

Клиническая нефрология

Влияние белковой диеты растительного и животного происхождения на состояние сердечно-сосудистой системы и прогрессирование экспериментальной уремии у крыс

Береснева О.Н., Иванова Г.Т., Парастаева М.М., Каюков И.Г., Кучер А.Г.

**Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия**

Целью данной работы являлось исследование влияния высокобелковых диет (ВБД), содержащих соевый или яичный белок (белок животного происхождения), на лабораторные показатели, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), среднее артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) у крыс Wistar, подвергнутых 5/6 нефрэктомии (НЭ).

Методы исследования. Были исследованы: 1) контрольные (ложнооперированные) крысы, получавшие в диете 20% белка животного происхождения (стандартная диета, $n = 13$); 2) крысы с НЭ, получавшие стандартную диету ($n = 12$); 3) крысы с НЭ, получавшие 50% яичного белка в диете (ВБД, $n = 9$); 4) крысы с НЭ, получавшие 50% соевого белка (ВБД, $n = 9$). Срок наблюдения составлял 2 мес. после НЭ. АД измеряли манжеточным методом на хвосте у бодрствующих животных перед забоем. В сыворотке крови, собранной во время забоя, анализировали уровни (средняя \pm ошибка средней) мочевины (Ur), холестерина (Хс), неорганического фосфора (SP), щелочной фосфатазы (ЩФ). Степень гипертрофии левого желудочка оценивали по индексу: масса левого желудочка, мг / масса тела, г.

Полученные результаты. Через 2 мес. после НЭ у крыс групп 2 и 3 в сыворотке крови Ur ($16,2 \pm 0,36$ и

$16,7 \pm 0,75$ ммоль/л соответственно), SP ($2,59 \pm 0,09$ и $3,10 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно), Хс ($1,60 \pm 0,12$ и $1,64 \pm 0,08$ ммоль/л соответственно), ЩФ ($494,3 \pm 39,5$ и $590,0 \pm 51,1$ U/л соответственно) были выше, чем в группе 1 (Ur: $4,9 \pm 0,64$ ммоль/л; SP: $1,80 \pm 0,1$ ммоль/л; Хс: $1,34 \pm 0,08$ ммоль/л, ЩФ: $339,4 \pm 27,3$ U/л; во всех случаях $p < 0,001$) и в группе 4 (Ur: $10,69 \pm 0,56$ ммоль/л; SP: $1,96 \pm 0,02$ ммоль/л, в обоих случаях $p < 0,01$; SP: $1,11 \pm 0,08$ ммоль/л, ЩФ: $404,8 \pm 35,5$ U/л; в обоих случаях $p < 0,001$). У крыс групп 2 и 3 АД (150 ± 5 и 160 ± 10 мм рт. ст. соответственно) и ЧСС ($407,0 \pm 17,0$ и $415,0 \pm 15,0$ уд/мин соответственно) были также выше, чем в группе 1 (АД: 125 ± 5 мм рт. ст.; $p < 0,01$; ЧСС: $360,0 \pm 9,0$ уд/мин, $p < 0,05$). У крыс группы 4 АД (120 ± 5 мм рт. ст.) и ЧСС ($354,0 \pm 14,0$ уд/мин) значимо от контроля не отличались. Индекс ГЛЖ составил $2,94 \pm 0,12$ в группе 2 и $3,36 \pm 0,09$ в группе 3. Этот же показатель у крыс группы 4 ($2,64 \pm 0,11$) был ниже, чем у животных групп 2 и 3 ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Выводы. Полагаем, что высокобелковая соевая диета в отличие от диеты с высоким содержанием животного белка может замедлять прогрессирование экспериментальной хронической почечной недостаточности, предотвращать рост АД, ЧСС и развитие ГЛЖ.

Сердечно-сосудистая система у крыс с экспериментальной почечной недостаточностью, длительно получающих малобелковый рацион, дополненный незаменимыми аминокислотами и их кетоаналогами

Береснева О.Н., Парастаева М.М., Кучер А.Г., Иванова Г.Т., Швед Н., Рыбакова М.Г., Каюков И.Г., Смирнов А.В.

**Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия**

Цель исследования – оценить эффекты длительного применения малобелковой диеты (МБД), дополненной комплексом незаменимых аминокислот и их кетоаналогов (Кетостерил®, Фрезениус Каби, Германия), на биохимические параметры сыворотки крови, уровень артериального давления (АД) и морфологические характеристики миокарда у крыс линии Wistar, подвергнутых 5/6 нефрэктомии (НЭ).

Методы исследования. Животные были разделены на три группы: 1 – ложнооперированные (контроль), получавшие стандартную диету, которая

содержала 20% животного белка ($n = 9$); 2 – крысы с НЭ, находящиеся на стандартном рационе ($n = 10$); 3 – крысы с НЭ, содержащиеся на МБД в сочетании с Кетостерилом ($n = 11$). Длительность наблюдения в ходе эксперимента составила 4 мес. В сыворотке крови измерялись концентрации мочевины (Ur), общего кальция (Са), неорганического фосфора (Р), альбумина (Ал), общего белка (ОБ). Определялся уровень протеинурии. Среднее АД оценивалось на хвосте манжеточным методом. Степень гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) рассчитывалась как отношение: масса миокарда левого

желудочка / масса тела, мг/г. Также были выполнены гистологические и гистоморфометрические исследования сердечной мышцы.

Полученные результаты. Содержание нефрэктомированных крыс на стандартной диете приводило к значимому росту Uг (средняя \pm ошибка средней; $17,8 \pm 0,9$ в группе 2 vs $5,4 \pm 0,7$ ммоль/л в контроле; $p < 0,001$). МБД в сочетании с Кетостерилом предотвращала нарастание Uг после НЭ ($9,97 \pm 1,0$ ммоль/л, $p < 0,01$) по сравнению с нефрэктомированными крысами, получавшими стандартный рацион. Уровень P у животных, находящихся на обычном рационе, рос после НЭ ($2,62 \pm 0,01$ ммоль/л в группе 2 vs контроль – $2,05 \pm 0,05$ ммоль/л; $p < 0,01$). Сывороточная концентрация неорганического фосфора в группе 3 достоверно не изменялась ($2,20 \pm 0,08$ ммоль/л). Величина Са в группе 2 была ниже, чем в группе 3 ($2,07 \pm 0,05$ и $2,34 \pm 0,08$ ммоль/л соответственно; $p < 0,01$), тогда как в контроле – $2,35 \pm 0,15$ ммоль/л ($p > 0,1$ vs группа 3). МБД не оказывала существенного влияния на Ал или ОБ. МБД в сочетании с Кетостерилом уменьшала протеинурию у крыс после НЭ (в группе 2 – $9,8 \pm 2,2$ г/л; в группе 3 – $1,5 \pm 0,9$ г/л; $p < 0,01$). АД в группе 2 было значительно выше, чем в контроле ($165 \pm$

5 vs 125 ± 10 мм рт. ст., $p < 0,001$). МБД, дополненная Кетостерилом, препятствовала нарастанию АД (130 ± 5 мм рт. ст.) по сравнению с нефрэктомированными крысами, содержащимися на стандартной диете ($p < 0,001$). ГЛЖ в группе 3 была значительно меньше, чем в остальных выборках ($1,96 \pm 0,15$ vs $2,72 \pm 0,11$ мг/г; $p < 0,01$, в группе 2 и vs $2,35 \pm 0,09$ мг/г в контроле). После НЭ морфологические исследования в группах 2 и 3 выявили дезинтеграцию кардиомиоцитов и признаки апоптоза, фрагментацию миокардиальных фибрилл, тяжелую клеточную дегенерацию, периваскулярный склероз. Признаки гипертрофии кардиомиоцитов не были обнаружены. Однако нарастание площади соединительной ткани было значительно большим у крыс с НЭ, содержащихся на стандартном рационе ($3636 \pm 8,81$ мкм² vs контроль – $2750,5 \pm 6,5781$ мкм²; $p < 0,01$ и vs группа 3 – $2837,6 \pm 6,2$ мкм²; $p < 0,01$). Также в выборке крыс с НЭ, находившихся на МБД в сочетании с Кетостерилом, не было отмечено утолщения сосудистой стенки.

Выводы. Длительное применение малобелковой диеты, дополненной Кетостерилом, замедляет развитие фиброза миокарда и вызывает антигипертензивный эффект у крыс линии Wistar, подвергнутых 5/6 НЭ.

Опыт лечения быстро прогрессирующего гломерулонефрита при АНЦА-ассоциированном васкулите

Бирюкова Л.С.^{1,2,3}, Столяревич Е.С.^{1,2,3}, Кальянова Е.В.^{1,3}, Фролов А.В.³, Тырин В.В.³, Артюхина Л.Ю.³, Фролова Н.Ф.³, Федорова Н.Д.³, Томилина Н.А.^{1,2,3}

¹Кафедра нефрологии ФГБОУ «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

²ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова»

³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52», Москва, Россия

Введение. Поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах характеризуется полунным некротизирующим быстро прогрессирующим гломерулонефритом (БПН) (Jennette J.C., Falk R.J., 1994; Glassock, 1997) с исходом в ТХПН в течение 1 года при отсутствии патогенетической терапии у 90% больных. Несмотря на терапию комбинацией циклофосфана (ЦФ) и кортикостероидов (КС), летальность при этом заболевании к концу года достигает 25–30%. Серьезной проблемой является также высокий риск тяжелых осложнений терапии, особенно учитывая рецидивирующее течение АНЦА-васкулита и необходимость длительного лечения.

Цель работы: анализ результатов лечения БПН при АНЦА-васкулитах и выяснение предикторов эффекта терапии.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы материалы наблюдений 82 больных (37 мужчин и 45 женщин) с БПН, обусловленным АНЦА-васкулитом. У 76 больных заболевание было верифицировано морфологически (75 биопсий, 1 аутопсия), у 6 диагноз установлен на основании характерной клинико-лабораторной картины. АНЦА в крови были выявлены у 71 больного (у 41 – п-АНЦА, у 30 – ц-АНЦА), 11 больных были серонегативными.

У всех больных БПН проявлялся острым нефритическим синдромом (гематурия во всех п/зр., протеин-

урия 0,5–2,6 г/л) и быстро прогрессирующей почечной недостаточностью (БППН). Медиана длительности почечной недостаточности – 6 (4, 11) недель. Уровень креатинина сыворотки крови (Scr) находился в диапазоне от 170 до 1500 мкмоль/л. 35 больным (43%) требовалось лечение гемодиализом (ГД).

Индукционная терапия заключалась во введении пульсов Метипреда по 1 г № 3, КС внутрь (60 мг/сут.), пульсов ЦФ (6–15 мг/кг/мес.). Длительность индукционной терапии около 3 мес. В качестве поддерживающей терапии назначались препараты микофеноловой кислоты (МФК) либо продолжалось введение ЦФ. У 8 больных в период индукции в связи с тяжестью состояния, обусловленной высокой активностью васкулита и рефрактерностью к традиционной терапии, вводился ритуксимаб (500 мг в/в 4-кратно с интервалом 1 нед.).

Эффект констатировался при снижении/нормализации Scr либо прекращении потребности в ГД, что, как правило ассоциировалось с уменьшением выраженности мочевого синдрома. Длительность наблюдения составляла от 3 месяцев до 11 лет. Регрессия экстраренальных проявлений без сопутствующей положительной динамики почечной функции как положительный эффект не оценивалась.

