

in dog's urinary bladder // Invest. Urol. – 1974. – Vol. 12. – P.210-212.

22. Fry C.H., Wu C. The cellular basis of bladder instability // Br. J. Urol. – 1998. – Vol. 81. – P.1-8.

23. Ghoniem G.M., Regnier C.H., Biancani P., et al. Effect of vesical outlet obstruction on detrusor contractility and passive properties in rabbits // J. Urol. – 1986. – Vol. 135. – P.1284-1289.

24. Gilpin S.A., Gosling J.A., Barnard R.J. Morphological and morphometric studies of the human obstructed, trabeculated urinary bladder // Br. J. Urol. – 1985. – Vol. 57. – P.525.

25. Hinman F. Obstruction back pressure or residual volume and laminar flow // J. Urol. – 1971. – Vol. 105. – P.702-708.

26. Holden D., Jones D.A., George N.J. Mechanism of upper tract dilatation in patients with thick walled bladders, chronic retention of urine and associated hydronephrosis // J. Urol. (Balt.). – 1988. – Vol. 139. Pt.2. – P.201A.

27. Jones D.A., Lupton E.W., George N.J.R. Effect of bladder filling on upper tract urodynamics in man // British Journal of Urology. – 1990. – Vol. 65. – P.492-496.

28. Khanna O. Disorders of micturition: neuropharmacologic basis and results of drug therapy // Urology. – 1976. – Vol. 8. №4. – P.316-323.

29. Klahr S., Bueskert J., Morrison A. Urinary tract obstruction // The Kidney – 3th Ed. / Eds B.M. Brenner, F.C. Rector. – Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1986.

30. Klahr S., Morissey J. The role of growth factors, cytokines and vasoactive compounds in obstructive nephropathy // Semin. Nephrol. – 1998. – Vol. 18. №6. – P.622-632.

31. Kojima M., Inui E., Ochiai A., et al. Ultrasonic estimation of bladder weight as a measure of bladder hypertrophy in men with infravesical obstruction // Urology. – 1996. – Vol. 47. – P.942-947.

32. Levin R.M., Haugaard N., O'Connor L., et al. Obstructive response of human bladder to BPH vs. rabbit bladder response to partial outlet obstruction: a direct comparison // Neurourol Urodyn. – 2000. – Vol. 19. – P.609-629.

33. Lin A.T., Chen M.T., Yang C.H., Chang L.S. Blood flow of the urinary bladder: Effects of outlet obstruction and correlation with bioenergetic metabolism // Neurourol Urodyn. – 1995. – Vol. 14. – P.285-292.

34. Mattiasson A., Uvelius B. Changes in contractile properties in hypertrophic rat urinary bladder // J. Urol. – 1982. – Vol. 128. – P.1340-1342.

35. Mirone V., Imbimbo C., Sessa G., et al. Correlation between detrusor collagen content and urinary symptoms in patients with prostatic obstruction // J. Urol. (Baltimore). – 2004. – Vol. 172. – P.1386-1389.

36. Mustonen S., Ala-Houhala I., Tammela T. Proteinuria and renal function during and after acute urinary retention // The Journal of Urology. – 1999. – Vol. 161. №6. – P.1781-1784.

37. Naya Y. A possible use of color Doppler flow imaging in predicting the cause of bladder hypertrophy // Tohoku J. Exp. Med. – 1997. – Vol. 182. №2. – P.139-150.

38. Nemeth C.J., Khan R.M., Kirchner P., Adams R. Changes in canine bladder perfusion with distention // Invest. Urol. – 1977. – Vol. 15. – P.149-150.

39. Oelke M., Hofner K., Jonas U., et al. Diagnostic accuracy of noninvasive tests to evaluate bladder outlet obstruction in men: detrusor wall thickness, uroflowmetry, postvoid residual urine, and prostate volume // Eur. Urol. – 2007. – Vol. 52. №3. – P.827-834.

40. Palmieri P.A. Obstructive nephropathy: pathophysiology, diagnosis, and collaborative management // Nephrology Nursing Journal. – 2002. – Vol. 29. №1. – P.15-22.

41. Policastro M.A. Urinary obstruction / www: emedicine. com/emerg/topic624. htm.

42. Roelofs M., Wein A.J., Monson F.C., et al. Contractility and phenotype transitions in serosal thickening of obstructed rabbit bladder // J. Appl. Physiol. – 1995. – Vol. 78. – P.1432-1441.

43. Roshani H., Dabhoivala N.F., Verbeek F.J., Lamers W.H. Functional anatomy of the human ureterovesical junction // Anat. Rec. – 1996. – Vol. 245. – P.645-651.

