

© А.В.Смирнов, И.И.Трофименко, А.А.Шумилина, О.И.Иванов, В.Г.Сиповский, В.А.Титова, Р.В.Зверьков, 2010
УДК 616.153.962.4-008.61+616.13-002+616.36-002]-06:616.61-008.6

*А.В. Смирнов^{1,2}, И.И. Трофименко¹, А.А. Шумилина¹, О.И. Иванов¹,
В.Г. Сиповский², В.А. Титова², Р.В. Зверьков²*

БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИЙ НЕФРИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТКИ С КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

*A.V. Smirnov, I.I. Trofimenko, A.A. Shumilina, O.I. Ivanov, V.G. Sipovsky,
V.A. Titova, R.V. Zverkov*

RAPIDLY PROGRESSIVE NEPHRITIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS ASSOCIATED WITH CHRONIC HEPATITIS C

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней и ²Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: криоглобулинемический васкулит, быстро прогрессирующий нефритический синдром, гломерулонефрит, гепатит С.

Key words: cryoglobulinemic vasculitis, rapidly progressive nephritic syndrome, glomerulonephritis, hepatitis C.

Криоглобулинемический васкулит (КГВ) является клиническим проявлением смешанной криоглобулинемии (СК), преимущественно II типа. Ведущая роль вируса гепатита С (ВГС), являющегося как гепатотропным, так и лимфотропным вирусом, в генезе смешанной криоглобулинемии в настоящее время не вызывает сомнения. Влияние ВГС на иммунную систему может происходить через различные вирусные белки, в том числе, через взаимодействие оболочечного белка ВГС-E2 и антигена CD81, присутствующего как на гепатоцитах, так и на В-лимфоцитах, что приводит к постоянной выраженной поликлональной стимуляции В-клеточного звена и последующей специфической аутоантителной продукции, включая криоглобулины [1]. Патогенетические механизмы развития различных видов криоглобулинемии, эпидемиология и варианты клинических проявлений КГВ подробно описаны в обзоре К. Ферри, опубликованном в этом номере журнала [1], однако особенности поражения почек при КГВ упоминаются в нем лишь вскользь.

Типичными клиническими проявлениями КГВ являются пальпируемая пурпура, слабость, артралгии. Системное поражение с вовлечением почек,

легких, нервной системы, желудочно-кишечного тракта встречается значительно реже, но может иметь fulminantное течение. Поражение почек отмечается у 20–25% с КГВ в дебюте заболевания и достигает 50–60% при длительном наблюдении [2]. У 20–30% пациентов поражение почек манифестирует острым нефритическим синдромом, у более чем половины – хроническим нефритическим синдромом, у 20% – основным клиническим проявлением является нефротический синдром. Быстро прогрессирующий нефритический синдром (БПНС) характеризует течение заболевания в редких случаях (не более 5%) [2–4].

Основная морфологическая форма поражения почек при ВГС-ассоциированной криоглобулинемии – мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН) 1 типа, с наличием субэндотелиальных иммунных депозитов, имеющих классическую структуру криоглобулинов [3, 5]. В одной трети нефробиопсий отмечаются признаки васкулита сосудов мелкого и среднего калибра [6]. Развитие фибриноидного некроза сосудистой стенки, наряду с наличием массивных капиллярных тромбов, ассоциируется с клинической картиной БПНС [5, 7]. Присутствие как мононуклеарной, так и полиморфно-ядерной инфильтрации клубочка, аморфных, PAS-положительных, Конго-рот негативных депозитов на внутренней стороне гломерулярной

Трофименко И.И. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел. (812)-2340165; факс. (812)-2349563; e-mail: it@nephrolog.ru

капиллярной стенки и иногда в просвете капилляров, скудность экстракапиллярной инфильтрации, несмотря на выраженность интракапиллярной, позволяют отличить пролиферативные изменения при криоглобулинемии от прочих форм пролиферативных гломерулонефритов. При иммунофлюоресцентной микроскопии обнаруживаются гранулярные отложения вдоль капиллярной стенки, в мезангии и внутри просвета капилляра C3, IgM и IgG, иммунологически сходные с циркулирующими иммуноглобулинами. При электронной микроскопии регистрируются внутрисосудистые и субэндотелиальные депозиты, которые могут иметь трубчатую или фибриллярную структуру, аналогичную иммуноглобулинам [2].