Результаты. Непосредственный эффект терапии констатирован у 66 из 82 больных (80%): 15 полных ре-

миссий и 51 частичная ремиссия. У всех этих пациентов снизился Scr, при этом у 19 из 35 больных (54%) с ГД-зависимой почечной недостаточностью ГД прекращен. Эффект наблюдался одинаково часто при выявлении как п-АНЦА (36 из 41), так и ц-АНЦА (24 из 30), а также при их отсутствии (у 6 из 11). Ремиссии возникали через 6–20 недель после начала терапии.

Из 8 больных, у которых к традиционной индукционной терапии в связи с ее неэффективностью был применен ритуксимаб, эффект отмечен только в 3 случаях, причем у одной больной он быстро прервался рецидивом заболевания. Однако препарат был высокоэффективен в отношении экстраренальных проявлений васкулита.

Степень почечной недостаточности имела отрицательное прогностическое значение, что, однако, не носило абсолютного характера: даже при ГД-зависимой почечной недостаточности у половины больных удалось достигнуть ремиссии (у 1 больного полной). Вероятность ответа на терапию была тем выше, чем выше был процент интактных нефронов.

В течение 1 года 13 больных (16%) умерли (8 – вследствие активности заболевания, 3 – от фатальной инфекции, 2 – от ОИМ на фоне ремиссии). У 7 больных, самостоятельно прекративших терапию, прогрессировала ХПН. У 9 больных ближайший эффект был кратковременным, у 5 других возникли тяжелые, резистентные к терапии рецидивы с развитием терминальной ХПН. Из остальных 44 пациентов 28 получают поддерживающую терапию в течение от 1 до 11 лет. К концу наблюдения живы 73,3%, 40% из них получают ГД. У 60% сохраняется ремиссия (у 33% из них полная).

Заключение. Наш опыт согласуется с международным и подтверждает данные, публиковавшиеся нами ранее, основанные на существенно меньшем числе наблюдений, об эффективности индукционной терапии КС + ЦФ при БПН в рамках АНЦА-васкулитов. Он демонстрирует также безопасность и эффективность многолетнего применения препаратов МФК для поддерживающей терапии. Значение ритуксимаба для лечения тяжелого поражения почек при этих заболеваниях требует дальнейшего изучения.

Возможности улучшения результатов терапии стероид-резистентного нефротического синдрома

Бобкова В.В., Носов В.П., Филина Л.В.

**ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России
ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 33», Нижний Новгород, Россия**

Цель: обосновать применение такролимуса у больных с активной формой СРНС с целью достижения ремиссии заболевания.

Методы исследования. Нами было проведено проспективное когортное исследование терапевтических эффектов применения такролимуса у 30 больных гломерулонефритом (19 мужчин и 11 женщин) со стероид-резистентным нефротическим синдромом в течение 12 месяцев. Возраст пациентов составлял от 24 до 47 лет. **Результаты.** На фоне применения ингибитора кальциневрина в среднетерапевтической дозе средняя протеинурия значительно снизилась уже после 2 недель терапии в среднем на 54,7% по сравнению с исходным уровнем и составила $2,4 \pm 0,61$ г/сут ($p < 0,05$). Среднее время до обнаружения частичной или полной ремиссии составило 43 ± 8 дней. Самый короткий период до достижения ремиссии был 31 день, самый длинный составлял 67 дней. В течение 6 месяцев полная ремиссия была достигнута у 22 пациентов (73,3%) и частичная ремиссия – у 8 пациентов (26,7%). Все пациенты к этому сроку уже имели разрешившиеся отеки. Полная и частичная ремиссия заболевания отмечена в течение года терапии у 26 (86,7%) и 4 (13,3%) больных соответственно. В исследуемой группе не зафиксировано ни одного случая такролимус-резистентного нефротического синдрома. Продемонстрированная выше положительная динамика высоко коррелировала с изменением общего уровня сывороточного белка, и альбумина в частности. Так, уже начиная со второй недели лечения, уровень белка значительно увеличился – с $46,0 \pm 1,9$ до $44,6 \pm 1,9$ г/л ($p < 0,01$). Начальный

уровень сывороточного альбумина составлял $28,3 \pm 4,11$ г/л, что в целом соответствовало общей тяжести исследуемых пациентов, их нутритивному статусу, а также выраженной и резистентной протеинурии. Значительное улучшение показателя концентрации альбумина в сыворотке крови наблюдается, начиная со второй недели. Существенным результатом терапии следует считать восстановление этого показателя до нормального уровня у 12 пациентов (40,0%) и всех пациентов через 1 и 2 месяца лечения соответственно. Рассмотренные изменения сопровождались соосным увеличением общего белка сыворотки вплоть до $60,1 \pm 4,21$ г/л к 12 мес. терапии. Данный факт, на фоне достоверного снижения концентрации С-реактивного белка и фибриногена с $10,1 \pm 1,19$ мг/л и $5,3 \pm 0,71$ г/л соответственно до нормализации данных показателей к 1 месяцу терапии, может свидетельствовать не только о значимом снижении экскреции белка с мочой, но и о благоприятных изменениях азотистого баланса на фоне купирования синдрома воспалительной реакции (СВР). Вместе с тем достоверного изменения уровня сывороточного альбумина на фоне назначенной комплексной терапии удалось добиться, начиная только со второго месяца. Это может быть связано с наличием известных препятствий к созданию нутритивных предпосылок его прироста у больных с почечной дисфункцией. Тем не менее достигнутый к 6-му месяцу терапии прирост в сыворотке крови альбумина был значительным и стабильным вплоть до завершения исследования. В ходе оценки изменений почечной функции на фоне применения ингибитора кальциневрина

нами не было отмечено значимого прироста азотэмии, и соответственно, снижения уровня СКФ. Так, исходно повышенный уровень креатинина в среднем до $116,0 \pm 13,33$ мкмоль/л имел тенденцию к росту в течение 1 месяца лишь у 8 исследуемых больных (26,6%). При этом прирост азотэмии по данному показателю не был значительным и составлял в среднем 17,2%, а проходящее снижение скорости клубочковой фильтрации отмечалось с $84,1 \pm 7,44$ мл/мин до $80,1 \pm 6,37$ мл/мин и не было достоверным. Указанные изменения полностью нивелировались к шестому месяцу исследования, когда средний показатель уровня креатинина сыворотки в исследуемой группе составил $95,1 \pm 13,9$ мкмоль/л, а СКФ – $110,2 \pm 7,19$ мл/мин. Оценка гликемического и липидемического профиля пациентов в динамике продемонстрировала разнонаправленность изменений на фоне применения такролимуса, что свидетельствует о

необходимости дальнейшего изучения данной проблемы с увеличением количества исследуемых пациентов.

Выводы. Таким образом, в проведенном исследовании нами продемонстрирована высокая такролимус-индуцированная общая частота адекватного ответа на 12-месячную терапию. Полная и частичная ремиссия заболевания отмечена в течение года терапии у 26 (86,7%) и 4 (13,3%) больных соответственно. Полученные результаты лучше, чем в аналогичном исследовании Segarra, использовавшего сочетание такролимуса и преднизолона. Таким образом, наши данные свидетельствуют о том, что в лечении СРНС терапевтический эффект такролимуса выражен, по крайней мере, так же хорошо, как и у циклоспорина. Достижение ремиссии у 100% резистентных к проводимой ранее терапии больных указывает и на потенциально превосходный эффект.

Хроническая болезнь почек у больных с ревматоидным артритом и остеоартрозом

Волошинова Е.В., Григорьева Е.В., Тяпкина М.А.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Цель работы. Изучение частоты встречаемости поражения почек у больных с суставным синдромом воспалительного и дегенеративного характера. Развитие хронической болезни почек (ХБП) в данных группах может быть связано как с длительным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов по поводу суставного синдрома, так и быть следствием хронического системного воспаления.

Материалы и методы. В ходе работы было проанализировано 216 историй болезни пациентов с ОА (38 мужчин и 178 женщин, возраст от 25 до 80 лет) и 301 история болезни пациентов с РА (236 женщин и 65 мужчин, средний возраст от 22 до 74 лет). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле MDRD.

В группе пациентов с ОА СКФ ≥ 90 мл/мин выявлена у 16 (7,4%) человек, СКФ 60–89 мл/мин – у 140 (64,8%), СКФ < 60 мл/мин – у 60 (27,8%) человек. Группы пациентов статистически достоверно различались по возрасту. Структура ХБП у пациентов с ОА представлена следующим образом. Диагностированная почечная патология отмечена у 52 (24,1%) пациентов, мочевого синдрома и снижение удельной плотности мочи – у 74 (34,3%), СКФ менее 60 мл/мин без указания на заболевание почек – у 40 (18,5%) пациентов. Таким образом, наличие критериев, достаточных для установления ХБП, выявлено у 166 (83%) пациентов. Среди больных моложе 60 лет, без установленного диагноза поражения почек, клинически выраженного атеросклероза, некурящих ХБП выявлена у 82%.

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным воспалительным заболеванием суставов. Особенности течения, патогенеза, терапии РА предполагают развитие ренального повреждения различного генеза.

В ходе работы СКФ менее 60 мл/мин отмечена у 61 (19,6%) пациента, у 184 (61%) пациентов СКФ была в диапазоне от 60 до 89 мл/мин, у 56 (18%) больных – ≥ 90 мл/мин. Как и при ОА, выявлено статистически значимое различие по возрасту между этими группами. При анализе сопутствующей патологии выявлено, что 180 (60,1%) пациентов страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями, 78 (25,9%) пациентов имеют различные заболевания почек (мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, аномалии развития и расположения почек и др.), 20 (6,6%) пациентов страдают сахарным диабетом. Только 95 (31,5%) пациентов не имеют значимой сопутствующей патологии.

Структура ХБП у пациентов с РА представлена следующим образом. Диагностированная почечная патология отмечена у 78 (25,9%) пациентов, мочевого синдрома и снижение удельной плотности мочи – у 134 (44,5%), СКФ менее 60 мл/мин без указания на заболевание почек – у 43 (14,3%) пациентов. Таким образом, наличие критериев, достаточных для установления ХБП, выявлено у 255 (84,71%) пациентов. В зависимости от стадии ХБП пациенты распределились следующим образом: 1-я стадия выявлена у 43 (16%) больных, 2-я стадия – у 151 (59%) пациента, 3-я стадия – у 59 (23%), а 4-я стадия – у 2 (7,8%) пациентов. Среди больных моложе 60 лет, без установленного диагноза поражения почек, клинически выраженного атеросклероза, некурящих ХБП выявлена у 78% пациентов, а в возрасте ≥ 60 лет ХБП диагностирована у 96% больных.

Результаты и обсуждение. У пациентов с ОА и РА распространенность ХБП значительно превышает аналогичный показатель в общей популяции. Достоверными факторами, влияющими на функцию почек у данных пациентов, являются возраст, стадия заболевания, а также сопутствующая патология, прежде всего

сердечно-сосудистой системы. Частота встречаемости ХБП у пациентов с ОА и РА составила 83 и 84,7% соответственно. При анализе сопоставимых групп пациентов в возрасте до 60 лет, без установленного диагноза поражения почек и клинически выраженных признаков атеросклероза, распространенность ХБП в группе больных РА составила 78%, в группе пациентов с ОА – 82%, однако снижение СКФ менее 60 мл/мин значительно чаще было диагностировано у пациентов РА (23,2%).

Выводы. Таким образом, частота встречаемости ХБП при дегенеративных и воспалительных заболеваниях суставов статистически достоверно не отличалась, однако у пациентов с РА практически в 2 раза больше пациентов с тяжелыми нарушениями почечных функций, что, возможно, связано не только с лекарственным воздействием на функцию почек, но и с поражением почек вследствие длительного хронического воспаления, амилоидоза.

