух-трех недель с последующим мониторингом бессимптомной бактериурии. Случаи обструктивного пиелонефрита, связанного с беременностью, редки [6].

Для коррекции анемии рекомендуется назначение препаратов железа (внутри или парентерально), фолиевой кислоты до 5 мг в сутки, витамина B12 в дозе 1-2 мг в сутки. За время беременности мать и плод должны получить в общей сложности около 800-1000 мг железа. При анемии, связанной с недостатком эндогенного эритропоэтина, могут



быть с осторожностью использованы препараты рекомбинантного эритропоэтина в дозе 2000-6000 ЕД в неделю. При лечении анемии у беременных с трансплантированной почкой целевым можно считать уровень гемоглобина 100-120 г/л.

При развитии ФПН беременным назначается эссенциале по 5 мл (250 мг) внутривенно в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата по 300-600 мг 3 раза в сутки, актовегин по 4-5 мл (160-200 мг) на 200 мл 5% раствора глюкозы внутривенно капельно через день. Курс лечения – 10 инфузий с последующим пероральным приемом актовегина-форте 1 драже (200 мг) 3 раза в сутки в течение двух недель. При ФПН с повышенной сократительной активностью матки рекомендуются бета-адреномиметики: гинипрал по 0,25-0,5 мг 4-6 раз в сутки внутрь или внутривенно капельно в дозе 5 мг в 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия со скоростью 10-30 капель в минуту.

#### **ОСОБЕННОСТИ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОК С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ**

Реципиентки почечного аллотрансплантата относятся к категории рожениц высокого риска и подвергаются кесареву сечению с целью родоразрешения в 45-60% случаев. Эту операцию рекомендуется выполнять только по стандартным акушерским показаниям, а роды через естественные родовые пути считаются более предпочтительными [21, 24]. Физиологические роды у таких пациенток безусловно возможны, поскольку трансплантат расположен забрюшинно и риск его обструкции или повреждения во время родов минимален. В то же время описаны единичные случаи повреждения трансплантированной почки во время кесарева сечения [31].

В отличие от женщин основной популяции, у пациенток после АТП имеются специфические причины, по которым предпочтение может отдаваться операции кесарева сечения. Женщины с почечным трансплантатом часто страдают остеопорозом, поэтому существует вероятность нарушения целостности костей таза во время родов, разрыва лонного сочленения, повреждения мочевого пузыря. Высокая частота оперативного родоразрешения у таких больных связана также с АГ, выявляемой чаще, чем у женщин основной популяции, что увеличивает риск гипертензии, развития преэклампсии и эклампсии в родах. Абсолютным показанием к кесареву сечению является также прогрессирующая ФПН и недоношенность плода. По данным разных авторов, досрочное родоразрешение требуется 36,4-45,6% женщин с почечным трансплантатом [14, 19]. Если нет показаний к досрочному родоразрешению, а предпочтение всё же отдаётся абдоминальному родоразрешению, то

операция производится в 37-38 недель беременности. Существует мнение, что надлобковый доступ при кесаревом сечении нежелателен из-за высокой вероятности травмирования нижнего сегмента мочеточника пересаженной почки [4].

В качестве профилактики надпочечниковой недостаточности и острого отторжения трансплантата интраоперационно при кесаревом сечении или во время физиологических родов, а также в течение первых суток послеродового периода вводится метилпреднизолон по 500-250 мг внутривенно капельно. Возможно также применение гидрокортизона по 100 мг каждые 6 часов в течение первых суток после родов [3]. Иммуносупрессивная терапия ингибиторами кальцинейрина и кортикостероидами перорально продолжается в послеродовом периоде, прием микофенолатов или азатиоприна возобновляется через 7-10 суток после родов. Необходимо более частое определение концентрации ЦсА или такролимуса в крови, так как после родов она обычно нарастает, и требуется коррекция дозы в сторону ее снижения.

Учитывая иммунодефицитное состояние реципиенток, для профилактики послеродового эндометрита и других инфекционно-воспалительных осложнений в течение 8-10 дней после родов необходима антибактериальная терапия: желательна применение антибиотиков цефалоспоринового ряда III поколения или полусинтетических пенициллинов, предпочтительно ингибитор-защищенных [9]. Снятие послеоперационных швов проводится не ранее чем на 15-е сутки послеродового периода [9], хотя имеются публикации, поддерживающие более раннее снятие швов [21]. Лактация подавляется с первых суток послеродового периода по причине экскреции иммуносупрессантов с молоком матери. Новорожденные от матерей с почечным трансплантатом нуждаются в тщательном обследовании и наблюдении неонатологов.

Таким образом, беременность после АТП сопряжена с высоким риском материнских и фетальных осложнений, однако при стабильной удовлетворительной функции ренального трансплантата, адекватной иммуносупрессии, планировании беременности, тщательном наблюдении в период гестации и проведении профилактики осложнений вероятность благоприятного исхода высока.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Бикбов Б.Т., Томила Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) // Нефрол. и диализ. 2011. №3. С.151-248.