Нами наблюдалась пациентка с быстро прогрессирующим нефритическим синдромом при криоглобулинемическом васкулите, ассоциированным с хроническим вирусным гепатитом С.

Пациентка Т., 47 лет. В 2000 г. при случайном обследовании, при отсутствии каких-либо субъективных симптомов у пациентки выявлено выраженное повышение трансаминаз (цифр не помнит), в связи с чем верифицировано наличие хронического вирусного гепатита С, генотип 1b. Получила два коротких курса (по 1,5 нед) противовирусной терапии, назвать которую не может, по видимому, включавшую интерферон. При обследовании через 10 мес и затем при ежегодных обследованиях до 2005 г. трансаминазы были нормальные, антигемии не регистрировалось. С 2005 г. – вновь повышение трансаминаз. С середины 2006 г. стали регистрироваться эпизоды появления мелкой, до 2 мм, не возвышающейся над поверхностью кожи геморрагической сыпи на голенях, со спонтанным разрешением, без остаточной гиперпигментации, а также болей и опухания голеностопных суставов, длительностью до 3–4 сут, сопровождавшихся субфебрилитетом. Первоначально подобные эпизоды отмечались 1 раз в 6 мес, затем стали регистрироваться чаще 1 раз в 2 мес. Не обследовалась. С октября 2008 г. высыпания на конечностях и суставной синдром, субфебрилитет стали появляться несколько 1 раз в месяц, стала замечать увеличение массы тела, с ноября – появление явных отеков ног, рук, лица, постоянных головных болей и повышение артериального давления до 180–220/100–120 мм рт. ст. Отеки нарастали, появился отек передней брюшной стенки, одышка при нагрузке. При амбулаторном обследовании креатинин – 0,153 ммоль/л, мочевина – 12,6 ммоль/л, суточная протеинурия (СПБ) – 4,14 г/сут. С середины января 2009 сыпь на конечностях стала постоянной. В начале февраля 2009 года пациентка госпитализирована на нефрологическое отделение клиники пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. При поступлении – субфебрилитет, выраженные отеки ног, передней брюшной стенки, двусторонний гидроторакс, пальпируемая пурпура на стопах и голенях, АД – 180/100 мм рт. ст., рецидивирующие носовые кровотечения.

Учитывая развитие у пациентки более чем через 5 лет от выявления вирусного гепатита С рецидивирую-

щего кожного васкулита, суставного синдрома и последующее присоединение поражения почек позволило заподозрить наличие криоглобулинемического васкулита. При обследовании уровень криокрита составил 90%, выявлено наличие высокой виремии: ПЦР ВГС вирусная нагрузка – $7,2 \times 10^6$ МЕ/мл, ВГС анти-core-YgG – положительные, ВГС анти-NS3 -YgG – 3,431, анти NS4-YgG – 0,217 (положительные). Тесты на гепатит В были отрицательные. Кроме того, выявлены анемия, тромбоцитопения, азотемия, нефротический синдром: при лабораторном обследовании (при поступлении и через 10 дней) – гемоглобин (Hb) – 75–59 г/л, Eг – $2,4 \times 10^{12}$ /л, Leu – $7,0 \times 10^9$ /л, Tr – 99×10^9 /л, СОЭ – 55 мм/ч, креатинин крови (Cr) – 0,19 – 0,313 ммоль/л, клиренс Cr – 37 мл/мин, мочевина (Ur) – 12,9–20,5 ммоль/л, общий белок – 46 г/л, альбумин – 21 г/л, СПБ – 4,32 г. Отмечался нормальный уровень трансаминаз (АЛТ – 29 Е/л, АСТ – 40 Е/л), признаков холестаза не было (билирубин общий – 11,7 мкмоль/л, билирубин прямой – 1,7 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 83 Е/л, холестерин – 3,17 ммоль/л). В общем анализе мочи: белок – 3,8 г/л, Eг – 140–150 в п/зр, Leu – 4–6 в п/зр., определялись все виды белковых и эритроцитарные цилиндры. При ультразвуковом исследовании: размеры почек – 11,0×4,3 см и 11,7×4,7 см, паренхима – 1,6–1,0 см и 1,6–1,1 см для правой и левой почек соответственно, эхогенность повышена (II ст.), пирамиды овальные, нарушения оттока не выявлено. Печень не увеличена, с выраженными диффузными изменениями структуры, воротная вена не расширена. Селезенка не увеличена.