Поражение почек при ВИЧ-инфекции по данным аутопсии

Гаджикулиева М.М.¹, Пархоменко Ю.Г.², Тишкевич О.А.², Волгина Г.В.¹

¹ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

² ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 ДЗ г. Москвы», Москва, Россия

По данным эпидемиологических исследований, в Европе и США частота патологии почек при ВИЧ-инфекции варьирует в диапазоне 8,5–35% и 6–48,5% в странах Африки. При анализе аутопсий, проведенном в Европе, поражение почек составило 43% у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Данные о частоте и структуре поражения почек при ВИЧ-инфекции в РФ отсутствуют.

Цель исследования. Оценить частоту, структуру и морфологическую картину поражений почек при ВИЧ-инфекции по данным аутопсии.

Материалы и методы. Проанализированы результаты 400 секционных исследований – 99 (61,1%) мужчин, 63 (38,9%) женщин, возраст от 25 до 57 лет (средний возраст $33,6 \pm 4,3$ года), – проведенных в патологоанатомическом отделении ИКБ № 2 г. Москвы. Стадия первичных проявлений ВИЧ-инфекции диагностирована в 4,9% наблюдений, стадия вторичных заболеваний – в 95,1%. Во всех случаях аутопсии проводили макроскопическое, микроскопическое и иммуногистохимическое исследования с использованием широкого спектра гистологических окрасок, бактериологических и вирусологических методов. Гистологические препараты готовили из парафиновых блоков с помощью микротомы – срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа, по Цилю–Нильсену (на микобактерии туберкулеза), по Грам–Вейгерту, ШИК-реакция, по Грококту (на грибы), пикрофуксином по Ван Гизону. Исследование мазков-отпечатков из патологического материала осуществляли при помощи световой микроскопии. Иммуногистохимическое исследование ткани органа проводили с антителами Monoclonal mouse antibody Mycobacterium tuberculosis, clone 1.1/3/1, Vector Lab; Monoclonal mouse anti-cytomegalovirus, clone CCH2+DDG, Dako; Monoclonal mouse anti-pneumocystis Jiroveci, clone 3F6, Dako; поликлональными антителами Toxoplasma gondii, Dako.

Результаты. Вовлечение почек в патологический процесс было установлено в 40,5% ($n = 162$) случаев патологоанатомических вскрытий, из которых в 58,6% ($n = 95$) – при вторичных и оппортунистических заболеваниях. С учетом этиологии вторичных заболеваний преобладало поражение почек на фоне генерализованного туберкулеза (62,1%, $n = 59$) в фазе прогрессирования заболевания с преимущественно

милиарной диссеминацией органа, во всех случаях подтвержденной гистобактериоскопическим выявлением микобактерий туберкулеза. При макроскопическом и гистологическом исследовании почек обнаружены казеозные очаги различных размеров с лейкоцитарной инфильтрацией, в том числе с расплавлением казеоза и формированием гнойно-некротических фокусов, острых каверн. В зоне поражений отсутствовали наиболее характерные элементы туберкулезной гранулемы (эпителиоидные и гигантские клетки Пирогова–Лангханса) и при окраске гистологических срезов по Цилю–Нильсену выявлялось большое количество кислотоустойчивых микобактерий. Установлено, что поражение почек при диссеминированном туберкулезе развивалось на поздних стадиях ВИЧ-инфекции на фоне тяжелой иммунодепрессии (уровень CD4⁺-лимфоцитов ≤ 200 клеток/мкл).

Поражение почек при вторичных и оппортунистических заболеваниях характеризовалось как очаговыми образованиями, так и поражением канальцевого аппарата и интерстициальной ткани почек ($n = 44$) с развитием тубулоинтерстициального воспаления ($n = 30$) – остро или хронического тубулоинтерстициального нефрита (ТИН). Патоморфологические изменения в почках были представлены очаговым ТИН, очаговой интерстициальной лимфоидноклеточной инфильтрацией, выраженными дистрофическими изменениями эпителия канальцев, полнокровием сосудов, кровоизлияниями, расстройством микроциркуляции. При этом серозный и гнойный пиелонефрит, который относят к бактериальному ТИН, по материалам вскрытий наблюдали в 31,8% случаев с одинаковой частотой – 15,9%.

В 25,3% случаев (41/162) поражение почек выявлено при генерализованных бактериальных инфекциях – криптогенном сепсисе и инфекционном эндокардите (ИЭ). Во всех случаях криптогенного сепсиса ($n = 10$) имело место формирование метастатического гнойных очагов в почках с развитием апостематозного нефрита, при этом первичный септический очаг не был обнаружен. У 31 пациента с ИЭ (преимущественно у ВИЧ-инфицированных инъекционных наркоманов) выявлено поражение как клапанных структур, так и пристеночного эндокарда, септические и тромбозные осложнения в почках. Основной группой осложнений

ИЭ в почках явились септические (абсцессы), что имело место у 24 (77%) пациентов. Патоморфологическая картина почек характеризовалась фокусами гнойного расплавления ткани, скоплениями колоний стафилококков у 13 пациентов (54,2%), кокковой микрофлоры полимикробной этиологии у 11 пациентов (45,8%) с кровоизлиянием в корковом и мозговом слоях; определялись периваскулярные инфильтраты, очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция, дистрофия эпителия канальцев. В 7 (23%) случаях обнаружены морфологические изменения в почках, характерные для синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (фибриново-эритроцитарные тромбы в печени, микрососудах почек, микрокровоизлияния, дистрофия эпителия канальцев, очаговые некрозы эпителия канальцев) с развитием острой почечно-печеночной недостаточности. У 2 пациентов на фоне оппортунистических заболеваний диагностирован экстракапиллярный гломерулонефрит, непосредственной причиной смерти которых послужила прогрессирующая почечная недостаточность.

При циррозе печени, связанном с вирусом гепатита С, в 16,1% (26/162) случаев были выявлены морфологические признаки мембранопротрофиеративного, мембранозного гломерулонефрита и хронического тубулоинтерстициального нефрита. В 1/3 наблюдений отмечены морфологические признаки острого криоглобулинемического васкулита с поражением сосудов почек.

Злокачественные новообразования с поражением почек установлены в 6,4% случаев, из них в 4,2% – при неходжкинской В-клеточной лимфоме, в 1,1% – при генерализованной форме саркомы Капоши и с такой же частотой – при множественной миеломе (генерализованная плазмацитома).

За последние годы при ВИЧ-инфекции отмечается тенденция к развитию у пациентов молодого возраста неопластических процессов с преобладанием злокачественных лимфом. Злокачественные новообразования с поражением почек выявлены в 6,4% случаев, из них в 1,1% – при генерализованной форме саркомы Капоши, 1,1% – при множественной миеломе (генерализованная плазмацитома) и в 4,2% – при неходжкинской В-клеточной лимфоме. Элемент саркомы Капоши был представлен узлом, состоящим из переплетающихся пучков веретенообразных опухолевых клеток, ограничивающих сосудистые пространства. Поражение почек при множественной миеломе характеризовалось опухолевидной инфильтрацией миеломными (плазматическими) клетками паренхимы почек. При неходжкинской В-клеточной лимфоме в гистологическом препарате почек обнаружены очаги лимфомы, скопления атипичных лимфоидных островков в строме с диффузной пролиферацией крупных опухолевых полиморфных клеток, венозное полнокровие, микрокровоизлияния и дистрофия канальцевого эпителия.

В 2,1% случаев установлено вовлечение почек в патологический процесс при генерализованной кандидозной инфекции, характеризующееся скоплением в просветах канальцев почек дрожжеподобных грибов и нитей удлинённых клеток, мицелия (*Candida*). В 5,3% случаев криптококкоза наряду с поражением головного мозга, лимфатических узлов, легких, печени, селезенки, надпочечников, сердца обнаружены патологические изменения в почках. При микроскопическом исследовании в капиллярах клубочков, участках коркового вещества, основания пирамид, просвете извитых канальцев были выявлены скопления криптококков – грибов круглой формы с широкой (желатинообразной) капсулой, без отчетливой воспалительной реакции. В 4,2% случаев цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) при гистологическом исследовании почечной ткани определяли цитомегалическую трансформацию эпителия канальцев и эндотелия сосудов клубочков. При токсоплазмозе отмечали полиорганность патологического процесса с вовлечением в патологический процесс легких, сердца, печени, селезенки и поражением почек в 2,1% случаев. При патоморфологическом исследовании почек были выявлены очаговые некрозы, в интерстиции периваскулярные скопления трофозоитов с образованием псевдоцист.

В ряде наблюдений отмечено сочетанное поражение почек, характерное для генерализованных форм туберкулеза и ЦМВИ; генерализованной формы саркомы Капоши с поражением почек и туберкулеза множественной локализации; генерализованного токсоплазмоза с вовлечением почек и ЦМВИ.

Выводы. По материалам ретроспективного исследования аутопсий поражение почек выявлено в 40,5% случаев, что позволяет сделать вывод о высокой частоте повреждения почек в естественной эволюции ВИЧ-инфекции и согласуется с опытом зарубежных клинических центров. Ведущая роль в вовлечении почек в патологический процесс принадлежит генерализованному течению вторичных и оппортунистических заболеваний. С учетом этиологии вторичных заболеваний выявлено преобладание поражений почек на фоне генерализованного туберкулеза (62,1%). При вторичных и оппортунистических заболеваниях поражение почек установлено в 58,6% случаях. При патоморфологическом исследовании отмечена неоднородность гистопатологических изменений почечной ткани с преобладанием очаговых образований, тубулоинтерстициального повреждения почек над повреждением клубочкового аппарата, вероятно, связанного как с вторичными и оппортунистическими заболеваниями, так и с возможным применением потенциально нефротоксичных препаратов. Кроме того, следует констатировать, что для пациентов с ВИЧ-инфекцией было характерным наличие одновременно нескольких тяжелых инфекционных патологий.

Патология почек при беременности (по данным нефрологического отделения ОКБ г. Саратова)

Григорьева Е.В., Карпова О.Г., Патрикеева Д.А.

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Цель. Изучить структуру почечной патологии у беременных, направленных на обследование и лечение в нефрологическое отделение ОКБ г. Саратова.

Методы исследования. В ходе работы были проанализированы истории болезни 106 беременных пациенток, находившихся в отделении нефрологии ОКБ г. Саратова в период с 2006-го по 2012 год.

Полученные результаты. Ежегодно от 12 до 20 беременных были госпитализированы в отделение нефрологии в связи с выявленными изменениями в моче. Средний возраст женщин – $26,6 \pm 5,7$ года, из них 72 пациентки (67,9%) – жители Саратовской области. Сроки беременности были различны и колебались от 6 до 30 недель.

Впервые признаки почечной патологии были выявлены во время беременности у 49 пациенток и представлены в большинстве случаев врожденной аномалией развития мочевыводящих путей, хроническим пиелонефритом (ХП), гестационным пиелонефритом, шести пациенткам был поставлен диагноз «хронический гломерулонефрит (ХГН), единичные случаи развития во время беременности острого гломерулонефрита (ОГН) и геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС)». У 2 пациенток изменения в моче трактовались как проявления гестоза.

У 57 пациенток имела место предшествующая патология почек: у 35 – ХГН (6 пациенток с нефротическим синдромом, остальные – латентная и гематурическая формы нефрита), у 12 – ХП, у 5 – поликистоз почек,

у 2 – диабетическая нефропатия, у 2 – вторичная артериальная гипертензия (стеноз почечной артерии, гипоплазия почек), в 1 случае – нефросклероз как исход перенесенного ГУР. Повторная госпитализация потребовалась 16 пациенткам, из них у 11 были различные формы ХГН. Нарушение функции почек было зарегистрировано у 7 пациенток, 3 – с острым нарушением почечных функций (ГЛПС, ОГН, диабетическая нефропатия), 4 – различные стадии ХПН (1 пациентка получала ЗПТ программным гемодиализом).