2. *Данович Г.М.* Трансплантация почки / пер. с англ. под ред. А.Г. Мойсюка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 848 с.
3. *Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т.* Проект Российского консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // Сах. диабет. 2012. №2. С.6-12.
4. *Кандидова И.Е.* Беременность у реципиенток почечного аллотрансплантата: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
5. *Кулаков В.И., Мурашко Л.Е., Мойсюк Я.Г.* и др. Беременность и роды у женщин с пересаженной почкой // Акуш. и гин. 2004. №2. С.27-32.
6. *Мурашко Л.Е., Кандидова И.Е., Сухих Г.Т.* Заболевания почек у беременных и беременность после трансплантации почки. М.: Авторская Академия, 2012. 202 с.
7. Перинатальные инфекции / под ред. А.Я. Сенгуки и З.М. Дибоссарской. М.: Мед. информ. агентство, 2005. 318 с.
8. *Прокопенко Е.И., Щербакова Е.О., Ватазин А.В.* и др. Результаты профилактики цитомегаловирусной инфекции валганцикловиром у пациентов с трансплантированной почкой // Клин. нефрол. 2013. №5. С.37-41.
9. *Сергейко И.В.* Новые подходы дифференциальной диагностики между хроническими заболеваниями почек и гестозом у беременных женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.
10. *Bramham K., Nelson-Piercy C., Gao H.* et al. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2013. No.8. P.290-298.
11. *Brosens I., Pijnenborg R., Benagiano G.* Risk of obstetrical complications in organ transplant recipient pregnancies // Transplantation. 2013. V.96, No.3. P.227-233.
12. *Coscia L.A., Constantinescu S., Moritz M.J.* et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation // Clin. Transplant. 2010. No.1. P.65-85.
13. *Day C., Hewins P., Hildebrand S.* et al. The role of renal biopsy in women with kidney disease identified in pregnancy // Nephrol. Dial. Transplant. 2008. V.23, No.1. P.201-206.
14. *Deshpande N.A.* et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Transplant. 2011. No.11. P.2388-2404.
15. *Fisher M.J.* Chronic Kidney Disease and pregnancy: maternal and fetal outcomes // Adv. Chronic Kidney Dis. 2007. V.14, No.2. P.132-145.
16. *Gris J.C., Chauleur C., Molinari N.* et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia . The pilot randomised controlled NOH-PE trial // Thromb. Haemost. 2011. V.106, No.6. P.1053-1061.
17. *Hirachan P., Pant S., Chhetri R.* et al. Renal transplantation and pregnancy // Arab. J. Nephrol. Transplant. 2012. V.5, No.1. P.41-46.
18. *Kashanizadeh N., Nemati E., Sharifi-Bonab M.* et al. Impact of pregnancy on the outcome of kidney transplantation // Transplant. Proc. 2007. V.39. P.1136-1138.
19. *Keitel E., Bruno R.M., Duarte M.* et al. Pregnancy outcome after renal transplantation // Transplant. Proc. 2004. V.36. P.870-871.
20. *Knight M., Duley L., Henderson-Smart D.J., King J.F.* WITHDRAWN: Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. V.2., CD000492.
21. *Lessan-Pezeshki M.* Pregnancy after renal transplantation: points to consider // Nephrol. Dial. Transplant. 2002. V.17, No.703-707.
22. *Levidiotis V., Chang S., McDonald S.* Pregnancy and maternal outcomes among kidney transplant recipients // J. Am. Soc. Nephrol. 2009. V.20, No.11. P.2433-2440.
23. *Mackenzie R., Walker M., Armson A., Hannah M.E.* Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. V.194, No.5. P.1234-1242.
24. *McKay D., Josephson M.* Reproduction and transplantation: Report on the AST consensus conference on reproductive issues and transplantation // Am. J. Transplant. 2005. No.5. P.1-8.
25. *Murray J.E.* Edith Helm (April 29, 1935–April 4, 2011): The world's longest surviving transplant recipient // Am. J. Transplant. 2011. No.11. P.1545-1546.
26. *Paulen M.E., Folger S.G., Curtis K.M., Jamieson D.J.* Contraceptive use among solid organ transplant patients: a systematic review // Contraception. 2010. V.82, No.1. P.102-112.
27. *Perales-Puchalt A., Vila Vives J.M., López Montes J.* et al. Pregnancy outcomes after kidney transplantation-immunosuppressive therapy comparison // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2012. V.25, No.8. P.1363-1366.
28. *Piccoli G.B., Coniin A., Attini R.* et al. Pregnancy in chronic Kidneys disease: need for a common language // J. Nephrol. 2011. V.24, No.3. P.282-299.
29. *Piccoli G.B., Gaglioti P., Attini R.* et al. Pre-eclampsia or chronic kidney disease? The flow hypothesis // Nephrol. Dial. Transplant. 2013. V.28, No.5. P.1199-1206.

30. *Rahamimov R., Ben-Haroush A., Wittenberg C. et al.* Pregnancy in renal transplant recipients: Long-term effect on patient and graft survival. A single-center experience // *Transplantation*. 2006. V.81. No.5. P.660-664.
31. *Shrestha B.M., Throssell D., McKane W., Raftery A.T.* Injury to a transplanted kidney during caesarean section: a case report // *Exp. Clin. Transplant*. 2007. V.5, No.1. P.618-620.
32. *Stratta P., Canavese C., Giacchino F.* Pregnancy in kidney transplantation: satisfactory outcomes and harsh realities // *J. Nephrol*. 2003. V.16, No.6. P.792-806.
33. *Thompson B.C., Kingdon E.J., Tuck S.M. et al.* Pregnancy in renal transplant recipients: the Royal Free Hospital experience // *Q.J.M.* 2003. V.96, No.11. P.837-844.
34. *Williams D., Davison J.* Chronic kidney disease in pregnancy // *Brit. Med. J.* 2008. V.336. P.211-215.
35. *Yacoub R., Akl N.K.* Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients // *J. Glob. Infect. Dis.* 2011. V.3, No.4. P.383-389.
36. *Yilmaz N., Yilmaz U.E., Unal A. et al.* Delivery in female kidney transplant recipients with hepatitis C virus infection: is it safe for mother and newborn? // *Prog. Transplant*. 2012. V.22, No.2. P.141-144.

## НЕФРОПАТИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ (лекция)

*И.Б. Колина, И.Н. Бобкова*

*ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова*

У больных с опухолями поражения почек, связанные как с самими неоплазиями, так и с их лечением, требуют пристального внимания врачей. В лекции рассматриваются разные по механизму развития варианты нефропатий при злокачественных опухолях, прогностически значимые или часто встречающиеся в практике врача-интерниста. Описаны особенности клинической картины и диагностики, представлены современные подходы к профилактике и лечению.

**Ключевые слова:** поражение почек при опухолях, острая почечная недостаточность, нефротоксическое действие химиопрепаратов, синдром лизиса опухоли, метаболические поражения почек при опухолях, паранеопластические нефропатии.

### NEPHROPATHIES IN MALIGNANT TUMORS (lecture)

*I.B. Kolina, I.N. Bobkova*

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Kidney damage in patients with malignant tumors (connected both with neoplasia and with their treatment) is important manifestation of disease, which demands close attention of doctors. In the lecture, different mechanisms of nephropathies development in patients with malignant tumors are considered; predictively significant or often met variants of nephropathies and modern approaches to prevention and treatment are discussed.

**Key words:** nephropathies, associated with malignant tumors, acute kidney insufficiency, acute tumor lysis syndrome, metabolic kidney damages in patients with tumors, paraneoplastic nephropathy.