44. Rule A.D., Jacobsen D.J., Roberts R.O., et al. The association between benign prostatic hyperplasia and chronic kidney disease in community-dwelling men // Kidney Int. – 2005. – Vol. 67. №6. – P.2376-2382.

45. Styles R.A., Ramaden P.D., Neal P.E. Chronic retention of urine. The relationship between upper tract dilatation and bladder pressure // Brit. J. Urol. – 1986. – Vol. 58. №6. – P.697-701.

46. Steers W.D. Physiology of the urinary bladder // In Campbell's Urology – 7th ed. / Eds. P.S. Walsh, A.B. Retik, et al. – W.B. Saunders, Philadelphia, 1998.

47. Tanagho E.A., Smith D.R., Guthrie T.H. Pathophysiology of functional ureteral obstruction // J. Urol. – 1970. – Vol. 104. – P.73-88.

48. Thomson A.S., Dabhoivala N.F., Verbeek F.J., Lamers W.H. The functional anatomy of the ureterovesical junction // Br. J. Urol. – 1994. – Vol.73. – P.284-291.

49. Ueda T. Clinical study of prostatic hypertrophy patients with impaired renal functions. Operative indication and postoperative course // Nishinon J. Urol. – 1984. – Vol. 46. №4. – P.785-788.

50. Vereecken R.L. The physiology and pathophysiology of the ureter // Eur. Urol. – 1976. – Vol. 2. №1. – P.4-7.

Информация об авторах: Белый Лев Евгеньевич – профессор кафедры, д.м.н., e-mail: lbely@yandex.ru;
Соловьев Дмитрий Аркадьевич – врач-уролог, к.м.н., e-mail: solda81@mail.ru;
Болучевский Дмитрий Николаевич – аспирант, e-mail: dimmed87@post.ru

© МУРКАМИЛОВ И.Т. – 2011

УДК 616.12-008.46: 612.127-005.4: 616.132.2-008.64: 616.155.194: 616.61-002.2

АНЕМИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ ПОЧЕК

Ильхом Торобекович Муркамилов

(Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан, ректор – член-корр. НАН КР, д.м.н., проф. А.З. Зурдинов, кафедра терапии общей практики с курсом семейной медицины, зав. – д.м.н., проф. Р.Р. Калиев)

Резюме. Анемия как следствие сниженного синтеза эритропоэтина интерстицием почек является достаточно ранним осложнением у больных с хроническими болезнями почек (ХБП). В последние годы все большее внимание уделяется изучению роли анемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с ранней стадии ХБП. У значительного числа больных к началу заместительной почечной терапии анемия весьма выражена. Коррекция анемии может способствовать уменьшению темпов прогрессирования ХБП, в то время как некорректируемая анемия способствует более быстрому прогрессированию осложнений ХБП, повышая риск гибели больных от сердечно-сосудистых катастроф.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, анемия, сердечно-сосудистые осложнения.

ANEMIA AS A RISK FACTOR OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

I.T. Murkamilov

(Kirgiz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan)

Summary. Anemia as a consequence of decreased production of erythropoietin by kidney, is an early complication of chronic kidney disease (CKD). In the last few years a lot of investigations paid attention to the role of anemia in development of cardiovascular complications (CVC) in patients with early stages of CKD. At the moment of initial renal replacement therapy the anemia in many patients is quite severe. Anemia correction can help to retard the rate of progression of CKD. At the same moment uncorrected anemia increases the risk of progressive complications of CKD, increasing risk of patient deaths by development of cardiovascular catastrophe.

Key words: chronic kidney disease, anemia, cardiovascular complications.

Еще в 1895 г. Хьюго Вильгельм фон Цимссен писал: «Можно с определенностью сказать, что систематическое исследование гемоглобина наряду с другими диагностическими и прогностическими методами признано играть значительную роль для суждения о ходе болезненного процесса при хронических почечных страданиях» [10,14]. По современным представлениям, ренальная анемия является наиболее ранним и частым осложнением хронической почечной недостаточности (ХПН), развитие которой связывают с нефросклерозом и снижением выработки эритропоэтина. Общеизвестно, что при хронической болезни почек (ХБП) анемия развивается чаще, чем в популяции лиц, не страдающих ХБП. По результатам исследования NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey) только у 1% обследованных здоровых лиц со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) > 60 мл/мин была зарегистрирована анемия. В то же время в группе больных с ХБП СКФ > 50 мл/мин снижение уровня гемоглобина (Hb) менее 12 г/дл было отмечено у 25% участников исследования [57]. Анемия может наблюдаться при СКФ < 90 мл/мин/1,73 м² у мужчин и < 70 мл/мин/1,73 м² у женщин. При ХБП в стадии азотемии анемия у мужчин начинается несколько раньше, чем у женщин. По-видимому, это объясняется угнетающим влиянием андрогенов на эритропоэз [15]. Среди женщин выраженность ренальной анемии меньше, что может быть обусловлено более низким уровнем андрогенов, меньшей приверженностью к никотину и высокобелковой пище. Мужчины с терминальной ХПН в большей степени страдают от негативного влияния анемии на сердечно-сосудистую систему, потому что имеют более выраженное падение Hb. Но при стабильном снижении СКФ половые различия в становлении анемии уже стираются.