У 10 пациенток отмечалось развитие самопроизвольного выкидыша на ранних сроках беременности (у 8 имела место предшествующая патология почек). Прерывание беременности по медицинским показаниям было выполнено 6 пациенткам (наличие нарушения почечных функций, плохо контролируемой артериальной гипертензии, нефротического синдрома, обострения пиелонефрита единственной почки), 10 пациенток от прерывания беременности отказались, из них у 2 самопроизвольные выкидыши. После родоразрешения только 1/4 пациентов повторно госпитализировалась в стационар для обследования.

Выводы. Частота госпитализаций в год остается стабильной, преобладают женщины с предшествующей патологией почек. У 18 пациентов было отмечено прерывание беременности на ранних сроках (у 6 по медицинским показаниям, у 12 – самопроизвольные выкидыши), что соответствует 16,9% от общего числа беременных.

Эффективность применения циклоспорина при хроническом гломерулонефрите

Григорьева Е.В., Карпова О.Г., Патрикеева Д.А., Ефремова Т.А., Петрова Н.Ю.

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения циклоспорина у больных с хроническим гломерулонефритом.

Методы исследования. В отделении нефрологии ОКБ г. Саратова наблюдаются 13 пациентов с различными формами хронического гломерулонефрита (ХГН), которым в качестве одного из компонентов иммуносупрессивной терапии назначен циклоспорин. Всем пациентам был проведен необходимый комплекс исследований, исключен вторичный генез нефропатии, выполнена биопсия почки с морфологическим исследованием.

Полученные результаты. Средний возраст пациентов – 28,4 года, из них женщин – 9, мужчин – 4. Морфологические варианты гломерулонефрита: мезангиопролиферативный – 5 пациентов, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) – 5 пациентов, минимальные изменения – 2 пациента, мембранозная

нефропатия – 1 пациент. Клинические формы ХГН: нефротическая – 9 пациентов, смешанная – 4 пациента (2 пациента с ФСГС и 2 пациента с мезангиопролиферативным нефритом). Длительность заболевания нефритом составила от 3 до 18 лет. Всем пациентам циклоспорин был назначен в связи с неэффективностью предшествующей иммуносупрессивной терапии. Исходно циклоспорин назначался из расчета 3–5 мг/кг массы тела. В дальнейшем доза препарата титровалась под контролем концентрации циклоспорина в сыворотке крови. Поддерживающая доза циклоспорина – 25–100 мг/сутки.

Исходно 5 пациентам проводилась монотерапия глюкокортикостероидами (у 2 пациентов – минимальные изменения, 2 – ФСГС, 1 – мезангиопролиферативный нефрит), на этом фоне отмечалось сохранение высокой активности нефрита у 3 пациентов. У больных с минимальными изменениями отмечался хороший

эффект на фоне приема глюкокортикостероидов, однако при попытке снизить дозу до поддерживающей развивалось обострение нефрита.

У 8 пациентов исходно проводилась комбинированная иммуносупрессивная терапия глюкокортикостероидами и цитостатиками (пульс-терапия циклофосфаном). У трех пациентов циклоsporин был назначен в связи с высокой суммарной дозой циклофосфана (22 400 и 21 000 мг), у остальных в связи с отсутствием эффекта в течение полугода.

Длительность терапии циклоsporином составила от 1 года до 11 лет. У 6 пациентов достигнута полная клинико-лабораторная ремиссия в течение нефрита (в одном случае циклоsporин был отменен), у 1 – неполная. У 3 – частые рецидивы нефрита, у 2 сохранялась высокая активность нефрита на момент последней госпитализации, у 1 пациента препарат отменен в связи с развитием терминальной ХПН. Длительность ремиссии составила от полугода до 5 лет.

На фоне терапии циклоsporином были отмечены следующие побочные действия: гиперурикемия – 4 пациента (в одном случае с развитием подагрического артрита), гиперплазия десен – 1 пациент, транзитор-

ное повышение уровня креатинина – 2 пациента, лекарственный гепатит – 1 пациент, аутоиммунный тиреоидит, гипертиреоз – 2 пациента (потребовало назначения мерказолила), усугубление артериальной гипертензии – 3 пациента. У 4 пациентов не отмечено побочных эффектов на фоне терапии.

Выводы. Применение циклоsporина при хроническом гломерулонефрите позволило достичь ремиссии у половины больных, особенно у больных со стероидозависимыми и стероидрезистентными формами нефрита. У всех пациентов отмечена хорошая переносимость препарата. Побочные эффекты носили дозозависимый обратимый характер. Наиболее часто встречалось развитие гиперурикемии, которая корригировалась снижением дозы циклоsporина или назначением аллопуринола, только у одного пациента развилась вторичная подагра с подагрическим артритом.

У двух пациентов сохраняется высокая активность нефрита, что, возможно, обусловлено короткими сроками проведения терапии. У трех пациентов, несмотря на длительную терапию циклоsporином, сохраняются частые рецидивы нефрита.

Антиальбуминурический эффект различных классов антигипертензивных препаратов и их комбинаций

Есяян А. М., Каюков И. Г., Нимгирова А. Н.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Оценить возможные антиальбуминурические и антигипертензивные эффекты препаратов различных классов и их комбинаций в условиях «средового» исследования группы пациентов, страдающих артериальной гипертензией, получающих лечение в амбулаторных условиях.

Методы исследования. Обследовано 323 пациента (мужчин – 123, женщин – 200, средний возраст 58,3 ± 0,7 г.). Все больные наблюдались в амбулаторно-поликлинических лечебных учреждениях Санкт-Петербурга. Критериями включения были наличие артериальной гипертензии (АГ), получение назначенной схемы антигипертензивной терапии в течение не менее 2 мес. Критерием исключения – наличие паренхиматозной или сосудистой патологии почек («вторичная» АГ). Больные сахарным диабетом (СД; n = 79) из исследования не исключались. Никакого предварительного отбора пациентов в зависимости от вида лечения, пола, возраста и т. д. не проводилось. Всем больным проводилось измерение артериального давления (АД) методом Короткова с оценкой систолического (АДС), диастолического (АДД) и среднего (АДСр) АД. Оценка альбуминурии выполнялась с помощью диагностической системы «Урибел» (Россия). Статистическая обработка проводилась с помощью прикладного пакета компьютерных программ STATISTICA 6.0 с использованием t-критерия Стьюдента для непарных сравнений, линейного корреляционного, множественного пошагового регрессионного и однофакторного дисперсионного анализов. Все данные

представлены как среднее арифметическое ± ошибка средней ($X \pm m$). Уровнем статистической значимости считался $p < 0,05$.

Полученные результаты. Уровень альбуминурии у обследованных больных варьировал от 0 до 3,0 г/л. Величина альбуминурии была значимо больше у мужчин, тогда как выраженность АГ – у женщин. Женщины также характеризовались несколько более старшим возрастом, хотя эти различия не достигали заданного уровня статистической значимости. Во всей группе обследованных (n = 323) уровень альбуминурии прямо коррелировал с возрастом ($r = 0,245$; $p < 0,0001$), АДС ($r = 0,170$; $p = 0,002$) и АДСр ($r = 0,037$; $p = 0,037$). Все эти три фактора вошли в модель множественного пошагового линейного регрессионного анализа ($R^2 = 0,0726$; $F = 9,40$; $p < 0,00001$). Однако независимыми предикторами величины альбуминурии оказались только возраст ($\beta = 0,220$; $p < 0,0001$) и АДС ($\beta = 0,264$; $p = 0,022$). Пациенты получали разные варианты антигипертензивной терапии, включавшей пять основных групп фармакологических препаратов: ингибиторы ангиотензин-I-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы АТ₁-рецепторов ангиотензина II (БРА), диуретики, β -блокаторы (β Б) и блокаторы кальциевых каналов (БКК). В шестую группу (прочие) было включено пять больных, получавших препараты центрального действия, α -блокаторы или периферические вазодилататоры. Одно антигипертензивное средство назначалось 160 пациентам, два или более – 163. Частота назначения отдельных препаратов

представлена в табл. Для однокомпонентной терапии чаще всего использовались иАПФ (n = 73), БРА (n = 42), β Б (n = 19), БКК (n = 13) и диуретики (n = 12). Наиболее частыми двухкомпонентными схемами были сочетания: иАПФ и диуретики (n = 80), иАПФ и БКК (n = 26), БРА и диуретики (n = 15). Трех- и более компонентные схемы встречались довольно редко. Например, комбинация иАПФ – БКК – диуретик отмечена в пяти случаях, а иАПФ – β Б – диуретик – в четырех. Наиболее часто применяемыми иАПФ оказались периндоприл (n = 116) и эналаприл (n = 60). Все остальные средства из этой фармакологической группы использовались гораздо реже (например, наиболее частым из них был лизиноприл, но даже он назначался только 11 пациентам). В целом же иАПФ, кроме периндоприла и эналаприла, применялись в 26 случаях. По своей антиальбуминурической, но не антигипертензивной эффективности двух- и более компонентные схемы существенно превосходили однокомпонентные. Результаты однофакторного дисперсионного анализа показали, что уровень альбуминурии в изученной когорте отчетливо ассоциирован с конкретным иАПФ, входящим в ту или иную схему антигипертензивной терапии (F = 8,28, p < 0,0001). При этом варианты лечения, включавшие периндоприл, по своей антиальбуминурической активности существенно превосходили схемы, имеющие в своем составе эналаприл или вообще не содержащие иАПФ (табл.).

Оказалось, что типы терапии, включавшие эналаприл, ассоциировались с достоверно большими уровнями альбуминурии по сравнению не только со схемами, содержащими периндоприл, но и вообще не имевшими в своем составе иАПФ (см. табл.). В целом, было выявлено, что больные, получающие периндоприл, в виде моно- или политерапии, характеризовались значимо меньшими уровнями альбуминурии, чем пациенты, которые лечились другими препаратами из группы иАПФ. Кроме того, комбинации периндоприл/индапамид по своей антиальбуминурической активности намного превосходили все остальные варианты одно- или

Таблица

Ассоциации между видом ингибитора АПФ и уровнем альбуминурии

Вид иАПФ	Показатели	Альбуминурия, г/л			
		1 n = 121	2 n = 60	3 n = 116	4 n = 11
	X ± m	0,425 ± 0,074	0,981 ± 0,145	0,145 ± 0,022	0,418 ± 0,118
Нет иАПФ (1)	p	–	<0,001	0,004	0,977
Эналаприл (2)		<0,001	–	<0,001	0,021
Периндоприл (3)		0,004	<0,001	–	0,245
Лизиноприл (4)		0,977	0,022	0,245	–

многокомпонентной антигипертензивной терапии. Оказалось также, что сочетание периндоприл/индапамид ассоциируется со значимо меньшими величинами альбуминурии по сравнению с другими вариантами двух- или более комбинированной антигипертензивной терапии. Наконец, было обнаружено, что терапия комбинацией периндоприл/индапамид приводит к достоверно меньшим уровням альбуминурии, чем, например, сочетание других иАПФ – тиазиды/индапамид. Наличие периндоприла (как отдельного препарата, так и в сочетании с другими средствами) отчетливо ассоциировалось с достоверно меньшими уровнями АД по сравнению с использованием терапевтических схем с включением других иАПФ (как по отдельности, так и в различных комбинациях). Кроме того, было показано, что пациенты, получающие комбинацию периндоприл/индапамид, также отличались более низкими уровнями АД.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о том, что комбинированная антигипертензивная терапия, включающая комбинацию периндоприл/индапамид, обладает высокой антигипертензивной и антиальбуминурической эффективностью.