Тесная связь поражения почек со злокачественными новообразованиями известна уже несколько веков и до сих пор, учитывая широкую распространенность онкологической патологии, представляет собой одну из актуальнейших проблем внутренней медицины. С одной стороны, существенная часть онкологических больных имеет ассоциированные с основным заболеванием нефропатии, обусловленные как прямым, так и непрямым воздействием опухолей, а также развитием ряда неспецифических реакций. С другой, доказан повышенный риск развития различного рода злокачественных опухолей у пациентов с уже существующей хронической болезнью почек (ХБП): например, риск рака уротелия – при балканской, анальгетических нефро- и уропатиях, нефропатии китайских трав; саркомы Ка-

поши, опухолей ротовой полости, почек и мочевого пузыря, печени и других солидных органов – у пациентов, получающих цитостатики или длительно леченных диализом; лимфом и рака кожи – у реципиентов почечного трансплантата. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 55 мл/мин повышает риск возникновения опухолей на 29% (в зависимости от возраста и курения) при каждом последующем снижении СКФ на 10 мл/мин [10].

Поражения почек, ассоциированные со злокачественными опухолями, многообразны как по проявлениям, так и по патогенезу. Среди них можно выделить несколько групп нефропатий (табл. 1), встречающихся в практике врачей самых разных специальностей.

Таблица 1

## Виды нефропатий по механизму их развития у онкологических больных

Механизм развития	Поражение почек
Поражения, вызванные механическим (прямым) воздействием опухоли	Прорастание почечной паренхимы (солидные опухоли, метастазы) Интерстициальная инфильтрация (лимфомы, острый лимфобластный лейкоз) Обструкция мочевых путей Сдавление почечных сосудов
Поражения, индуцированные терапией опухолей	Острый канальцевый некроз Синдром лизиса опухоли Нефролитиаз и уратная нефропатия Радиационный нефрит Острый и хронический лекарственный тубулоинтерстициальный нефрит (цисплатин, анальгетики, антибиотики и др.) Тромботическая микроангиопатия и мезангиолизис (циклоспорин, винбластин, митомицин)
Паранеопластические нефропатии	Паранеопластические гломерулонефриты Амилоидоз (AA- и AL-типа) Синдром Фанкони
Поражения, обусловленные метаболическими факторами	Острое почечное повреждение (гиперкальциемия, гиперурикемия и др.) Нефрокальциноз Электролитные нарушения (сольтеряющая, гипокалиемическая почка) CAST-нефропатия Тромбоз сосудов почки, ДВС-синдром

Первая группа нефропатий связана с механическим воздействием опухоли или ее метастазов (прорастание почечной паренхимы при солидных опухолях и метастазах, интерстициальная инфильтрация при лимфомах, остром лимфобластном лейкозе, обструкция мочевых путей растущей опухолью или увеличенными лимфоузлами, сдавлением почечных сосудов).

Вторую группу составляют нефропатии, индуцированные лечением опухолей. Помимо радиации, нефротоксичных цитостатиков, вызывающих острые и хронические тубуло- и гломерулопатии, свою немалую лепту в «букет» ятрогенных нефропатий вносят ненаркотические анальгетики и рентгеноконтрастные средства (табл. 2). К этой же группе поражения почек также относят индуцированные химиотерапией нефролитиаз, уратную нефропатию и синдром лизиса опухоли (СЛО).

Таблица 2

## Лекарственные поражения разных структур почек у онкологических больных [6, 7, 8, 16, 18, 20]

Почечные структуры	Препараты
Канальцы, интерстиций	Цисплатин, карбоплатин, метотрексат, митомицин, циклоспорин, ифосфамид, золедронат, гемцитарбин, интерфероны, производные мочевины (кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин), антибиотики (аминогликозиды, цефалоспорины и др.), рентгеноконтрастные препараты, НПВП
Клубочки	Ингибиторы VEGF (бевацизумаб), интерфероны, адриамицин, митомицин, метотрексат, гемцитарбин, производные мочевины (кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин), памидронат
Сосуды	Ингибиторы VEGF (бевацизумаб), гемцитабин, митомицин С, блеомицин, цисплатин

В третью группу поражения почек выделяют неспецифические паранеопластические нефропатии, отличающиеся большим разнообразием клинических проявлений от моноорганных до системных и нередко существенно опережающие по клиническим проявлениям основное заболевание.

В четвертую группу поражения почек объединяются осложнения, связанные с метаболическими нарушениями (гиперкальциемия, гипокалиемия, гиперфосфатемия и др.), нередко приводящие к острой почечной недостаточности (ОПН).

В целом нефропатии, возникающие *de novo* у онкологических больных, традиционно делятся по течению – на острые и хронические, по преимущественному поражению – на клубочковые, канальцевые и сосудистые. Острые нарушения в соответствии с основным патогенетическим механизмом разделяют на пре- и постренальные, ренальные сосудистые и паренхиматозные.

Часто в патогенезе большинства ассоциированных с опухолями нефропатий участвуют сразу несколько факторов, взаимно усугубляющих повреждающее действие друг друга. Поэтому ряд поражений почек при опухолях не всегда можно четко отнести к какой-либо выделенной по механизму развития группе нефропатий. Так, синдром лизиса опухоли (СЛО) может развиваться как при спонтанной гибели быстрорастущих опухолевых клеток, так и при их лизисе, индуцированном химиотерапией. Тромботическое поражение почек, вовлекающее артериальное и венозное русло, может быть обусловлено как паранеопластической тромбофилией, так и воздействием целого ряда лекарственных препаратов (циклоsporин, винбластин, митомин, моноклональные антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста – VEGF). Усугубляющим фактором во всех ситуациях может служить нефротический синдром, электролитные нарушения или гиповолемия в результате рвоты или полиурии.

Прогностически важными для опухолевых больных являются ОПН, ятрогенные и паранеопластические поражения почек, часто встречающиеся в практике интернистов.

**Острая почечная недостаточность.** Перенесенная ОПН существенно ухудшает прогноз больных не только в остром периоде заболевания. Большая часть пациентов с ОПН впоследствии страдает ХБП [13], а предсуществующая ХБП повышает частоту развития терминальной стадии почечной недостаточности после перенесенной ОПН с 7,6 до 28,2% [6]. Наиболее частыми причинами развития ОПН являются острый канальцевый некроз (ОКН), моче-кислая блокада при СЛО, гиперкальциемия, острые тубулоинтерстициальные лекарственные нефропа-

тии (ОТИН) [12, 15]. Способствуют развитию ОПН не только противоопухолевые нефротоксичные медикаменты, но и НПВП, рентгенконтрастные препараты и антибиотики, применяемые для лечения инфекционных осложнений. Нередки случаи развития ОПН в результате непосредственного поражения ткани почек опухолевым процессом [15].