По результатам обследования верифицировано наличие криоглобулинемии, ассоциированной с хроническим вирусным гепатитом С с развитием криоглобулинемического васкулита с поражением кожи, суставов и почек. Патология почек представлена нефротическим и нефритическим синдромами с нарастающей с декабря 2008 г. азотемией, что, при наличии больших размеров почек, позволило диагностировать быстро прогрессирующий нефритический синдром, была экстренно произведена нефробиопсия.

Данные патоморфологического исследования нефробиоптата: световая микроскопия. В срезах корковый слой с числом клубочков до 18, полностью склерозированных – 3. Клубочки увеличены в размерах. Отмечается «лобулярный» рисунок капилляров клубочков. В клубочках визуализируются значительное увеличение мезангиального матрикса и выраженная гиперклеточность за счет пролиферации эндотелиоцитов капилляров и клеток мезангии. Базальные мембраны капилляров клубочков утолщены неравномерно, отмечаются сегментарные участки удвоения и расщепления базальных мембран. Фуксинофильные отложения выявляются в мезангии и вдоль базальных мембран капилляров клубочков. Кроме того, в клубочках отмечается выраженная лейкоцитарная реакция. Лейкоциты – преимущественно полиморфно-ядерные и макрофаги – располагаются в просвете капиллярных петель, непосредственно контактируя с прилежащими эндотелиоцитами. В просвете отдельных капиллярных петель отмечаются гиалиноподобные гомогенные, эозинофильные, PAS позитивные «тромбы» (рис. 1). Аналогичные по характеристикам гиалиноподобные массы располагаются в просвете отдельных канальцев. В просвете капсулы Шумлянского–Боумана, а также канальцев выявляются единичные эритроциты.

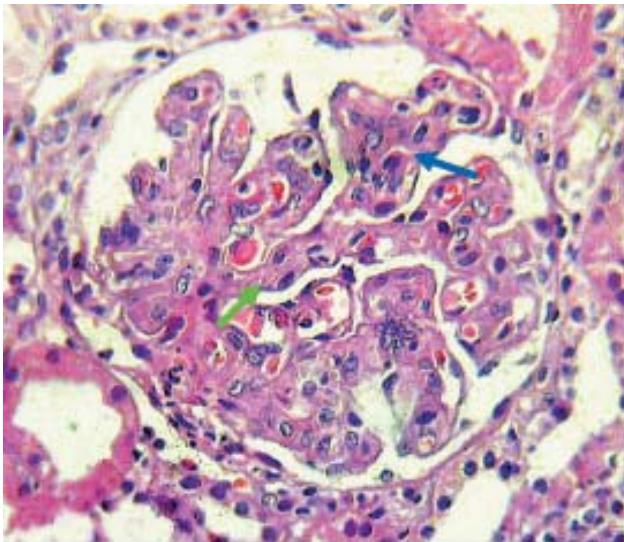


Рис. 1. Микроскопически выявляется «лобулярный» рисунок капилляров. В клубочках визуализируются значительное увеличение мезангиального матрикса и гиперклеточность, выраженная за счет пролиферации эндотелиоцитов капилляров и клеток мезангия – синяя стрелка. Базальные мембраны капилляров клубочков утолщены неравномерно. В просвете отдельных капиллярных петель отмечаются гиалиноподобные гомогенные, эозинофильные, PAS позитивные «тромбы» – зеленая стрелка (окраска гематоксилином и эозином) Ув. 500.