Первичный AL-амилоидоз: клиническая характеристика и результаты лечения 57 больных, результаты ретроспективного исследования

Захарова Е.В., Столяревич Е.С.

Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, отделение нефрологии, Москва, Россия

Обоснование. AL-амилоидоз, белком-предшественником которого являются легкие цепи иммуноглобулинов, ассоциирован как с множественной миеломой и другими злокачественными лимфоплазмозитарными заболеваниями, так и с так называемой моноклональной гаммапатией неопределенного значения. В последнем случае AL-амилоидоз рассматривается как «первичный» и представляет собой плазмоклеточную дискразию с автономной пролиферацией плазматических клеток и гиперпродукцией моноклональных легких цепей. Органами-мишенями при этом варианте амилоидоза чаще всего являются почки и сердце, нередко поражаются и другие органы и ткани. Амилоидоз почек обычно проявляется протеинурией, в большинстве слу-

чаях с развитием нефротического синдрома (НС) и почечной недостаточности (ХПН). Диагноз подтверждается с помощью иммуноэлектрофореза белков сыворотки крови и мочи и биопсии одного из пораженных органов. Оптимальное лечение первичного AL-амилоидоза до настоящего времени не разработано, применяются различные схемы терапии, в том числе высокодозная химиотерапия (ХТ) мелфаланом с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток (ТАСК), ХТ-комбинацией мелфалана и преднизолона (МП), мелфалана и дексаметазона (МДекс), и схемы, включающие бортезомиб, талидомид или леналидомид. Ранняя диагностика повышает эффективность терапии. Мы поставили целью ретроспективно проанализировать

Таблица
Клинические характеристики, режимы терапии и результаты лечения у больных с «первичным» AL-амилоидозом

Длительность заболевания до БП (мес.)	12	[1; 92]
Нефротический синдром (n)	48	84,2%
ХПН (n)	30	52,6%
Креатинин крови на момент БП (мкмоль/л)	140	[60; 1200]
Изолированное поражение почек (n)	16	28,0%
Сочетанное поражение почек и сердца (n)	14	14,5%
Поражение >2 органов (n)	27	47,3%
ХТ всего (n)	31	54,3%
TACK (n)	9	29,0%
МП (n)	13	41,9%
МДекс (n)	7	22,5%
Бортезомиб (n)	10	32,2%
<i>В том числе более 1 режима терапии (n)</i>	8	25,8%
Гематологический ответ (n больных)	15	48,3%
<i>Из них органная ремиссия (n)</i>	11	35,4%
Отсутствие эффекта ХТ (n)	16	51,6%
Только ПТ (n)	26	45,6%
Длительность наблюдения (мес.)	5	[1; 94]
Живы, не на диализе (n больных)	23	40,3%
<i>Из них среди получавших ХТ (n)</i>	16/31	51,6%
<i>Из них среди не получавших ХТ (n)</i>	7/26	26,9%
На диализе (n)	16	28,0%
<i>Из них среди получавших ХТ (n)</i>	5/31	16,1%
<i>Из них среди не получавших ХТ (n)</i>	11/26	42,3%
Умерли (n)	18	31,5%
<i>Из них среди получавших ХТ (n)</i>	10/31	32,5%
<i>Из них среди не получавших ХТ (n)</i>	8/26	30,7%

результаты лечения больных с первичным AL-амилоидозом, наблюдавшихся в отделении нефрологии ГКБ им. С.П. Боткина в течение 15 лет.

Материалы и методы. Используя электронную базу данных, мы отобрали 75 больных с гистологически доказанным AL-амилоидозом с поражением почек, лечившихся в нашей клинике за период с 1998-го по 2013 г. Обследование, помимо общеклинического, включало в себя иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи, биопсию почки (БП) с проведением световой микроскопии, иммунофлюоресцентного и в части случаев электронно-микроскопического исследования, стерильную пункцию и/или трепано-биопсию костного мозга со световой микроскопией и иммуногистохимическим исследованием. Пациенты с множественной миеломой и макроглобулинемией Вальдестрема были исключены из последующего анализа. В исследование вошли 57 пациентов с первичным AL-амилоидозом, получавшие лечение по схемам TACK, МП, МДексБ, либо только поддерживающую терапию (ПТ).

Результаты. 57 больных с первичным AL-амилоидозом, что составило 76% от всех случаев гистологически верифицированного AL-амилоидоза, 30 (52,6%) мужчин и 27 (47,3%) женщин, медиана возраста 57 [34; 81] лет. Клинические данные, схемы и результаты лечения представлены в таблице.

Выводы. Больные с первичным амилоидозом составляют более 3/4 всех случаев морфологически верифицированного AL-амилоидоза. У подавляющего большинства пациентов диагноз устанавливается поздно, на стадии нефротического синдрома, причем более чем в половине случаев уже при наличии почечной недостаточности и/или полиорганного поражения. Именно это обстоятельство существенно ограничивает возможности ХТ и приводит к значительной частоте развития тХПН и высокой смертности, с общей частотой неблагоприятных исходов почти 60%. Так, несмотря на то что в группе больных, получавших ХТ, почти в половине случаев удалось достичь гематологического ответа, лишь немногим более чем у трети больных развилась органная ремиссия. Тем не менее, хотя общая смертность составила около 30% и не различалась в группах больных, получавших и не получавших ХТ, почечная смерть констатирована среди больных, не получавших ХТ, в 2,5 раза чаще, чем среди леченных ХТ. Различий между подгруппами лечения не выявлено, что, вероятно, связано с относительно небольшим количеством больных в каждой из подгрупп.

Влияние некоторых механизмов апоптоза на развитие нефропатий различного генеза

Кабанцева Т.А., Столярова О.Г.

Нефрологическое отделение краевого ГБУЗ «Владивостокская клиническая больница № 2», Владивосток, Россия

Прогрессирование иммунных и неиммунных нефропатий характеризуется клеточной пролиферацией с накоплением внеклеточного матрикса и последующим нефросклерозом. При этом компоненты матрикса

влияют на чувствительность мезангия к различным индукторам апоптоза, что приводит к значительным потерям гломерулярных клеток и развитию гломерулосклероза. Недостаточность почечных функций

определяется в первую очередь наличием тубулоинтерстициальных нарушений, а не гломерулосклерозом. Разрушение клеток канальцевого эпителия наряду с некрозом может происходить и путем апоптоза, который в ряде случаев является основной причиной развития острой почечной недостаточности.

Цель исследования: анализ роли различных молекулярных механизмов реализации апоптоза (p53, PUMA, Mdm 2 и p21) в патогенезе иммунных и неиммунных нефропатий.

Материалы и методы. Иммуногистохимическое исследование нефробиоптатов, взятых методом нефробиопсии с использованием вторичных антител (p53, PUMA, Mdm 2 и p21) у пациентов с различными видами нефропатий.

Результаты. Экспрессия p53 определяет нефротоксичность ряда противоопухолевых препаратов. Функции проапоптотического протеина PUMA определены

лишь в контексте онкогенеза и нефротоксичности. Рассмотрена роль молекулы MDM2 как предиктора опухолевой пролиферации и эволюции волчаночного нефрита. Существенный вклад белка p21 в развитие острой почечной недостаточности, фокально – сегментарного гломерулосклероза, диабетической нефропатии, прогрессировании аутоиммунных процессов в почках.

Выводы. Вклад апоптоза в реализацию различных форм патологии почек находится в процессе осмысления, хотя уже сейчас ясно, что в одних случаях он может быть ключевым, а в других – определяет тот патологический фон, на котором разворачиваются специфические процессы. Дальнейшие исследования в области патофизиологии запрограммированной гибели клеток открывают большие перспективы разработки инновационных подходов в предупреждении, прогнозировании и лечении многих патологических процессов в почках.

Течение болезни минимальных изменений у взрослых в условиях применения циклоспорина А

Кальянова Е.В.^{2,3}, Бирюкова Л.С.¹, Томилина Н.А.¹, Столяревич Е.С.^{2,3}, Захарова Е.В.⁴, Фролов А.В.³

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»

² Кафедра нефрологии ФПДО ФГОУ «Московский городской медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»

⁴ ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», Москва, Россия

Болезнь минимальных изменений (БМИ) у взрослых является причиной нефротического синдрома (НС) в 15–20%. Традиционной терапией этого заболевания являются кортикостероиды (КС), применение которых, как правило, приводит к полной ремиссии, часто, однако, нестойкой. Рецидивы НС развиваются более чем у половины пациентов, причем более чем у трети наблюдаются часто рецидивирующее течение и/или КС-зависимость, что требует многомесячного применения КС и чревато разнообразными серьезными осложнениями.

Одним из подходов к преодолению КС-зависимости является лечение циклоспорином А (ЦсА), применение которого, как показывают накопленные к настоящему времени данные, способствует изменению характера течения болезни. Однако место ЦсА в лечении БМИ взрослых, и в частности его эффективность как монотерапии в дебюте болезни, до настоящего времени окончательно не определены.

Цель работы – анализ клинического течения БМИ в условиях применения циклоспорина А.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы результаты наблюдения 44 больных с БМИ (19 мужчин и 25 женщин), лечившихся в ГКБ № 52 и ГКБ им. С.П. Боткина на протяжении 1998–2012 гг. У 41 пациента лечение началось с дебюта заболевания, у 3 – с момента рецидива (лечились ранее, в детском возрасте). Возраст больных составил в среднем 37,8 ± 16 лет, из них от 15 до 30 лет было 20, от 31 до 60 лет – 11 и старше 60 лет – 4 больных. Во всех случаях диагноз верифицирован морфологически.

Заболевание проявлялось НС, у 6 – в сочетании с артериальной гипертензией (АГ). Функция почек была сохранена у 41 больного, у 3 к началу лечения был повышен креатинин плазмы до 0,27–0,3 ммоль/л. Длительность НС до начала терапии составляла от 1 до 11 мес., медиана 1 [1; 2] мес. Общая длительность наблюдения составила от 6 до 180 мес., медиана 28 [13,5; 60].

Общее число леченных эпизодов НС составило 75. Из них ЦсА применен при лечении 43 эпизодов НС, из которых в 8 случаях он использовался как монотерапия, в 35 – в комбинации с КС, причем в 24 случаях из них он назначался одномоментно, а в 11 – через 1–5 мес. от начала КС-терапии, на фоне развившейся ремиссии. При лечении 32 эпизодов НС использовались только КС (преднизолон в дозе 60 мг/с). Показанием к назначению ЦсА-монотерапии были ограничения возможности применения КС. Доза ЦсА составляла 3–5 мг/кг веса (уровень в крови по C₀ 120–160 нг/мл). Длительность лечения ЦсА составила от 12 до 72 мес., медиана 18 [12; 36] мес. При анализе результатов терапии оценивали частоту безрецидивного течения и рецидивирующего течения в зависимости от вида терапии (КС изолированно либо ЦсА ± КС). Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента. Методом Kaplan–Meier рассчитывали кумулятивную вероятность развития рецидива. Различия считали достоверными при p ≤ 0,05.

Результаты. В результате терапии, независимо от ее вида и фазы болезни (дебют или рецидив НС), во всех случаях развилась ремиссия (полная – в 73 эпизодах, частичная – в 2).