**Синдром лизиса опухоли (СЛО)** – потенциально опасное метаболическое расстройство, сопровождающееся гиперфосфатемией, гиперкалиемией, гиперурикемией и/или гипокальциемией и нарушением функции почек, обусловленной преципитацией метаболитов нуклеиновых кислот, кристаллов мочевой кислоты и фосфата кальция в почечных канальцах и паренхиме (острый нефрокальциноз) с острой обструкцией мочевыводящих путей. СЛО развивается при спонтанной гибели опухолевых клеток в основном быстрорастущих опухолей или лизисе опухолевых клеток, индуцированном химиотерапией, применением ионизирующего облучения, эмболизацией сосудов или радиочастотной аблацией опухоли, введением моноклональных антител (ритуксимаб), интерферона. Частота развития СЛО при неходжкинских лимфомах превышает 40%, а общая смертность при его развитии повышается с 0,9 до 17,5% [12]. Факторами риска развития СЛО считают наличие конгломератов лимфатических узлов, большие размеры метастазов, гепатоспленомегалию, лейкоцитоз, высокий уровень ЛДГ и мочевой кислоты в сыворотке крови, нарушение функции почек. Профилактикой ОПН при СЛО служат адекватная гидратация (более 3 л жидкости в сутки), коррекция даже небольших изменений в электролитном и водном балансе, подщелачивание мочи с поддержанием ее pH на уровне 6,5-7,0. При высоком риске развития ОПН за 3 дня до и после сеансов терапии опухоли назначают аллопуринол внутрь или внутривенно с коррекцией дозы по СКФ. В качестве альтернативы аллопуринолу можно использовать уратоксидазу или ее рекомбинантную форму – расбуриказу. Развитие азотемии и электролитных нарушений, не отвечающих консервативной терапии, обструкция мочевыводящих путей и/или уровень мочевой кислоты в сыворотке крови выше 20 мг/дл (1190 мкмоль/л) служат показаниями к приостановке цитотоксической терапии и проведению гемодиализа или гемофильтрации.

Другой причиной развития ОПН у онкологических больных является гиперкальциемия выше 2,75-2,8 ммоль/л. Она регистрируется у 15-40% пациентов с распространенными опухолями [2], наиболее часто встречается при миеломной болезни, раке молочной железы, почки, легкого, мочевого пузыря, органов головы и шеи, реже – при лимфо-

пролиферативных заболеваниях [14]. Гиперкальциемия может развиваться в результате прямого разрушения костей метастазами опухоли, а также вследствие остеолиза и подавления функции остеоцитов под воздействием секретируемых опухолевыми клетками паракринных факторов [14]. При раке легкого, карциномах органов головы и шеи, лимфопролиферативных заболеваниях описан механизм развития гиперкальциемии, связанный с продукцией опухолевыми клетками паратгормон-подобного белка – PTH-RP или активной формы витамина D 1,25-дигидроксиголекальциферола, которые стимулируют резорбцию костной ткани и/или реабсорбцию кальция в собирательных канальцах почек с развитием гиперкальциурии, нарушением секреции АДГ, реабсорбции воды и натрия. Поступление в сосудистое русло ионов кальция в количестве, значительно превышающем экскреторные возможности почек, приводит к развитию тяжелых гомеостатических нарушений, влекущих за собой снижение ОЦК и развитие ОПН и асистолии.

Пациентам с гиперкальциемией необходима внутривенная регидратация; для повышения экскреции ионов кальция с мочой внутривенно вводят фуросемид. При лечении гиперкальциемии, ассоциированной с лимфопролиферативными заболеваниями и метастатическим раком молочной железы, применяют кортикостероиды, у больных раком почки и плоскоклеточным раком легкого – ингибиторы простагландинов (индометацин, аспирин). Бисфосфонаты, часто используемые для лечения гиперкальциемии, не рекомендуют больным с содержанием креатинина крови более 3 мг/дл, поскольку эти препараты метаболизируются в основном почками и могут вызывать как гломерулярные (фокально-сегментарный гломерулосклероз, коллабирующая нефропатия), так и канальцевые повреждения (острый канальцевый некроз), приводящие к ОПН. При имеющемся почечном повреждении необходимо титрование дозы препарата с тщательным мониторингом лабораторных показателей в процессе лечения. Нитрат галлия, используемый при рефрактерной к терапии бисфосфонатами гиперкальциемии, также может вызывать повышение уровня креатинина сыворотки крови.

Любой интернист может столкнуться с ренальной ОПН, связанной с опухолевой инфильтрацией ткани почек. Как правило, приблизиться к диагнозу позволяет УЗИ, выявляющее новообразование (при солидных опухолях или метастазировании) и/или увеличение размеров почек при лимфопролиферативных заболеваниях.

Среди причин ОПН при множественной миеломе лидирует (90% случаев) cast-нефропатия (цилиндр-нефропатия) или «миеломная почка» [9].

Она развивается у 30–65% больных плазмоклеточными дискразиями в результате взаимодействия большого количества нереабсорбированных свободных легких цепей иммуноглобулинов с белком Тамма–Хорсфалла в дистальных канальцах с их обструкцией. Развитию cast-нефропатии способствуют гиперкальциемия, дегидратация, ацидоз и применение мочегонных.

У больных, перенесших хирургическое лечение, в послеоперационном периоде нередко развивается преренальная ОПН в результате ишемического повреждения почек, острой гиповолемии, ишемии-реперфузии. При кишечной непроходимости опухолевого генеза, а также опухолях, осложнённых перитонитом, может развиваться синдром интраабдоминальной гипертензии, который влечет за собой развитие преренальной и ренальной ОПН, а часто и полиорганной недостаточности. Нарушение почечной перфузии и падение СКФ коррелируют со степенью повышения внутрибрюшного давления. Прогноз ОПН зависит от своевременности проведения хирургической декомпрессии.

**Поражения почек, ассоциированные с противоопухолевым лечением.** С противоопухолевым лечением могут быть связаны как поражения канальцев (при применении производных платины, метотрексата, митомицина, циклоспорина, ифосфамида, золедроната и др.) [7], так и гломерулопатии (при лечении адриамицином, митомицином, памидронатом, метотрексатом, гемцитарабином, интерферонами, проявляющиеся гематурией разной степени выраженности, протеинурией вплоть до развития нефротического синдрома или их сочетанием) [16, 17, 19]. Морфологически возможна картина минимальных изменений (МИ), например, при использовании интерферонов; иммунокомплексного поражения, при применении производных мочевины (кармустин, ломустин, семустин и стрептозоцин); прогрессирующего гломерулярного склероза. Производные мочевины способны алкилировать белки канальцевого эпителия и вызывать интерстициальный фиброз и канальцевые нарушения, прогрессирующие еще в течение нескольких лет после прекращения лечения.