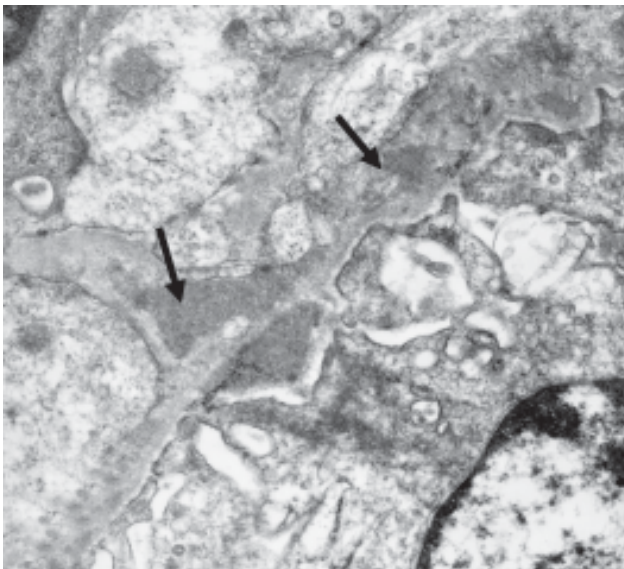


Рис. 3. Значительные субэндотелиальные и интрамембранные депозиты гломерулярной базальной мембраны больной Т. (черные стрелки). Увеличение электронограммы. Ув. 16 000.

Эпителий канальцев находится в состоянии вакуолярной и гидропической дистрофии с единичными участками некробиоза клеток. В строме отмечается умеренная диффузная гиперплазия перитубулярной соединительной ткани с участками заместительного склероза, выраженной гистиолимфоцитарной реакцией и атрофией канальцев до 50% тубулоинтерстиция. В микрососудах тубулоинтерстиция выявляется лейкоцитарная реакция интра- и периваскулярно (рис. 2). В сосудах мышечного типа отмечаются выраженный гиперэластоз внутренней эластической мембраны, очаговый фиброз-

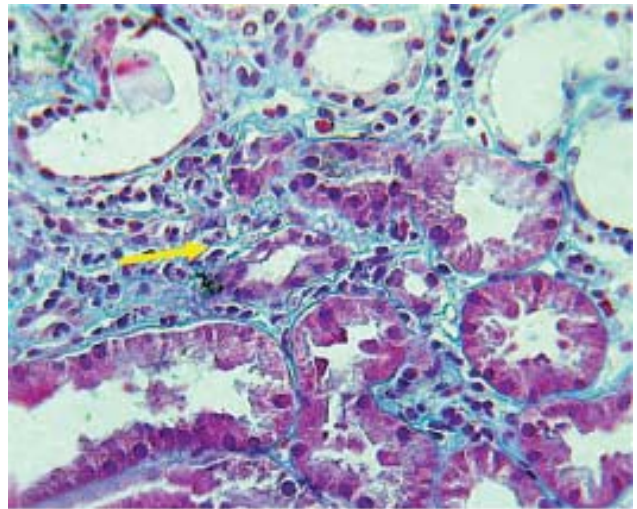


Рис. 2. При световой микроскопии отмечается умеренная диффузная гиперплазия перитубулярной соединительной ткани с участками заместительного склероза, выраженной гистиолимфоцитарной реакцией и атрофией канальцев – желтая стрелка (окраска хромотроп. Ув. 500).