У больных сахарным диабетом (СД) 2 типа при нормальных значениях СКФ анемия регистрировалась в 24,5% случаях, а среди больных СД 1 типа частота анемии достигала 23,3% [1,12]. Еще одним фактором, ускоряющим развитие анемии у больных ХБП, является протеинурия [55]. При формировании стойкой нефротической протеинурии, анемия выявляется у каждого второго больного с ХБП. С другой стороны сохраняющаяся анемия приводит к усилению внутригломерулярной гипертензии, нарастанию степени протеинурии и ретенции натрия в организме. Так, по данным М.С. Thomas, у больных СД 2 типа с протеинурией и почечной недостаточностью наблюдалось снижение уровня Hb на 1-2 г/дл в год, чего не отмечалось у больных с СД 2 типа, не имеющими протеинурии, но при сохранной функции почек, у которых значение Hb оставалось стабильным в течение последующих пяти лет наблюдения. Им же было показано, что при диабетической нефропатии снижение значения Hb крови более чем на 2 г/дл в год отмечается у половины больных с протеинурией и только у 10% больных с сохранной азотовыделительной функцией почек [56]. В результате при раннем начале лечения анемии у больных со сниженной СКФ значительно замедлялся темп прогрессирования ХБП, что позволяло отсрочить начало заместительной почечной терапии, а также снизить степень протеинурии. С этой точки зрения можно объяснить, почему сочетание анемии и протеинурии ускоряет прогрессирование ХБП и ССО.

Доказано, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти прямо пропорционален

снижению уровня Hb [34]. Исследование ARIC подтвердило, что анемия может способствовать увеличению риска смерти у больных уже с III стадией ХБП, имеющих атеросклероз коронарных артерий сердца [2]. В стадии азотемии у больных с ХБП часто ангиографически подтверждается атеросклеротическое поражение субэпикардальных коронарных артерий. Малокровие у таких больных провоцирует ранимость атероматозных бляшек, ухудшая эндотелий-зависимую вазодилатацию. В другом ретроспективном исследовании также было обнаружено, что анемия является самостоятельным фактором риска госпитализации или смерти у больных ХБП как в додиализном периоде, так и у диализных больных [33], у которых при развитии анемии отмечено увеличение смертности на 33-45% [26].

Возникающая на фоне анемии хроническая гипоксия приводит к дилатации периферических сосудов, снижению сосудистого сопротивления и артериального давления (АД). Для поддержания стабильного уровня АД включаются такие механизмы, как вазоконстрикция периферических сосудов, увеличение частоты сокращений сердца и ударного объема на фоне повышения активности симпатической нервной системы [53]. Это в свою очередь запускает механизмы вазоконстрикции почечных сосудов. Таким образом, происходит замедление кровотока в почках и СКФ, с последующим развитием ишемии почек. Другим эффектом замедления кровотока в почках является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и выделение антидиуретического гормона, что способствует задержке жидкости в организме. Накопление чрезмерного количества жидкости ведет к повышению объема циркулирующей крови, а затем к дилатации левого желудочка (ЛЖ) как результат увеличения нагрузки. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) приводит к апоптозу и гибели кардиомиоцитов, что является причиной возникновения сердечной недостаточности (СН). Биологические активные субстанции, такие как ренин, ангиотензин и альдостерон, выделяемые в повышенных количествах, также оказывают прямое повреждающее действие на кардиомиоциты, усугубляя существующее поражение [41]. Кроме того, при СН наблюдается повышение уровня фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и ряда цитокинов (интерлейкин-1, интерлейкин-6). Предполагается, что кардиомиоциты синтезируют ФНО-α в ответ на анемию, что приводит к дальнейшему повреждению сердца. Повышенная продукция ФНО-α является одним из дополнительных механизмов развития ССО и может ухудшать течение анемии у больных ХБП [32].