Тяжелые электролитные нарушения могут развиваться у больных с так называемой сольтеряющей почкой в результате формирования синдрома неадекватной продукции АДГ при применении винкристина, цисплатина и алкилирующих препаратов.

Факторами риска развития нефротоксичности химиопрепаратов считают снижение ОЦК (в результате потери и/или секвестрации жидкости при асците или отеках), использование нехимиотерапевтических нефротоксических средств (амино-

гликозиды, НПВП) или рентгеноконтрастных препаратов, обструкцию мочевыводящего тракта (в результате опухолевого роста или предшествовавшую заболеванию), наличие нефропатии (в результате воздействия опухоли или предшествовавшей заболеванию).

Ряд препаратов, помимо прямой нефротоксичности могут вызывать повреждение микрососудистого русла почек с клинической манифестацией от бессимптомного повышения уровня креатинина сыворотки до развития ОПН, требующей диализного лечения. Так, митомицин, фторурацил, гемцитабин являются нередкой причиной развития гемолитико-уремического синдрома (ГУС). Циклоспорин А, интерфероны, гемцитабин, митомицин С, сунитиниб и сорафениб могут приводить к тромботической микроангиопатии (ТМА), клинически проявляющейся тяжелой артериальной гипертензией, прогрессирующим снижением функции почек, протеинурией и гематурией разной степени выраженности [5]. Признаками ТМА являются тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия, микроваскулярный тромбоз концевых артериол и капилляров с множественной дисфункцией органов. Морфологически определяются уплотнение сосудистой стенки с набуханием или отделением эндотелиальных клеток от базальной мембраны и отложением гиалиновых депозитов в субэндотелиальном пространстве, внутрисосудистые тромбоцитарные тромбы и окклюзия сосудов.

Тромбоэмболические осложнения с поражением сосудов любого калибра могут развиваться также под воздействием антител к VEGF, гормональных препаратов, применяемых в онкологии, таких как эстрогены, синтетические прогестины, тамоксифен и ингибиторы ароматазы [11].

**Радиационная нефропатия (РН)** должна обязательно учитываться в качестве возможной причины ХБП у больных, перенесших лучевую терапию. Она может манифестировать через 6-12 месяцев и даже спустя несколько лет после облучения артериальной гипертензией и/или нарушением функции почек в сочетании с протеинурией. Наиболее серьезным проявлением острой РН является ОПН, наиболее тяжелые формы острой РН протекают как ГУС. В 5-20% случаев острое лучевое поражение почек в дальнейшем трансформируется в хроническое с медленно прогрессирующим ухудшением функции почек и ренин-зависимой артериальной гипертензией [3]. Основу морфологических изменений как при острой, так и при хронической формах РН составляет фибриноидный некроз стенки артерий и артериол, сегментарный некроз и гиалиноз капиллярных петель клубочков, выраженный интерстици-

альный фиброз, атрофия канальцев и распространение склеротических изменений внутрпочечных артерий различного калибра. При электронной микроскопии обнаруживают массивное повреждение эндотелиальных клеток с их частичной отслойкой от базальной мембраны и накоплением в субэндотелиальном пространстве электронноплотного материала.

**Паранеопластические нефропатии.** Этот тип поражения не связан с непосредственной опухолевой инвазией или метастатическим поражением почек, но опосредован продукцией опухолевыми клетками биологически активных субстанций (антигенов, факторов роста, цитокинов и гормонов) и образованием антител к опухолевым антигенам. Паранеопластические нефропатии возникают в 2-15% случаев злокачественных опухолей и могут быть первым проявлением заболевания (у 20-45% больных паранеопластическое поражение почек выявляют до обнаружения опухоли, у 40-55% – одновременно с опухолью, у 6-15% – после установления диагноза неоплазии). Наиболее частым (в среднем 11-13%) проявлением паранеопластической нефропатии является нефротический синдром (НС) (массивная протеинурия, ведущая к гипопроteinемии/гипоальбуминемии и отекам), в основе которого могут быть разные варианты нефритов и амилоидоз. Вероятность обнаружения опухоли как причины НС повышается с возрастом и зависит от типа гломерулярного повреждения [18]. Помимо НС возможно также развитие мочевого синдрома и гематурии, что нередко требует проведения тщательного урологического обследования.

**Паранеопластические нефропатии при солидных опухолях.** Преимущественной формой паранеопластической гломерулопатии при солидных опухолях является мембранозная нефропатия (МН). Первое место среди причин паранеопластической МН занимают так называемые «опухоли интернистов» – карциномы легких и желудочно-кишечного тракта, возможно ее развитие при раке почки и уrogenитальных карциномах. Поиск опухоли особенно оправдан у больных с МН, впервые развившейся в возрасте старше 50-60 лет. Паранеопластическая МН клинически протекает сходно с идиопатической, но имеет ряд особенностей: наличие более 8-9 полиморфноядерных лейкоцитов в капиллярных петлях клубочков, преобладание Ig-G<sub>1</sub> и Ig-G<sub>2</sub>, а не Ig-G<sub>4</sub> в субэндотелиальных депозитах, отсутствие антител к трансмембранному М-типа рецептору фосфолипазы А<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>R). Помимо МН, при солидных опухолях выявляются и другие типы паранеопластических гломерулопатий (рис. 1) [18, 20].



Ниже приведены варианты паранеопластических нефропатий при гематологических и солидных опухолях [6, 18].

#### При гематологических опухолях

I. Лимфопролиферативные болезни:

а) ходжкинская лимфома: МИ, АА-амилоидоз;

б) хронические лимфолейкозы, неходжкинские лимфомы: МКГН ( $\pm$ крио); полунный БПГН (в том числе анти-БМК+); МН; МИ; иммунотактодный ГН; ФСГС.