В 31 наблюдении ремиссия прервалась рецидивом (41%). При этом монотерапия ЦСА была по эффективности примерно сопоставима с КС или ЦСА + КС, но все же в 2 из 8 эпизодов, леченных ЦСА-моно, развилась лишь частичная ремиссия. Кроме того, складывается впечатление несколько отсроченного наступления ремиссии на фоне монотерапии ЦСА.

При изолированной КС-терапии НС рецидивировал у 23 из 32 (72%), причем большинство рецидивов (20 из 23) развивалось в течение первых 6 мес. после развития ремиссии. В то же время при сочетании КС с ЦСА рецидивы возникали только в 13 из 35 случаев (31%). Различия статистически значимы (χ^2 9,1, $p < 0,001$). Отличием течения в условиях ЦСА-терапии было также более позднее, чем при применении только КС, развитие рецидивов – через 9–72 мес., медиана 13 [9; 18], против 6 [2; 6] на терапии КС. Следует отметить также,

что рецидивы в условиях поддерживающей терапии КС в сочетании с ЦСА в 11 из 13 случаев развивались на фоне снижения дозы преднизолона (4 больных) либо отмены/снижения дозы ЦСА.

Заключение. По нашим данным, применение ЦСА изолированно или в сочетании с КС эффективно при НС БМИ, что позволяет использовать ЦСА как монотерапию при противопоказаниях к КС. Добавление ЦСА к КС способствует отдалению и снижению вероятности развития рецидива НС при БМИ, обеспечивая при этом также КС-сберегающий эффект, что имеет важное значение для предупреждения серьезных осложнений терапии. Стабилизация ремиссии требует длительного, многомесячного применения ЦСА в достаточной терапевтической дозе, что может быть объяснено в свете современных данных о роли ЦСА в стабилизации цитоскелета подоцитов.

Нефро-кардиопротективные эффекты циркулирующей формы морфогенетического белка Klotho при хронической болезни почек (ХБП)

Милованова Л.Ю., Плотникова А.А., Милованов Ю.С., Крюкова Д.В., Моисеев С.В., Козловская Л.В., Мухин Н.А.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева, Москва, Россия

В настоящее время стало известно, что секретируемый геном Klotho «белок молодости» обладает плеiotропными эффектами, включая нефро-кардиопротективный.

Цель исследования: изучить клиническое значение определения сывороточной концентрации циркулирующей формы белка Klotho у больных с разными стадиями ХБП.

Материал и методы. У 70 больных с 1–5D стадиями ХБП изучен сывороточный уровень циркулирующего белка Klotho (Human alpha-K1 ELISA с использованием анти-Klotho антител). У всех больных собирали подробный анамнез и анализировали симптомы с целью уточнения этиологии ХБП, сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, длительности и тяжести АГ, скорости прогрессирования ХБП. У всех пациентов было оценено состояние кровотока в сердце и магистральных сосудах, функциональное состояние сосудистой стенки (УЗДГ), степень ремоделирования миокарда, наличие кальцификации (Эхо-КГ). Оценивали также выраженность синдрома белково-энергетической недостаточности (БЭН), анемии, воспаления.

Результаты. Среди 70 больных ХБП по мере прогрессирования от 1 к 5D стадии снижалась сывороточная концентрация Klotho. Наиболее низкий уровень Klotho отмечен в группе больных, получавших лечение регулярным гемодиализом (ГД) – 5D стадией. Между уровнем СКФ и сывороточной концентрацией белка Klotho установлена сильная обратная корреляция ($r = -0,799$; $p < 0,01$). В группе больных ХБП 5D степень снижения Klotho зависела от продолжительности лечения ГД ($r = -0,629$; $p < 0,01$). Снижение концентрации в сыворотке крови больных Klotho при

прогрессировании ХБП происходило в обратной корреляционной зависимости от содержания в сыворотке крови фосфора ($r = -0,549$; $p < 0,01$) и иПТТ ($r = -0,785$; $p < 0,01$).

Выявлена также четкая корреляция между сывороточной концентрацией белка Klotho и протеинурией ($r = -0,502$; $p < 0,01$), СРБ ($r = -0,453$; $p < 0,01$), БЭН ($r = -0,581$; $p < 0,01$).

В группе больных ХБП с выявленной артериальной гипертензией (АД > 140/90 мм рт. ст.) ($n = 49$) степень повышения АД обратно коррелировала с сывороточной концентрацией Klotho ($r = -0,687$; $p < 0,01$). Наряду с этим у больных с АГ ($n = 49$) выявлена связь снижения уровня Klotho в сыворотке крови с увеличением ТЗСЛЖ ($r = -0,587$; $p < 0,01$). Также обнаружена сильная обратная корреляционная связь сывороточной концентрации Klotho с индексами периферического сосудистого сопротивления ($r = -0,537$; $p < 0,01$) – по данным УЗДГ. У этих же больных сниженная концентрация Klotho в сыворотке крови была ассоциирована с большей частотой выявления кальцификатов в сердце ($r = -0,584$; $p < 0,01$) – по данным Эхо-КГ. Эти корреляции были наиболее сильными в группе пациентов с АГ ($n = 27$), у которых не удалось достичь адекватной коррекции уровня АД. В то же время в группе больных, у которых удалось достичь и поддерживать целевой уровень АД, по сравнению с группой больных с некорректированной АГ, отмечены более высокие показатели Klotho ($r = +0,509$; $p < 0,01$) и менее выраженная степень ремоделирования миокарда, причем преимущественно среди тех больных, у кого для коррекции гипертонии использовались нефропротективные средства – иАПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

При сравнении концентрации белка Klotho в сыворотке крови больных анемией и без анемии более низкий уровень Klotho ($r = +0,602$; $p < 0,01$) отмечался среди больных анемией, чем среди больных с теми же стадиями ХБП, имеющими целевые значения гемоглобина. Разница между этими группами больных по величине сывороточной концентрации Klotho составила 80%. При анализе показателей обмена железа у пациентов с ХБП также выявлена сильная корреляция сывороточного уровня ферритина ($r = +0,532$; $p < 0,01$) и процента насыщения трансферрина железом ($r = +0,431$; $p < 0,01$) с сывороточной концентрацией белка Klotho.

У больных с АГ, леченных иАПФ, среди 24 пациентов ХБП на преддиализных стадиях с анемией, у 19 больных, получающих лечение эпоэтинами (рекормон) и железом (венофер), концентрация в сыворотке крови Klotho в среднем была выше, чем у 5 пациентов с анемией, не получающих лечение рекормон + венофер ($r = 0,540$; $p < 0,05$).

Заключение. На основании совокупности полученных данных можно допустить возможность практического использования Klotho в качестве раннего диагностического маркера хронического почечного повреждения, оценки прогноза, а также для совершенствования кардио-нефропротективной стратегии.

Структурно-функциональные изменения экстракраниальных артерий и показателей красной крови у больных хроническим гломерулонефритом

Муркамилов И.Т.¹, Калиев Р.¹, Турусбекова А.К.²

¹ Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

² Национальный Центр кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова, Бишкек, Кыргызстан

Актуальность. Общепризнанно, что хронический гломерулонефрит (ХГН) обуславливает существенное увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний. Долговременная перегрузка объемом у больных ХГН может ускорить развитие преждевременного атеросклероза.

Цель. Изучить состояние экстракраниальных артерий каротидного бассейна и влияние индексов красной крови на атеросклеротическое изменение сосудистой стенки у больных ХГН на додиализной стадии заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 130 больных (60 мужчин, 70 женщин) с ХГН на додиализной стадии заболевания от 18 до 56 лет. Средний возраст составил 38 ± 12 лет. Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование с определением артериального давления (АД), индекса массы тела, эритроцитарного индекса [среднего содержания гемоглобина в эритроцитах (МСН), диаметра и объема эритроцитов (МСV) и концентрации гемоглобина в эритроцитах (МСНС), числа ретикулоцитов, гематокрита (Ht)], липидного спектра, электролитов и креатинина сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Наличие атеросклероза выявлялось ультразвуковым исследованием брахиоцефального ствола, подключичных и сонных артерий (СА) с определением толщины комплекса интимы-медия (ТИМ) на ультразвуковой системе «Sequoia 512».

Результаты. Среднее значение показателей у обследованных пациентов: уровень систолического АД – 142 ± 26 мм рт. ст., диастолического АД – 91 ± 16 мм рт. ст., СКФ – 85 (59–117) мл/мин, протеинурии – 1,640 (365–5208) мг, креатинина – 107 (82–150) мкмоль/л, общего холестерина – $6,4 \pm 3,3$ ммоль/л, ХС липо-

протеинов низкой плотности – $4,3 \pm 2,9$ ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности – $1 \pm 0,4$ ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – $2,7 \pm 1,3$ ммоль/л, кальция сыворотки крови – $1,6 \pm 0,6$ ммоль/л. Наличие атеросклеротических изменений обнаружено у 43 (33%) пациентов. При изучении по отдельным сосудистым бассейнам поражение брахиоцефального ствола с признаками стеноза было выявлено у 21 (16,1%) больных, подключичной артерии – у 5 (3,8%), правой общей СА – у 31 (23,8%), правой внутренней СА – у 8 (6,1%), левой внутренней СА – у 4 (3%) пациентов. Степень стеноза атеросклеротического поражения была более выраженной в бассейне правой общей СА по сравнению с левой СА ($35,3 \pm 11,2\%$ против $21,4 \pm 5\%$, $p < 0,01$). При проведении корреляционного анализа выявлена статистически значимая взаимосвязь между ТИМ и возрастом пациентов ($r = 0,64$; $p < 0,001$) и уровнями систолического ($r = 0,43$; $p < 0,001$) и диастолического АД ($r = 0,37$; $p < 0,005$), концентрацией Hb ($r = 0,27$; $p < 0,01$), Ht ($r = 0,23$; $p < 0,01$), МСН ($r = 0,39$; $p < 0,01$), МСНС ($r = 0,28$; $p < 0,01$), диаметром эритроцитов ($r = 0,21$; $p < 0,01$), ТГ ($r = 0,33$; $p < 0,01$) и количеством креатинина в сыворотке крови ($r = 0,19$; $p < 0,05$). Корреляционная связь также сохранялась между данными показателями и наличием атеросклеротического поражения СА.

Выводы. У пациентов ХГН в преддиализной стадии помимо общепринятых факторов риска (возраст, уровень АД, триглицериды) ранние субклинические нарушения функции почек являются независимым фактором риска развития атеросклеротического изменения экстракраниального отдела артерий каротидного бассейна. Выявлена прямая корреляционная зависимость между показателями красной крови и ТИМ.

Встречаемость хронической болезни почек у пациентов с системной склеродермией и системной красной волчанкой

Патрикеева Д.А., Оксеньчук А.Н., Карпова О.Г., Ребров А.П.

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Введение. Системная красная волчанка (СКВ) и системная склеродермия (ССД) представляют собой заболевания, характеризующиеся повышением кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. Хроническая болезнь почек (ХБП) является независимым фактором очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции. Данных о существовании связи между ХБП и развитием сердечно-сосудистых осложнений в когорте пациентов ССД и СКВ в литературе недостаточно.

Цель исследования – изучение частоты встречаемости ХБП у пациентов с ССД и СКВ.

Материалы и методы. В исследование включены 100 пациентов с достоверным диагнозом ССД, женщины составили 93% больных. Средний возраст пациентов – 51 [41; 56] год, продолжительность заболевания – 10 [4,5; 18,5] лет. У 83 пациентов выявлена лимитированная форма заболевания, а у 17% – диффузная форма. Активность ССД оценивали с помощью индекса Valentini (European Scleroderma Study Group, 2001). I степень активности выявлена у 59% пациентов, II степень – у 33%, III степень – у 8% больных.