Вероятно, именно тканевая гипоксия является общим знаменателем, привязывающим анемию к органоспецифической дисфункции. Более того, наличие анемии усиливает оксидативный стресс. Мишени, которого является нарушение структуры и функции сосудистого эндотелия, приводящего к изменению геометрии ЛЖ [30]. Избыток оксидантов способствует пролиферации гладкомышечных клеток и утолщению медиального слоя сосудистой стенки, нарушается состав внеклеточного матрикса и структура артериальной стенки в целом [36,31]. Так как эритроциты обладают высокой антиоксидантной активностью, полная коррекция анемии приводит к усилению репаративных возможностей организма и, вследствие этого, к снижению риска возникновения ССО у пациентов с ХБП.

Малокровие способствует активации митогенных и фиброгенных процессов, факторов ангиогенеза и

апоптоза. Являясь постоянным и значимым синдромом при ХБП, анемия влияет на течение нефропатии. Выдвигалось мнение, что при анемии ткани и функция почек нарушаются вследствие выработки цитокинов, таких как фактор HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1), значимого маркера почечной ишемии. HIF-1 делится на две субъединицы: альфа и бета. Первая сохраняет свою активность в условиях анемии [11,54], что имеет двойное физиологическое значение. Во-первых, альфа субъединица регулирует эритропоэз, во-вторых, влияет на состояние эндотелия и потенцирует действие ангиотензина II на сосудистое русло, ускоряя процессы атеросклеротического изменения и фиброобразования. При этом происходит стимуляция симпатической активности, снижается почечный кровоток и СКФ. Изменения канальцев и интерстиция почек обычно рассматриваются как вторичный феномен, вызванный анемией. Кроме того, развитию интерстициального фиброза при анемии способствует активация синтеза ангиотензина II в почках. Ангиотензин II повышает синтез фибронектина и коллагена I типа в фибробластах почечного интерстиция [17], усиливает апоптоз клеток канальцев и интерстиция при ХБП [8,48]. Порочный круг патофизиологических взаимосвязей заболевания почек, анемии и сердечно-сосудистой патологии был назван «кардиоренальный анемический синдром» [19,22,52].

Исследованиями последних лет показано, что анемия является самостоятельным предиктором высокого риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [5] в течение шести лет у лиц в возрасте 45-64 лет. В то время как у больных с терминальной ХПН анемия увеличивает риск уже в возрасте 20-30 лет и может служить причиной смерти от ССО [8,43].

Данные о взаимосвязи между заболеваниями сердца и почек были получены также в исследовании Foley R.N и соавт. [27], в котором были обследованы 433 больных с терминальной стадией ХПН. Было показано, что 31% этих больных страдали СН, стенокардией и коронарной болезнью сердца (КБС). В другой работе наличие СН служило важнейшей причиной ежегодных госпитализаций у 20% диализных больных. К тому же исследование 11041 больного, находящегося на хроническом гемодиализе, показало, что при уровне Hb 12 г/дл и выше снижается летальность [45]. В это же время среди больных с додиализными стадиями ХБП отмечено улучшение фракции выброса ЛЖ после повышения уровня Hb с 10,5 до 13,0 г/дл [46]. Есть доказательства, что анемия приводит к ложному снижению уровня гликозилированного Hb у больных с диабетической нефропатией, что затрудняет адекватную оценку углеводного обмена, а сохраняющаяся гипергликемия способствует прогрессированию нефропатии и ССО [21]. Более того, установлено, что анемия у больных с диабетической нефропатией независимо от тяжести самого диабета способствует прогрессированию ССО. Сохраняющаяся анемия также ускоряет развитие диабетической ретинопатии и нейропатии.

У больных, получающих лечение хроническим гемодиализом, риск сердечно-сосудистой смерти почти в 65 раз выше, чем в общей популяции. Так, в исследовании RENAAL [42] было показано, что у больных СД 2 типа выраженность анемии явилась фактором риска удвоения сывороточного креатинина, развития терминальной почечной недостаточности и смерти больных. В ретроспективном исследовании, проведенном в отделении диабетической нефропатии ГУ ЭНЦ РАМН, было установлено, что наличие анемии повышает риск развития ХПН у больных СД 1 типа в 3,3 раза ($p < 0,01$), у больных СД 2 типа – в 5,3 раза ($p < 0,001$) [12]. Результаты популяционного исследования, включившего более 12 000 человек с впервые выявленной СН (из них 26,7% – с СД), показали, что у больных с анемией распространенность ХПН, АГ и КБС была значимо выше, а выживаемость значимо ниже ($p < 0,0001$), чем в группе больных без анемии [25]. В недавно проведенном исследовании S.