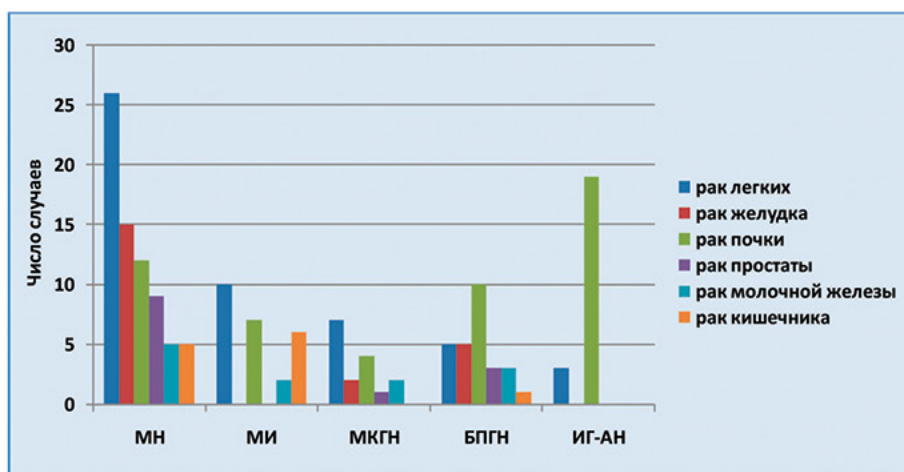
II. Плазмноклеточные дискразии:

а) множественная миелома: АА – амилоидоз (преимущественно  $V_{\text{MI}}$  – субкласс); болезнь отложения моноклональных легких цепей (5%) – (преимущественно  $V_{\text{KI}}$  – субкласс);

б) миелома с небольшой опухолевой массой или «тлеющая» миелома: синдром Фанкони (30%) – (преимущественно  $V_{\text{KI}}$  – субкласс).

#### При солидных опухолях

МН (рак легких, желудка, почек, простаты, тимомы и др.); МИ (тимомы, рак легких, ЖКТ, почек, урогенитальный и др.); Ig-АН (рак почки, легких, ЖКТ и др.); ФСГС (рак почки, тимомы, легких и др.); МКГН (рак легких, урогенитальный и др.); БПГН с полуниями (рак почек, ЖКТ, урогенитальный и др.); АА-амилоидоз (почечно-клеточный рак (25-33%) желудка, легких, молочной железы).



**Рис. 1.** Паранеопластические гломерулопатии при различных солидных опухолях [20]: МН – мембранозная нефропатия, МИ – минимальные изменения клубочков, МКГН – мезангиокапиллярный гломерулонефрит, БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит (с полуниями), Ig-АН – нефропатия с отложением Ig-A

У больных солидными опухолями возможно развитие амилоидоза. Так, АА-амилоидоз выявляется у 25-33% больных почечно-клеточной карциномой, хотя этот вид опухоли составляет всего 2-3% всех солидных опухолей [1]. Помимо НС он проявляется также вовлечением печени и селезенки и встречается чаще при раке желудка, легких, молочной железы [4].

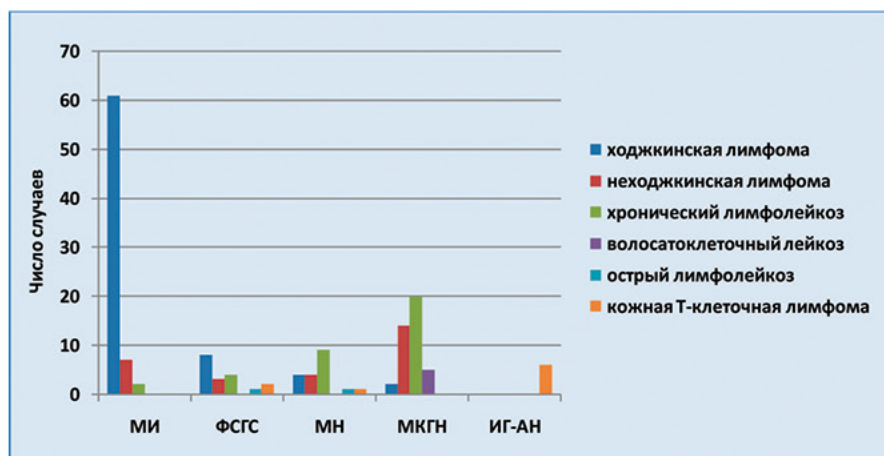
**Паранеопластические нефропатии при гематологических опухолях.** Большинство вариантов паранеопластических гломерулопатий, развивающихся на фоне гематологических опухолей, обусловлены воздействием парапротеинов и чаще развиваются при плазмноклеточных дискразиях (у 18% больных ММ и у 16% – с бессимптомной миеломой и плазмацитомой). Гораздо реже (5-10%) парапротеинемические гломерулопатии связаны

с криоглобулинемией (в основном моноклональной, иногда поликлональной). Реже (менее 4%) при злокачественных лимфомах возможно развитие гломерулонефрита (ГН) без парапротеинемии и криоглобулинемии в результате аутоиммунного повреждения или воздействия цитокинов [18].

Субстратом почечного повреждения при парапротеинемиях является депозиция моноклональных белков (чаще легких цепей, возможно также тяжелых цепей и целых Ig). Лишь в редких случаях наблюдается антительная активность парапротеинов против тканевых аутоантигенов. Гломерулопатические легкие цепи вызывают развитие АА-амилоидоза или болезни отложения депозитов моноклональных легких цепей различными механизмами. Тубулопатические легкие цепи повреждают канальцы, вызывая развитие синдрома Фанкони.

Морфологическая картина ГН с МИ наиболее часто ассоциируется с болезнью Ходжкина (42-62%). Помимо МИ возможны и другие варианты ГН (ФСГС, БПГН с антителами к гломерулярным базальным мембранам (анти-ГБМ), МН, Ig-АН, другие пролиферативные ГН), но они при болезни Ходжкина выявляются гораздо реже (рис. 2). Раньше, до начала

применения высокоэффективных современных протоколов лечения, довольно часто в поздних воспалительных стадиях этого заболевания, при отсутствии М-компонента развивался амилоидоз АА-типа. Снижение частоты выявления АА-амилоидоза при болезни Ходжкина связывают с более быстрым развитием ремиссии на фоне современной терапии.



**Рис. 2.** Паранеопластические гломерулопатии при различных лимфопролиферативных заболеваниях [20]: МН – мембранозная нефропатия, МИ – минимальные изменения клубочков, МКГН – мезангиокапиллярный гломерулонефрит, ФСГС – фокальный сегментарный гломерулярный гиалиноз, Ig-АН – нефропатия с отложением Ig-A

Для другой группы злокачественных лимфоидных опухолей, в которую сегодня объединены хронические лимфолейкозы (ХЛЛ) и неходжкинские лимфомы, более характерно развитие МКГН (с кри-

оглобулинемией или без нее), а также экстракапиллярного ГН с полулуниями (в том числе с анти-ГБМ антителами), реже развивается МН, МИ, иммуно-тактоидный ГН, ФСГС.