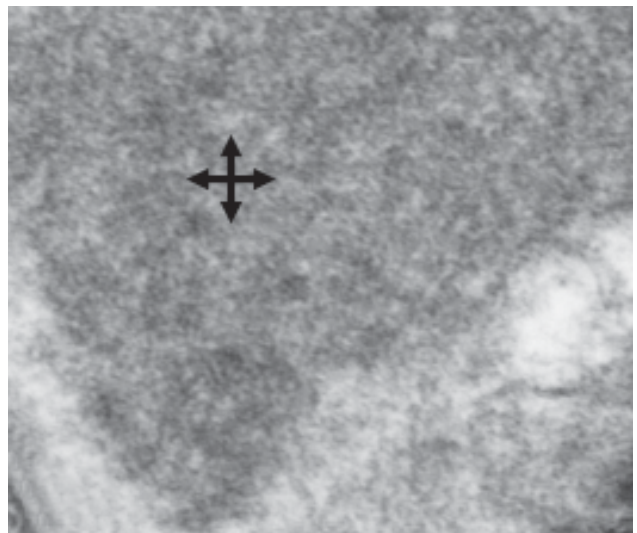


Рис. 4. Слабо структурированная микротубулярная организация криоглобулиновых депозитов на фоне преимущественно аморфных электронно-плотных масс (крестовидная черная стрелка). Увеличение к электронограмме. Ув. 80 000.

ластоз и эластолизис с участками субституции структуры сосудистой стенки и субокклюзии просвета артерий по типу «луковичного» склероза.

В интерлобулярной вене отмечается пристеночный свежий тромб, на 80% обтурирующий просвет данной вены. Реакция с конго-рот (–).

ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ. В исследуемом материале – два клубочка, клубочки с выраженной многоклеточностью, дольчатостью и резким сужением мочевого пространства. Базальные мембраны неравномерной толщины, определяются множественные участки удвоения базальной мембраны. В отдельных дольках определяются участки скопления субэндотелиальных депозитов небольших размеров, средней электронной плотности, а также незначительное число внутримембранных и, в единичных наблюдениях, субэпителиальных депозитов (рис. 3 и 4). Просветы капилляров резко суже-

ны. В единичном наблюдении определяется скопление бесструктурных масс в просвете капилляра.

Иммунофлюоресцентное исследование: обнаружены отложения IgM (++), IgG (3+), C1q (++), каппа (2+) и лямбда (2+) по базальным мембранам клубочков и сегментарно в мезангии. В просвете канальцев и тубулоинтерстициальном компоненте почечной паренхимы отмечается отложение IgM, IgG, легких цепей κ и λ , фракций комплемента C1q и C3, а также фибриногена (++).

Общее заключение: мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, по-видимому, I типа, с признаками васкулита сосудов мелкого диаметра. Нельзя исключить вторичный генез нефрита, в частности, криоглобулинемической этиологии.

На фоне проводимой синдромальной терапии (антигипертензивные препараты, мочегонные, препараты железа) сохранялась артериальная гипертензия до 180/100 мм рт. ст., анемия, нарастала азотемия (16.02.2008 г. Cr – 0,354 ммоль/л, Ur – 25,8 ммоль/л). Остальные показатели без существенной динамики. В связи с высокой клинико-лабораторной и морфологической активностью криоглобулинемического васкулита, проявляющегося быстро прогрессирующим нефритическим синдромом, с 19.02.2008 г. начата, иммуносупрессивная терапия: преднизолон – 750 мг в/в № 3, затем per os 40 мг/сут, циклофосфамид – 2 мг/кг/сут (–25% с учетом скорости клубочковой фильтрации). Проведено 2 сеанса дискретного плазмафереза с плазмаэкстракцией и замещением донорской плазмой (суммарно 4 л). Отмечен регресс геморрагической сыпи, стойко нормализовалась температура тела, однако продолжала нарастать азотемия, с 26.02.2009 г. появилась олигурия, нарастали признаки гипергидратации. 27.02.2009 г.: Cr – 0,713 ммоль/л, Ur – 50,2 ммоль/л, общий белок – 52 г/л, альбумин – 20,9 г/л. Hb – 73 г/л, Er – $2,34 \times 10^{12}$ /л, Leu – $26,10 \times 10^9$ /л, Tr – 185×10^9 /л, СОЭ – 74 мм/ч, АЛТ – 31 Е/л, АСТ – 20 Е/л. С 27.02.2009 г. начат гемодиализ и вновь проведена пульс-терапия преднизолоном 750 мг в/в № 3, с переходом на 60 мг per os и начато введение ритуксимаба 375 мг/м²/нед. Назначены антибиотики широкого спектра. Состояние пациентки стало улучшаться – исчезли признаки гипергидратации – периферические отеки, рентгенологически жидкость определялась лишь в синусах, АД стабилизировалось на цифрах 150–140/90 мм рт. ст., но показатели функции почек оставались на прежнем уровне. Однако через неделю вновь отмечается ухудшение состояния, проявляющееся рецидивом пурпуры, нарастанием одышки, появлением ортопноэ и, при аускультации, распространенной крепитацией над обоими легкими, при отсутствии признаков системной гипергидратации. Рентгенологически выявлялись массивные интерстициальные изменения в средних и нижних отделах обоих легких, жидкости в плевральных синусах не определялось. Данных за вирусную или бактериальную инфекцию не получено, однако с профилактической целью продолжалась антибактериальная терапия. Проведено следующее введение ритуксимаба в той же дозе (375 мг/м²), вновь проведен пульс преднизолоном 500 мг в/в № 3 с последующим приемом 60–40 мг/сут per os. В течение 8 дней с 09.03 по 16.03 2009 г. вводился габриглобин в дозе 2,5 г в/в. На этой терапии наметилась тенденция к стабилизации состояния, регресс явлений дыхательной недостаточности, функцио-