Philipp и соавт. обнаружили, что у больных диабетической нефропатией уровень Hb в крови значимо снижался по мере увеличения тяжести хронической СН I по IV стадию (согласно классификации NYHA) [47]. По данным А.Н. Калягина [6,7], коррекция анемии у больных с СН ревматической этиологии приводит к уменьшению темпов прогрессирования заболевания ($p < 0,05$), а сохраняющаяся анемия может служить также причиной не только госпитализации, но и сохранения симптомов декомпенсации СН. Разработаны расчетные показатели концентрации Hb у больных ревматическими пороками сердца для прогнозирования течения СН [5].

Особенно велик вклад анемии в прогрессирование эксцентрической формы ГЛЖ, обнаруживаемой у 45-55% больных, поступающих на лечение программным гемодиализом. Критерием ГЛЖ служит превышение индекса массы миокарда ЛЖ более 130 г/м² у мужчин и более 110 г/м² у женщин. Рост мышечной массы ЛЖ, представляет одну из серьезных кардиологических проблем у больных с ХБП, что обусловлено его важной ролью как в развитии различных ССО, так и в определении выживаемости больных. Если в общей популяции его частота составляет 20% [31], то при ХБП он достигает 25-50% [38]. В снижении податливости гипертрофированной стенки ЛЖ важную роль играют миокардиальный фиброз, изменение релаксации кардиомиоцитов и дилатация [15,51]. Диастолическая дисфункция ЛЖ приводит к гемодинамической перегрузке левого предсердия, происходит его дилатация, изменяется эктопическая активность в виде суправентрикулярных нарушений ритма. Диастолическую дисфункцию ЛЖ выявляют у 30-40% больных еще в до азотемической стадии ХБП и у 53-68% – с ХБП в терминальной стадии [18]. Так, среди 158 больных, находящихся на лечении программным гемодиализом, двухлетняя выживаемость в отсутствие ГЛЖ составила 97%, в то время как при умеренной и выраженной гипертрофии была отчетливо ниже (85% и 53% соответственно) [39]. Прогрессирование ГЛЖ сопровождается развитием более глубоких негативных последствий, что обозначается как «перехлест» компенсации. При этом развиваются нарушения диастолической и систолической функций ЛЖ, а также коронарной гемодинамики и электрической активности сердца. Известно, что до 45% больных ХПН с Hb ниже 11,4 г/дл имеют ГЛЖ. По данным R.N. Foley и соавт. [28] ГЛЖ была выявлена у 74% больных к началу лечения уремии, что подтверждается данными A. Levin и соавт. [37], установивших, что при каждом снижении Hb на 10 г/дл риск развития ГЛЖ возрастает на 6%. С другой стороны, ГЛЖ регрессирует при коррекции анемии у больных с функционирующими почками [9,35]. J. Radermacher и соавт. [49] наблюдали уменьшение массы миокарда ЛЖ при коррекции анемии в группе из 18 больных с терминальной ХПН. В другом исследовании также было показано, что достижение целевого уровня Hb у больных с азотемией привело к регрессии ГЛЖ независимо от контроля АД [50]. ГЛЖ выявляется у 45-76% больных, получающих лечение гемодиализом, и у 52-82% больных, находящихся на лечении перитонеальным диализом. При этом встречаемость ГЛЖ возрастает с увеличением продолжительности диализной терапии. Среди больных, перенесших трансплантацию почки, частота ГЛЖ составляет 25-60%, КБС клинически и/или ангиографически выявляется в 11-15% случаев [24]. Длительно существующая ГЛЖ увеличивает риск развития острого инфаркта миокарда в 3-6 раз, острой левожелудочковой недостаточности и тяжелых нарушений ритма – в четыре раза [3,4]. Результаты исследований, у больных с ХБП, в том числе получающих гемодиализ, показали, что при повышении уровня Hb с $< 10,0$ до $> 10,0$ г/дл наблюдается регрессия ГЛЖ и улучшение показателей сердечной деятельности [20].

В исследовании R.N. Foley и соавт. специально оценивалось влияние анемии в сочетании ГЛЖ на сердечно-сосудистые исходы у 2423 больных с 3 стади-

ей ХБП. Было показано, что сама анемия не оказывает влияния на смертность больных от ССО, но вызывает у них прирост общей смертности в 1,51 раза. У больных с недиабетической нефропатией при уровне Hb ниже 100 г/дл риск смерти повышается в 1,43 раза. Уменьшение уровня Hb на 1 г/дл приводит к увеличению риска дилатации левого желудочка на 42%, СН – на 18% и летального исхода – на 14% [29].