Таблица 3

**Варианты паранеопластического поражения почек у больных миеломной болезнью [18]**

Нозологическая форма	Частота, %	Изотип моноклонального Ig	Клинические проявления
AL-амилоидоз	11	$V_{\lambda 1}$	НС – у 60-74%, ХПН – у 20% в течение 13-14 мес. ХПН без НС – у 5-10% Системные проявления AL-амилоидоза
Болезнь отложения моноклональных легких цепей	5	$V_{\kappa 1}$ (85% случаев)	Высокая частота АГ (80%) НС (30-50%) Гематурия ПН (практически у всех к моменту диагноза) Нодулярный ГС Системные проявления
Синдром Фанкони	30 (при миеломе с небольшой опухолевой массой или «тлеющей» миеломе)	$V_{\kappa 1}$	Тубулярный ацидоз Аминоацидурия Глюкозурия Фосфатурия Канальцевая протеинурия Гипокалиемия Гипоурикемия Полиурия с развитием дегидратации и ПН Кристаллические (игольчатой формы) фибрилло-подобные включения легких цепей в эпителии проксимальных канальцев, тубулярная атрофия

Более чем у половины больных плазмноклеточными дискразиями патогенетическим агентом являются моноклональные легкие цепи. У 11% пациентов с ММ обнаруживается AL-амилоидоз (табл. 4). Для этой патологии характерна аккумуляция легких цепей преимущественно V $\lambda$ VI-субтипа в виде фибрилл. Клинически при нем у 60-74% развивается НС, у 20% из которых в течение 13–14 месяцев формируется ХПН. В 5-10% возможна ХПН без НС, что связано с отложением амилоида преимущественно в артериях, артериолах и в интерстиции. Для клинической картины AL-амилоидоза характерны системные проявления (макроглоссия, поражение сердца, периферической и вегетативной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринных желез и др.).

У 5% больных ММ обнаруживают болезнь отложения моноклональных легких цепей преимущественно V $\kappa$ IV-субтипа (см. табл. 3). Клинически для этой формы поражения почек характерны высокая частота АГ (80%), НС (30-50%), гематурия, почечная недостаточность (практически у всех к моменту диагноза), нодулярный гломерулосклероз, системные проявления (поражение сердца, печени, периферической нервной системы, легких, селезенки). При электронной микроскопии выявляются нефибриллярные, электронноплотные, мелкогранулярные депозиты, при иммунофлюоресценции им соответствует отложение легких цепей.

Паранеопластический синдром Фанкони – проявление миеломы, которое может быть первым симптомом заболевания (табл. 3). Он возникает у 30% больных, в основном при небольшой опухолевой массе или у пациентов с «тлеющей» миеломой и характеризуется нарушением функции проксимальных канальцев: ренальным тубулярным ацидозом, аминокацидурией, глюкозурией, фосфатурией, канальцевой протеинурией, гипокалиемией, гипOURИкемией, полиурией с развитием дегидратации и почечной недостаточностью разной степени выраженности. При морфологическом исследовании выявляются кристаллические (игольчатой формы) фибриллоподобные включения легких цепей в эпителии проксимальных канальцев и тубулярная атрофия.

Лечение паранеопластических нефропатий связано, в первую очередь, с лечением самой опухоли (хирургическое, лучевое, химиотерапия). Эффективная противоопухолевая терапия может привести к исчезновению или длительной ремиссии клинических проявлений нефропатии и улучшать общий прогноз заболевания.

Прогноз больных с паранеопластическими нефропатиями серьезный и зависит от выраженности протеинурии и эффективности противоопухолевой

терапии. Медиана выживаемости у больных с высокой протеинурией – 4,5 месяца, без нее – 10 месяцев. 75% пациентов умирают в среднем в течение 1 года после установления диагноза МН и в течение 3 месяцев после установления диагноза неоплазии. Помимо тяжести поражения почек, прогноз больных с паранеопластическими нефропатиями определяется вовлечением других органов и развитием сердечно-сосудистых осложнений. Так, у больных с системным паранеопластическим AL-амилоидозом медиана выживаемости с момента установки диагноза – менее 2 лет.

Впечатляющие успехи онкологии позволяют во многих случаях добиться курабельности онкологических заболеваний, и если не окончательно победить болезнь, то надолго отсрочить приговор у миллионов ранее обреченных пациентов. Знание врачами общей практики всего спектра ассоциированных с опухолями нефропатий, своевременная их диагностика и проведение комплекса мероприятий по профилактике и лечению позволит затормозить развитие почечной недостаточности, отсрочить начало дорогостоящей заместительной почечной терапии и поддержать качество жизни у этих больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Козловская Л.В., Туганбекова С.К., Сейсембеков Т. и др. Паранеопластическое поражение почек при солидных опухолях // Нефрол. и диализ. 2002. №2.
2. Кондратьев В.Б. Метастазы в кости: осложненные формы, гиперкальциемия, синдром компрессии спинного мозга, медикаментозное лечение // Практич. онкол. 2000. №2. С.41-45.
3. Метелева Н.А., Козловская Н.Л., Спесивцев В.Н., Глазкова Е.К. Лучевая терапия как причина нарушения функции почек и артериальной гипертензии при опухолях урогенитальной локализации // Нефрол. и диализ 2008. №3-4.
4. Мухин Н.А., Хасабов Н.Н., Дзгоева Ф.У. Паранеопластический амилоидоз // Тер. арх. 1986. №4. С.95-98.
5. Сомонова О.В. Тромботические осложнения и их профилактика у больных со злокачественными новообразованиями // Урол. сегодня. 2010. №5. С.12-13.
6. Bachetta J., Juillard L., Cochat P. et al. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies // Oncology/Hematology. 2009.V.70. P.39-50.
7. Banerjee D., Asif A., Striker L. et al. Short-term, high-dose pamidronate-induced acute tubular necrosis: The postulated mechanisms of bisphosphonate nephrotoxicity // Am. J. Kidney Dis. 2003. V.41. P.E18.