В исследовании включены 118 больных с СКВ. Среди больных СКВ преобладали женщины – 115 (97,4%). Возраст дебюта заболевания составил 31 [23; 45] год, длительность заболевания – в среднем 5 лет. Активность СКВ оценивалась с помощью индекса SLEDAI 2K, средний балл составил 18 [18; 24]. У большинства пациентов диагностировано хроническое течение – 81 (68,8%) больной, подострое – 18 (15,3%), острое – 16 (13,5%) больных.

Результаты. У 88 (88%) пациентов ССД установлено наличие ХБП (K/DOQI, 2007): 1-я стадия – 17 больных

(19,3%), 2-я стадия – 51 (58%), 3-я стадия – 19 (21,6%), 4-я стадия – 1 (1,1%). Структура ХБП у пациентов с ССД представлена следующим образом. Наличие почечной патологии (хронический пиелонефрит, аномалия развития почек, кисты почек и др.) установлено у 35 (35%) пациентов из 100; изолированная артериальная гипертензия (АГ) со снижением СКФ, удельного веса, протеинурией – у 41 (41%) пациента; сочетание АГ и сахарного диабета (СД) – у 5 (5%) больных; мочевого синдром и снижение удельной плотности мочи – у 2 (2%) пациентов без заболеваний почек и с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м², а снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² без указания на заболевания почек и сопутствующую сердечно-сосудистую патологию – у 5 (5%) больных.

У пациентов с СКВ наличие ХБП установлено у 98 (83%) из 118 больных: 1-я стадия ХБП выявлена у 11 (11,22%) пациентов, 2-я стадия – у 59 (60,2%), 3-я стадия – у 24 (24,5%), 4-я стадия – у 2 (2,04%), 5-я стадия – у 2 (2,04%) пациентов. Структура ХБП у пациентов с СКВ представлена следующим образом: у 61 (51,7%) пациента диагностирован люпус-нефрит; у 19 (16,1%) выявлены заболевания почек и мочевыводящих путей; у 7 (5,9%) больных – изолированная АГ со снижением СКФ, удельного веса, протеинурией; у 2 (1,7%) пациентов – сочетание АГ и СД, у 1 (0,8%) больного выявлен СД, у 8 (6,8%) пациентов установлено снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² без указания на заболевания почек и сопутствующую сердечно-сосудистую патологию.

Выводы. В исследовании установлено, что ХБП встречается у 88% пациентов с ССД и у 83% больных с СКВ и может оказывать влияние на прогноз больных за счет увеличения риска кардиоваскулярных катастроф.

Морфологическая структура поражения почек при сахарном диабете 2-го типа

Томилина Н.А., Жилинская Т.Р., Столяревич Е.С., Зайденов В.А., Федорова Н.Д.

ГБУЗ «ГКБ № 52» Департамента здравоохранения Москвы

Кафедра нефрологии ГБОУ «МГМСУ им. И.А. Евдокимова»

ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова», Москва, Россия

Введение. В литературе последних лет обсуждается вопрос о морфологических особенностях изменений почек при сахарном диабете 2-го типа. При этом обращается внимание на гетерогенность морфологических изменений, и в частности нередкое (примерно в 1/3 случаев) выявление при этом заболевании морфологической картины ХБП недиабетической природы. Последнее, правда, может быть объяснено тем, что диабетическая нефропатия не является рутинным показанием к пункционной биопсии почек и при сахарном диабете выполняется либо с научной целью, либо при подозрении на другое заболевание почек.

Цель работы – оценить нозологическую структуру поражений почек у больных с сахарным диабетом 2-го типа.

Материал и методы. Ретроспективно проанализирован материал 44 биопсий, выполненных в разных ЛПУ г. Москвы (ГКБ им С.П. Боткина, ГКБ № 52, МОНИКИ им. Владимирского) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. с подозрением на недиабетическое поражение почек. Возраст больных (мужчин – 23, женщин – 21) находился в диапазоне от 35 до 75 лет и в среднем составил 59,7 ± 9,2 г. Медиана длительности сахарного диабета 2-го типа 90 (48; 219) мес.

Основные демографические и клинико-лабораторные данные

Группа	Возраст	Длительность диабета (мес.)	АД среднее	Протеинурия	Креатинин	Общий белок	Альбумин	Холестерин
1	61,0 57,3; 65,0	72,0 24,0; 156,0	20,0000 18,3; 30,0	3,90 2,0; 8,0	164,0 115,3; 385,0	58,0 49,5; 66,3	25,90 20,8; 34,0	6,60 5,0; 8,5
2	60,0 56,0; 65,0	120,0 93,0; 270,0	20,0000 16,7; 21,7	2,50 1,3; 6,4	147,0 90,0; 352,0	63,8 52,8; 66,0	28,55 23,4; 37,3	6,55 3,6; 8,3
3	61,0 60,7; 68,0	60,0 48,0; 240,0	21,6667 19,2; 28,3	3,50 2,2; 6,9	156,0 118,7; 391,3	52,9 43,8; 66,0	21,40 16,4; 25,2	6,40 4,6; 10,7
Всего	61,0 7,3; 65,0	90,0 48,0; 219,0	20,0000 18,3; 30,0	3,90 2,0; 8,0	164,0 115,3; 385,0	58,0 49,5; 66,3	25,90 20,8; 34,0	6,60 5,0; 8,5

Показанием для биопсии была клинико-лабораторная симптоматика, позволявшая предполагать развитие на фоне сахарного диабета заболевания почек недиабетической природы. У всех больных была протеинурия более 1,0 г/сут с медианой 3,9 (2,0; 8,0) г/сут, у 18 из них (40%) имел место развернутый нефротический синдром с выраженной гиподиспротеинемией и уровнем альбумина менее 25 г/л. Помимо этого, у 26 человек (59%) имела место почечная недостаточность с медианой 164,0 (115,3; 385,1) мкмоль/л. У 23 чел. (52%) отмечалась гематурия, и причем у 9 человек она была выраженной (более 25 эр. в п/зр.). Помимо мочевого синдрома оценивали также уровень АД (по среднему АД, которое определялось как диастолическое + 1/3 пульсового), а также функцию почек (по креатинину сыворотки крови), уровни общего белка, альбумина и холестерина крови.

Морфологические изменения в почках оценивались по данным световой микроскопии и иммунофлюоресценции со стандартной панелью антител.

Статистический анализ выполнялся при помощи пакета программ SPSS. Для параметров с неправильным распределением рассчитывались медиана, 25-й и 75-й перцентили. При оценке значимости различий использовался метод Манна-Уитни.

Результаты. По данным морфологической картины почечных биоптатов выявились три группы больных: 1-я группа (23 чел., 52%), в которой изменения в почках полностью соответствовали картине диабетической нефропатии; 2-я группа (11 больных, 25%), в которой признаки диабетической нефропатии сочетались с морфологической картиной заболеваний почек другой природы. В 3-й группе (10 больных, 23%)

признаки диабетической нефропатии отсутствовали и выявлялись другие заболевания почек.

Среди недиабетической патологии наиболее часто встречались ФСГС (5 чел.) и IgA-нефропатия (4 чел.). Мембранозная нефропатия выявлена у 3 больных, и так же часто (3 больных) наблюдалась болезнь минимальных изменений. Реже выявлялась другая патология: экстракапиллярный гломерулонефрит (2 чел.), криоглобулинемический нефрит (2 чел.), тубоинтерстициальный нефрит (1 чел.), острый канальцевый некроз (1 чел.). Основные демографические и клинико-лабораторные данные приведены в таблице.

Между характером поражения почек и длительностью сахарного диабета статистически значимые различия не выявились. В частности, отсутствовала связь между длительностью диабета и выявлением признаков нефропатии (1-я и 2-я группы против 3-й). Микрогематурия при изолированной диабетической нефропатии наблюдалась несколько реже (13%), чем в других группах, в которых выявлялась недиабетическая патология, однако различия не достигали статистической значимости. По другим изученным показателям значимых различий также выявить не удалось.

Выводы. При сахарном диабете 2-го типа выраженный мочевого синдром, и в частности высокая протеинурия, не позволяет однозначно утверждать диагноз диабетической нефропатии. Примечательно в половине случаев последняя может отсутствовать либо сочетаться с другими, недиабетическими ХБП. Эти данные позволяют рассматривать пункционную биопсию почек как важный метод диагностики заболевания почек у этой категории больных.

Оценка функционального почечного резерва у пациентов с подагрой и артериальной гипертензией

Уразаева Л.И., Максудова А.Н.
ГБОУ ВПО «КГМУ» МЗ РФ, Казань, Россия

Поражение почек как наиболее частое висцеральное проявление подагры известно давно, но до сих пор нет четкого представления о механизмах, происходящих в почках у пациентов с подагрой.

Для больных подагрой характерно ее сочетание с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, осо-

бенно артериальной гипертензией, и метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2-го типа. Снижение или отсутствие функционального почечного резерва (ФПР), по мнению большинства исследователей, является клиническим маркером гиперфильтрации. Такое состояние часто об-

наруживается при хронической почечной недостаточности, артериальной гипертензии, сахарном диабете, у лиц с единственной почкой. В то же время данных о ренальном функциональном резерве при подагре очень мало. В связи с этим нами была произведена оценка функции почек у пациентов с подагрой и в сочетании с артериальной гипертензией.

Цель исследования: оценить ФПР у больных с подагрой и сопутствующей артериальной гипертензией и без нее.

Материалы и методы. Обследовано 13 пациентов с подагрой без признаков хронической болезни почек (ХБП).

Оценка СКФ производилась по формуле MDRD, функционального почечного резерва – в острой пробе с допамином, при этом исследовался уровень креатинина крови, креатинина мочи до и после проведения пробы, объем мочи в течение часа до и после проведения пробы.

Критерии исключения: в исследования не включали пациентов с острыми инфекционными, воспалительными заболеваниями, остро возникшей сердечно-со-

судистой патологией, с признаками ХБП, 2–4-й стадиями ХСН.

Результаты. Сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) была выявлена у 10 пациентов, у 2 она отсутствовала, у 1 пациента анамнез по АГ не уточнен. АГ первой стадии выявлена у 2 пациентов, второй – у 6, третьей стадии – у 2. АГ первой степени у 2 пациентов, второй степени у 2, третьей степени у 6 пациентов.

Метаболический синдром выявлен у 5 пациентов, дислипидемия – у 5 больных.

Сохранный ФПР был у 7 пациентов, у 6 он был истощен. Сохранный ФПР наблюдался среди пациентов без АГ или с 1–2-й стадиями с нормальным уровнем липидов крови и без метаболического синдрома. У всех пациентов с АГ 3-й стадии и АГ 2-й стадии в сочетании с метаболическим синдромом ФПР был истощен. Степень АГ, по нашим данным, не оказывала влияния на уровень ФПР.

Выводы. У больных с подагрой без признаков ХБП выявлен различный уровень ФПР. Наиболее значимое влияние, вероятно, оказывает артериальная гипертензия, и особенно в сочетании с метаболическим синдромом.

Изменение свободно-радикального окисления липидов при подагре с наличием или отсутствием хронической болезни почек

Халфина Т.Н., Максудова А.Н.