В другом исследовании, в котором наблюдалось более 1000 больных с СН, было показано, что низкий уровень Hb является независимым фактором смертности [40]. N. Ofsthun с соавт. [44], J.W. Eschbach и соавт. [23]

при наблюдении 44550 больных показали, что относительный риск смертности у больных, имеющих уровень Hb 12,0-12,9 г/дл, был ниже (ОР 0,84) по сравнению с теми, чей уровень Hb был 11,0-11,9 г/дл.

Таким образом, анемия играет важную роль в развитии и прогрессировании ССО, высокая частота, которой встречается у больных с ХБП. Являясь инициатором ССО, анемия параллельно способствует прогрессированию нефропатии. Своевременная диагностика и лечение анемии у больных ХБП на любых стадиях азотемии позволит значительно замедлить скорость развития и прогрессирование ССО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Мельник А.В. Управление сахарным диабетом: анемия и необходимость ее коррекции // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14. №26. – С.1926-1931.
2. Волгина Г.В., Перепеченных Ю.В., Бикбов Б.Т. и др. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2. №4. – С.252-259.
3. Гендлин Г.Е., Шило В.Ю., Томилина Н.А. и др. Гипертрофия миокарда левого желудочка и ее прогностическое значение при хронической болезни почек // Клиническая нефрология. – 2009. – №1. – С.22-28.
4. Дзгоева Ф.У., Кочисова З.Х., Кадаева З.К. и др. Гипертрофии левого желудочка на разных стадиях хронической болезни почек: роль оксидативного стресса и анемии // Актуальные проблемы региональной нефрологии // Материалы III съезда нефрологов Юга России. – Ростов-на-Дону: Октябрь, 2010. – С.77-79.
5. Калягин А.Н. Факторы риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности у больных ревматическими пороками сердца, методика ведения больных и воздействия на факторы риска: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2009. – 48 с.
6. Калягин А.Н. Анемия как фактор риска неблагоприятного прогноза хронической сердечной недостаточности // Тезисы II конгресса Общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность 2007». – М., 2007. – С.17.
7. Калягин А.Н. Оценка влияния анемии на прогноз больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматических пороков сердца // Тезисы VI ежегодной Всероссийской конференции Общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность-2005». – М., 2005. – С.18-19.
8. Милованова Л.Ю., Николаев А.Ю., Козлова Т.А. и др. Прогностическое значение ранней коррекции анемии у больных хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6. №1. – С.54-58.
9. Рязанов А.С., Смирнова М.Д., Юренев А.П. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Вопросы патогенеза // Тер. архив. – 2000. – №2. – С.672-677.
10. Тареев Е.М. Анемия брайтиков. – М.: Издание Терапевтической клиники I МГУ, 1929. – 20 с.
11. Швецов М.Ю., Иванов А.А., Попова О.П. и др. Взаимосвязи почечного экспрессии фактора, индуцируемого гипоксией, с выраженностью нефросклероза и анемии при хроническом гломерулонефрите // Клиническая нефрология. – 2009. – №2. – С.66-70.
12. Шестакова М.В., Кошель Л.В., Вагодин В.А. и др. Факторы риска прогрессирования диабетической нефропатии у больных с длительным течением сахарного диабета по данным ретроспективного анализа // Тер. архив. – 2006. – №5. – С.57-63.
13. Шестакова М.В., Мартынов С.А., Ильин А.В. и др. Анемия при диабетической нефропатии: распространенность, клинические и патофизиологические аспекты // Тер. архив. – 2008. – №6. – С.41-47.
14. Шило В.Ю. Перспективы лечения анемии больных с хронической почечной недостаточностью // Клиницист. – 2006. – №4. – С.4-13.
15. Abe S., Yoshizawa M., Yamamoto Y. Arrhythmia in haemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant. – 1994. – Vol. 9. №7. – P.973.
16. Al-Khoury S., Afzali B., Shah N., et al. Anaemia in diabetic patients with chronic kidney disease- prevalence and predictors // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49. №6. – P.1183-1189.
17. Brenner B.M., Lawler E.V., Mackenzie H.S. The hyperfiltration theory: A paradigm shift in nephrology // Kidney Int. – 1996. – Vol. 49. – P.1774-1777.
18. Brown J.H. Pretransplant management: cardiovascular disease and bone disease // Nephrol. Dial. Transplant. – 1995. – Vol. 10. – P.14-19.
19. Cardio Renal Anemia Syndrome / Ed. H. Hampl. – 2000. – 138 p.
20. Cardiovascular disease in end-stage renal disease patients // Am. J. Kidney. Dis. – 2001. – Vol. 38. – P.26-29.
21. Carmargo J.L., Gross J.L. Conditions associated with very low values of glycohaemoglobin measured by an HPLC method // J. of Clinical Pathology. – 2004. – Vol. 57. – P.346-349.
22. Denton K.M., Shweta A., Anderson W.P. Preglomerular and postglomerular resistance responses to different levels of sympathetic activation by hypoxia // J Am Soc. Nephrol. – 2002. – U.504-510.
23. Eschbach J.W., Glenny R., Robertson T., et al. Normalizing the hematocrit in hemodialysis patients with EPO improves quality of life and is safe (abstract) // J. Am. Soc. Nephrol. – 1993. – P.4-445.
24. Elsner D. How to diagnose and treat coronary artery disease in the uremic patient: an update // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – Vol. 16. – P.1103-1108.
25. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes // Circulation. – 2003. – Vol. 21. – P.223-225.
26. Feldman H.I., Israni R.K., Yang W., et al. Hemoglobin variability and mortality among hemodialysis patients // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – Vol. 17. – P.583.
27. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease // Am. J. Kidney Dis. – 1998. – Vol. 32 [Suppl3]. – P.2-119.
28. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D., et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy // Kidney Int. – 1995. – Vol. 47. – P.186-192.
29. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease // Am. J. Kidney Dis. – 1996. – Vol. 28. – P.53-61.
30. Grune T., Sommerburg O., Siems W.G. Oxidative stress in anemia // Clinical Nephrology. – 2000. – Vol. 53 (Suppl. 1). – P.18-22.
31. Gouva C., Nikolopoulos P., Ioannidis J.P.A., et al. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial // Kidney Int. – 2004. – Vol. 66. – P.753-760.
32. Hirota H., Yoshida K., Kishimoto T., Taga T. Continuous activation of gp130 a signal-transduction receptor component for interleukin 6-related cytokines, causes myocardial hypertrophy in mice // Proc. Nat. Acad. USA. – 1995. – Vol. 92. – P.4862-4866.
33. Holland D.C., Lam M. Predictors of hospitalization and death among pre-dialysis patients: A retrospective cohort study // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2000. – Vol. 15. – P.650-658.
34. Hsu C.Y., McCulloch C.E., Curhan G.C., et al. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – Vol. 13. – P.504-551.
35. Ifudu O., Uribarri J., Rajwari I., et al. Adequacy of dialysis and differences in hematocrit among dialysis facilities // Am. J. Kidney Dis. – 2000. – Vol. 36. – P.166-174.
36. Israni K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death and survival // Circ Res – 2000. – Vol. 87. – P.179-190.
37. Levin A., Thompson C.R., Eithe J., et al. Left ventricular mass increase in early renal disease: impact of decline in