8. *Cogan M.G., Arieff A.I.* Radiation nephritis and intravascular coagulation // *Clin. Nephrol.* 1978. V.10, No.2. P.74-78.
9. *Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A.* et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group // *J. Clin. Oncol.* 2010. V.28, No.33. P.4976-4984.
10. *Fried L.* et al. Kidney function as predictive of not cardiovascular mortality // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. V.16, No.12. P.3728-3725.
11. *Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F.* et al. Prevention of venous thromboembolism // *Chest.* 2008. V.133, No. P.381S-453S.
12. *Hande K.R., Garrow G.C.* Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma // *Am. J. Med.* 1993. V.94. P.133.
13. *Hsu C.Y.* Yes, AKI truly leads to CKD // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012 V.23. P.967-969.
14. *Huggia F.M.* Overview of cancer related hypercalcemia: epidemiology and etiology // *Semin. Oncol.* 1990. V.17. P.3-9.
15. *Manning E.C., Belenko M.I., Frauenhoffer E.E., Ahsan N.* Acute renal failure secondary to solid tumor renal metastases: Case report and review of the literature // *Am. J. Kidney Dis.* 1996. V.27. P.284-291.
16. *Markowitz G.S., Fine P.L., D'Agati V.D.* Nephrotic syndrome after treatment with pamidronate // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. V.39. P.1118-1122.
17. *Markowitz G.S., Fine P.L., Stack J.I.* et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa) // *Kidney Int.* 2003. V.64. P.281-289.
18. *Ronco P.M.* Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity // *Kidney Int.* 1999. V.56. P.355-377.
19. *Smetana S., Michlin A., Rosenman E.* et al. Pamidronate-induced nephrotoxic tubular necrosis - a case report // *Clin. Nephrol.* 2004. V.61. P.63-67.
20. *Yeong-Hau H.* et al. Pathogenesis, diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis // *Nat. Rev. Nephrol.* 2011. V.7, No.2. P.85-95.

## CONTENTS

### ACTUAL PROBLEMS OF NEPHROLOGY

<i>E.V. Zakharova, E.S. Stolyarevich</i> <b>Kidney damage in lymphoproliferative and plasma cell disorders (one center experience)</b> .....	3
<i>M.P. Vasilyeva, I.M. Kutyryna, T.E. Rudenko, N.I. Solomakhina</i> <b>Assessment of pulmonary hypertension by echocardiography in patients with predialysis stage of chronic kidney disease</b> .....	12
<i>N.V. Chebotaryova, I.N. Bobkova, N.I. Neprintseva, L.V. Kozlovskaya</i> <b>Clinical significance of serum and urinary heat shock protein 70 level assessment in patients with chronic glomerulonephritis</b> .....	18
<i>T.E. Rudenko, I.M. Kutyryna, M.Yu. Shvetsov, S.O. Androsova</i> <b>Common carotid and femoral arterial stiffness in predialysis chronic kidney disease</b> .....	25
<i>E.S. Kamysheva, M.Yu. Shvetsov, A.E. Shestakov, I.M. Kutyryna, V.V. Nosikov</i> <b>Polymorphism of chronic glomerulonephritis association with ADPRT1 gene Val762Ala</b> .....	32
<i>S.S. Nagaytseva, M.Yu. Shvetsov, A.N. Gerasimov, E.A. Zhuravleva, E.M. Shilov</i> <b>Assessment of albuminuria as a marker of chronic kidney disease in adult working population</b> .....	37
<i>S.Yu. Milovanova, L.V. Kozlovskaya, N.B. Gordovskaya</i> <b>Polymorphism of clinical manifestations of cryoglobulinemia-related vasculitis associated with chronic hepatitis C virus infection</b> .....	46
<i>A.A. Podojnicin, A.B. Zulkarnaev, E.V. Rusanova</i> <b>Microflora spectrum features and antibiotic resistance in patients after lithotripsy</b> .....	52
<i>N.B. Gordovskaya, J.V. Korotchaeva</i> <b>Asymptomatic bacteriuria in pregnant women: diagnostics and treatment</b> .....	57

### ACTUAL PROBLEMS OF HEMOCORRECTION

<i>A.V. Kildyushevsky, V.A. Fedulkina, O.A. Fomina, A.M. Fomin</i> <b>Application of extracorporeal photochemotherapy in skin lymphomas and transplantation of solid organs</b> .....	61
<i>I.V. Vysochin, E.N. Kobzeva, M.S. Makarov, A.S. Glukhov, I.A. Tyurin, A.E. Klyuev, V.B. Khvatov</i> <b>Preparation and clinical administration of the cryopreserved red blood cells and platelets</b> .....	70
<i>A.V. Vatazin, I.A. Vasilenko, A.M. Fomin, L.V. Belskikh, A.V. Matveyeva</i> <b>Vital thrombocyte indices as criteria of the detoxification methods efficacy in patients with pancreonecrosis</b> .....	76

### INNOVATIONAL TECHNOLOGIES IN MEDICINE

<i>M.S. Makarov, E.N. Kobzeva, I.V. Vysochin, N.V. Borovkova, V.B. Khvatov</i> <b>Use of vital staining in stored human platelets morphofunctional analysis</b> .....	83
<i>V.N. Yudin, L.E. Karpov, A.V. Vatazin, A.B. Zulkarnaev</i> <b>Two approaches to software for physician's decision support</b> .....	88

### REVIEWS AND LECTURES

<i>A.B. Zulkarnaev, A.V. Vatazin, S.A. Pasov, A.A. Podojnicin</i> <b>Modern concepts of sepsis pathogenesis and perspective approach to it's treatment</b> .....	91
<i>E.I. Prokopenko, I.G. Nikolskaya</i> <b>Pregnancy in female recipients of renal transplant</b> .....	99
<i>I.B. Kolina, I.N. Bobkova</i> <b>Nephropathies in malignant tumors (lecture)</b> .....	108

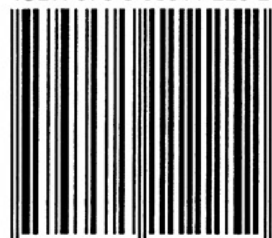
---

Редакторы: Заранкина Л.Ю., Шахриманьян Л.И.  
Корректоры: Мачульская Ю.Н., Ситникова Л.Н.  
Обработка иллюстраций: Грибкова М.Ю.  
Дизайн и компьютерная верстка: Муллина М.О.

Подписано в печать 08.05.2014г. Формат 60x84/8. Гарнитура «Calibri».  
Печать офсетная. Тираж 1000 экз. Заказ № 1778

ООО «Полиграфикс»  
Россия, Ярославская обл., г. Рыбинск, ул. Блюхера, 7  
Отпечатано на собственном полиграфическом оборудовании

ISBN 978-5-98511-225-2



9 785985 112252