ГБОУ «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия

В настоящее время окислительный стресс рассматривается, как составляющая патогенеза и прогрессирования различных заболеваний. Мочевая кислота, являясь про- и антиоксидантом, непосредственно участвует в процессах свободно-радикального окисления (СРО) липидов, что, несомненно, наблюдается и у пациентов с подагрой, у которых присутствует хроническое воспаление и состояние гиперурикемии. В то же время имеются данные об активации окислительного стресса при хронической болезни почек (ХБП), которая, в свою очередь, развивается у пациентов с подагрой. Учитывая сочетание различных факторов, способствующих активации перекисного окисления липидов при подагре, является актуальным изучение состояния окислительного стресса у пациентов с подагрой.

Цель исследования: Изучение продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности при подагре в зависимости от наличия либо отсутствия признаков ХБП.

Материалы и методы. Было проведено обследование 19 здоровых добровольцев и 81 пациента с подагрой, из них 59 пациентов не имели признаков ХБП и у 22 пациентов выявлена ХБП 2–3-й стадии. Критерий включения: достоверный диагноз «подагра» по классификации ACR. Критерии исключения: наличие ХБП 4-й стадии и выше, наличие тяжелой хронической патологии, наличие острого заболевания. Всем пациентам и группе контроля проводилось клиническое обследование. Лабораторное обследование включало: общеклиническое обследование, исследование мочевой кислоты, креатинина. Исследовали продукты перекисного окисления липидов: гидроперекиси липидов (ГП), малоновый ди-

альдегид (МДА), общую антиоксидантную активность плазмы (ОАА), ферменты антиоксидантной системы: супероксиддисмутазу (СОД), церулоплазмин (ЦП).

Результаты. У пациентов с подагрой как с ХБП, так и без нее была выявлена гиперурикемия, более выраженная у пациентов с наличием ХБП. Анализ показателей окислительного стресса у пациентов с подагрой без ХБП показал достоверное увеличение: уровня ГП, $p < 0,05$, при этом уровень МДА как конечного продукта СРО достоверно не отличался по сравнению контрольной группой. Кроме того, выявлены снижение ОАА плазмы, $p < 0,05$, и увеличение уровня СОД, $p < 0,01$, уровень ЦП не имел достоверных различий (табл.).

Таблица

Продукты перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у пациентов и группы контроля

Показатели	Подагра без ХБП	Подагра с ХБП	Контроль	H-test, P
ГП, отн. ед./мл	9,4 [7,7; 14,4]	10 [8,5; 11,7]	7,3 [5,7; 9,1]	0,004
МДА, мкмоль/л	4,3 [2,2; 5,6]	3,6 [2,6; 6,2]	3,8 [2,6; 6,2]	0,4
ОАА, %	73,1 [54,2; 80,2]	69,4 [53,8; 77,4]	80,7 [69,7; 83,3]	0,01
СОД, мкмоль/л	0,9 [0,7; 1,2]	0,83 [0,75; 1,2]	0,65 [0,35; 0,82]	0,009
ЦП, мг%	61,4 [58,9; 70]	67,3 [63,2; 74,2]	63,2 [57,5; 67,4]	0,03

У пациентов с подагрой и ХБП анализ показателей окислительного стресса показал достоверное увеличение содержания ГП липидов в сыворотке, $p < 0,01$, уровень МДА достоверно не отличался при сравнении со здоровой группой, выявлено снижение ОАА, $p < 0,01$, увеличение уровня СОД, $p < 0,01$, и ЦП, $p < 0,05$. Достоверных различий между группами пациентов не найдено. В ходе корреляционного анализа взаимосвязей

между показателями СРО и антиоксидантной защиты с наличием ХБП или уровнем мочевой кислоты в крови у пациентов с подагрой не выявлено.

Выводы. У пациентов с подагрой отмечается увеличение первичных продуктов СРО при сохранной функции антиоксидантной системы, в то же время четкой связи данных изменений с наличием хронической болезни почек не выявлено.

Формирование устойчивости к антибиотикам у больных хроническим пиелонефритом в результате опосредованного плазмидами трансфера генов резистентности

Чуб О.И., Бильченко А.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

Инфекции мочевой системы являются наиболее распространенной группой инфекционных заболеваний, преимущественно за счет хронического пиелонефрита, на долю которого в структуре указанной группы болезней приходится более 90% случаев. В Украине хронический пиелонефрит занимает второе место среди всех причин, приводящих к развитию хронической почечной недостаточности. Эффективность лечения хронического пиелонефрита лимитируется формированием устойчивости к антибактериальным препаратам, которая в настоящее время все чаще обусловлена продукцией уропатогенами β -лактамаз расширенного спектра действия (ВЛРС). Перечисленные механизмы резистентности, как правило, опосредованы плазмидами, и именно плазмид-индуцированная резистентность является одной из главных причин снижения эффективности антибактериальной терапии.

Цель работы: изучить выявляемость плазмидопосредованных ВЛРС у больных хроническим пиелонефритом.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 53 больных хроническим пиелонефритом. Среди обследованных было 47 (88,7%) женщин и 6 (11,3%) мужчин. Возраст обследованных колебался от 18 до 86 лет, в среднем составил $(44,13 \pm 19,46)$ лет.

Для лечения хронического пиелонефрита больным проводилась парентеральная антибиотико-терапия: 22 (41,5%) больных получали левофлоксацин в дозе 500 мг в сутки, 18 (34%) – цефтриаксон в дозе 2,0 грамма в сутки, и 13 (24,5%) больных получили комбинированную терапию указанными препаратами вследствие отсутствия эффекта от монотерапии.

Кроме стандартных методов обследования, всем больным проводилось определение индуцированных

плазмидами ВЛРС методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Выявлено 13 генов резистентности, кодирующих выработку ВЛРС у 11 (20,8%) больных: 9 (63,6%) генов blaTEM, 2 (18,1%) гена blaSHV, 2 (18,1%) гена blaCTX-M, причем ген blaCTX-M определился в комбинации с геном blaTEM. У пациентов, не имеющих опосредованных плазмидами ВЛРС, эффективность проводимой моноантибиотикотерапии была высокой (88%), а больные, у которых выявились гены устойчивости, в 73% случаев нуждались в продлении лечения и комбинированном назначении антибиотиков. Основными факторами риска колонизации мультирезистентными штаммами мочевой системы были возраст старше 65 лет, нарушение функции почек, длительность болезни свыше 10 лет.

Выводы. Нарастающая резистентность уропатогенных штаммов к наиболее рекомендованным антибактериальным препаратам взаимосвязана с продукцией плазмидопосредованных β -лактамаз расширенного спектра действия типов TEM, SHV и CTX-M. Выявляемость вышеуказанных генов устойчивости у больных хроническим пиелонефритом составляет 21%. Снижение эффективности антибактериальной терапии может привести к частым рецидивам заболевания, необходимости применения более новых классов антибиотиков, и в конечном итоге к развитию и прогрессированию хронической почечной недостаточности. Соответственно, определение штаммов, продуцирующих указанные ферменты, является необходимым для эпидемиологического изучения и инфекционного контроля в больницах, потому что плазмиды очень быстро распространяют гены резистентности среди различных микроорганизмов.

Иммунологические показатели прогнозирования тяжести течения IgA-нефропатии

Юркевич М.Ю., Комиссаров К.С., Иванчик Г.И., Пилотович В.С., Зафранская М.М.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

IgA-нефропатия (IgAN) является основной причиной первичного поражения почек в Республике Беларусь (0,55–1,96 случаев на 100 тыс. населения). Прогноз и результативность лечения IgAN во многом зависят от максимально раннего выявления неблагоприятного течения данной патологии и своевременного проведения адекватной терапии.

Цель работы заключалась в комплексном анализе клинических, биохимических, морфологических и иммунологических показателей с определением достоверных, доступных и легко воспроизводимых критериев оценки тяжести течения IgAN.

Методы. В исследование включено 47 пациентов с идиопатической IgA-нефропатией (28 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 16 до 60 лет (средний возраст – 32 ± 11 лет). Клинико-лабораторное обследование пациентов с IgAN включало общий клинический анализ крови и мочи, биохимическое исследование с определением количества общего белка, холестерина, уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты, оценку скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (проба Реберга–Тареева), определение антинейтрофильных цитоплазматических и антинуклеарных антител. Иммунологический скрининг включал количественную характеристику субпопуляций лимфоцитов периферической крови методом проточной цитометрии, определение концентраций сывороточных иммуноглобулинов (иммуноферментный анализ) и циркулирующих иммунных комплексов (метод селективной преципитации в 3,75% полиэтиленгликоле).

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных пакетов прикладных программ Statistica 6.0 («StatSoft Inc.», США) и SPSS Statistics 17.0 («SPSS: An IBM Company», США).

Результаты. Мезангиальная гиперклеточность выявлялась в биопсийном материале почечной ткани 27 (57%) пациентов с IgAN, фокально-сегментарный гломерулосклероз – у 33 (70%). Реже отмечались изменения тубулярного (44%) и сосудистого (33%) аппаратов. Наличие полулуний в почечных клубочках обнаруживалось у 21 (44%) пациентов.

Клинико-лабораторные проявления варьировали от бессимптомных изменений с незначительной микрогематурией до развития нефротического синдрома и рецидивирующей макрогематурии.

У пациентов с IgAN по сравнению со здоровыми донорами установлено достоверное снижение цирку-

лирующих CD3⁺ T-клеток с $\gamma\delta$ T-клеточным рецептором ($\gamma\delta$ T-лимфоциты) – 1,8% (1,1–2,7%) и 3,7% (1,8–0,4%) соответственно. В-клеточное звено иммунного ответа характеризовалось снижением количества CD19⁺ В-лимфоцитов наряду с увеличением концентрации циркулирующих иммунных комплексов ($p < 0,05$). Количество CD19⁺ В-лимфоцитов, экспрессирующих мембранносвязанный IgA1, у пациентов составляло 20,1% (9,8–40,8%), у доноров – 9,9% (5,9–14,1%); $p < 0,05$. Повышение сывороточного IgA наблюдалось только у 19 (40%) пациентов, тогда как наличие IgA в биопсийном материале почечной ткани являлось основным диагностическим критерием IgAN.

Учитывая широкую вариабельность клинико-лабораторных, морфологических и иммунологических проявлений IgAN, для выявления прогностических критериев течения данной патологии использовались методы логистической регрессии. Установлено, что увеличение количества в периферической крови «двойных» позитивных CD3⁺4⁺8⁺ T-клеток (отношение шансов (ОШ) – 2,1), снижение $\gamma\delta$ T-лимфоцитов (ОШ – 0,58) и низкие значения СКФ (ОШ – 0,9) способствуют повышению вероятности неблагоприятного течения IgAN. На основании сочетания данных трех факторов создана математическая регрессионная модель:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}),$$

$$\text{где } z = 2,367 \cdot X_1 - 2,115 \cdot X_2 - 0,093 \cdot X_3 + 9,778;$$

где X_1 – количество в периферической крови пациентов «двойных позитивных» T-лимфоцитов (%); X_2 – количество $\gamma\delta$ T-клеток (%); X_3 – СКФ (мл/мин); e – основание натурального логарифма, равно 2,71828. В случае получения вероятности $p > 0,5$ пациента относят к группе неблагоприятного течения идиопатической IgAN, при $p \leq 0,5$ – к группе с благоприятным течением.

Выводы. Таким образом, использование метода, основанного на расчете скорости клубочковой фильтрации (мл/мин) по уровню клиренса эндогенного креатинина в сочетании с определением количества циркулирующих «двойных позитивных» CD3⁺4⁺8⁺ T-лимфоцитов и $\gamma\delta$ T-клеток (%), позволяет с высокой степенью достоверности (88%) выявить неблагоприятное течение идиопатической IgAN с целью своевременного назначения патогенетической терапии и предотвращения развития осложнений.