hemoglobin // *Am. J. Kidney Dis.* – 1998. – Vol. 34. – P.25-34.

38. Levin A., Singer J., Thompson C.R., et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention // *Am. J. Kidney Dis.* – 1996. – Vol. 27. – P.347-354.

39. Levin A. Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: A review of the current state of knowledge // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 61 (Suppl 80). – P.35-38.

40. Lyall F., Morton J.J., Lever A.F., et al. Angiotensin II activates Na-H exchange and stimulates growth in vascular smooth muscle cells // *J. Hypertens.* – 1988. – Vol. 6. Suppl. 14. – P.438-441.

41. Keane W., Brenner B., de Zeeuw D., et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63. – P.499-507.

42. Macdougall I.C. Steering Committee of the CREATE trial, and CREATE Study Group. CREATE: new strategies for early anaemia management in renal insufficiency // *Nephrol Dial Transplant.* – 2003. – Vol. 18 (suppl 2). – P.3-6.

43. McClellan W.M., Jurkovic C., Abramson J. The epidemiology and control of anaemia among pre-ESRD patients with chronic kidney disease // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 35. (Suppl 3). – P.58-65.

44. Ofsthun N., Labrecque J., Lacson E., et al. The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63. – P.1908-1914.

45. Pisoni R.L., Bragg-Gresham J.L., Young E.W., et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) // *Am. J. Kidney Dis.* – 2004. – Vol. 44. №1. – P.94-111.

46. Portoles J., Torralbo A., Martin P., et al. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* – 1997. – Vol. 29. – P.541-548.

47. Philipp S., Ollmann H., Schimk T., et al. The impact of anemia and kidney function in congestive heart failure and preserved systolic function // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005. – Vol. 20. – P.915-919.

48. Praga M. Synergy of low nephron number and obesity: a new focus on hyperfiltration nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005. – №20. – P.2594-2597.

49. Radermacher J., Koch K.M. Treatment of renal anemia by erythropoietin substitution-the effects on the cardiovascular system // *Clin. Nephrol.* – 1995. – Vol. 44. – P.56-60.

50. Regidor D.L., Kopple J.D., Kovesdy C.P., et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17. – P.1181-1191.

51. Silverberg D., Wexler D., Blum M., et al. The cardio-renal anemia syndrome does it exist? // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18 (Suppl. 8). – P.7-12.

52. Silberberg J.S., Rahal D.P., Patton R., Saniderman A.D. Role of anaemia in the pathogenesis of LVH in ESRD // *Am. J. Cardiol.* – 1989. – Vol. 64. – P.222-224.

53. Stevens P., O'Donogue D., Lameire N. Anemia in patients with diabetes: unrecognized, undetected and untreated? // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2003. – Vol. 19. – P.395-401.

54. Stockmann C., Fandrey J. Hypoxia-induced erythropoietin production: a paradigm for oxygen-regulated gene expression // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2006. – Vol. 33. №10. – P.968-979.

55. Thomas M.C., Cooper M.E., Rossing K., et al. Anemia in diabetes: is there a rationale to treat? // *Diabetologia.* – 2006. – Vol. 49. – P.71-115.

56. Thomas M.C., Tsalamandris C., MacIsaac R.J., et al. Epidemiology of hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes // *Am. J. of Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 48. – P. 537-545.

57. US Renal Data System. USRD 2005; Annual Data Report.

Информация об авторе: Муркамилов Ильхом Торобекович – аспирант кафедры, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

© НИКИФОРОВА А.Н., МИРОНОВ А.Н. – 2011

УДК 615.371

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА И ПОИСК НОВЫХ АДЬЮВАНТОВ

Александра Николаевна Никифорова¹, Александр Николаевич Миронов²

(¹ФГУП «НПО «Микроген» Минздравсоцразвития России, Москва, ген. директор – Л.В. Григорьев;

²ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России, ген. директор – д.м.н. А.Н. Миронов)

Резюме. Обзор посвящен проблемам вакцинологии. Рассмотрены основные виды уже используемых и разрабатываемых вакцин и адъювантов. Обсуждаются вопросы и направления создания ареактогенных, хорошо переносимых вакцин с высокой иммуногенностью, за счет внедрения в их состав безопасных и эффективных адъювантов.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, адъюванты, синтетические полиэлектролиты.

VACCINAL PREVENTION AND SEARCH OF NEW ADJUVANTS

A.N. Nikiforova¹, A.N. Mironov²

(1FSUC «SIC «Microgen» MOHSD RF, Moscow, 2FSGFI «SCERMU» MOHSD RF)

Summary. The review is devoted to the vaccinology problems. The main forms of used already and developing vaccines and adjuvants have been considered. The problems and trends of development of areactogenic, well tolerant vaccines with high immunogenicity due to the introduce in its content safe and effective adjuvants are discussed.

Key words: vaccinal prevention, adjuvants, synthetic polyelectrolyte.

Вспышки инфекционных заболеваний возникали на протяжении всей истории человечества, нанося серьезный ущерб как здоровью населения, так и экономическому развитию. В настоящее время наблюдается возрастание роли так называемых «новых» инфекций (ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, хламидиозы, герпес и др.), в тоже время возвращаются «старые» инфекции (туберкулез, сифилис, гонорея, дизентерия, сальмонеллез, холера). Кроме того, эпидемическая ситуация осложняется быстрой генетической изменчивостью циркулирующих штаммов, появлением высокорезистентных внутрибольничных инфекций. Игнорирование сложившейся ситуации неминуемо приведет к повышению заболеваемости инфекционными болезнями и хрониза-

ции инфекционных процессов.

Профилактика и лечение, основанные на иммунологических принципах, позволили снизить детскую смертность, увеличить продолжительность и улучшить качество жизни всех возрастных групп населения. Вакцинопрофилактика, считается наиболее эффективным и экономичным мероприятием, направленным на охрану здоровья населения [20].

В России производится более 40 видов вакцин, удовлетворяющие по основным показателям требования ВОЗ по безопасности и эффективности, но, несмотря на это, почти каждая нуждается в усовершенствовании.

Живые вакцины представляют собой взвесь аттенуированных (ослабленных) штаммов микроорганизмов.