нальное состояние почек оставалось без изменений. Через 3,5 нед на рентгенограммах легких изменений легочного рисунка не отмечается, Cr – 0,443 ммоль/л, мочевины – 14,1 ммоль/л, общий белок – 51 г/л, Hb – 90 г/л, Er – $2,9 \times 10^{12}$ /л, Leu – $4,9 \times 10^9$ /л, Tr – 96×10^9 /л, СОЭ – 15 мм/ч. 30.03.2009 г. – CD3*CD20 В-лимфоциты – не выявлены (N 6–19%), CD3*CD19 В-лимфоциты – 6,8% (N 6–19%). Криокрит от 01.04.2009 г. – 0%; ПЦР ВГС вирусная нагрузка – $8,5 \times 10^7$ МЕ/мл. АЛТ – 30 Е/л.

В связи со стабилизацией проявлений криоглобулинемического васкулита и нарастанием вiremии начата противовирусная терапия – интерферон альфа (IFN- α)-2b – 1 млн МЕ п/к 3 раза в неделю + рибавирин 200 мг/сут, продолжалась терапия преднизолоном 40 мг/сут, эритропоэтином, препаратами железа. В связи с нарастанием анемии (Hb – 66 г/л, Er – $2,1 \times 10^{12}$ /л), несмотря на продолжающуюся терапию препаратами железа и эритропоэтином, доза рибавирина была уменьшена, а затем препарат отменен. Через 1,5 мес, в связи с развитием панцитопении, отменен IFN- α . При обследовании 30.04.2009 г.: Hb – 73 г/л, Er – $2,4 \times 10^{12}$ /л, Leu – $1,5 \times 10^9$ /л, Tr – 49×10^9 /л, СОЭ – 6 мм/час, АЛТ – 21 Е/л.

В настоящее время пациентка продолжает получать терапию амбулаторным гемодиализом. Рецидивов КГВ не было. При обследовании в октябре 2009 г. криокрит 1%.

ДИАГНОЗ: криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусным гепатитом С, с поражением почек, легких, суставов, кожи. Вторичный мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, тип I. Быстро прогрессирующий нефритический синдром от XI/2008 г. с исходом в ХБП 5 стадии. Хронический гемодиализ с 27.02.2009. Азотемия. Анемия. Дизэлектролитемия. Вторичная артериальная гипертензия.

Особенностью данного случая МПГН при криоглобулинемии, ассоциированной с ХВГС, является его фульминантное течение поражения почек с развитием терминальной почечной недостаточности. Считается, что поражение почек при КГВ имеет относительно благоприятное течение [8, 9]. У трети пациентов описывают полную или частичную ремиссию симптомов почечного поражения, даже при тяжелом нефритическом синдроме в дебюте. У другой трети течение заболевания описывают как торпидное и, несмотря на персистирование нефритического синдрома, на протяжении многих лет оно может не приводить к развитию терминальной почечной дисфункции. БПНС, возникший у пациентки, является редким клиническим проявлением гломерулонефрита при криоглобулинемическом васкулите. Морфологическое исследование выявило лобулярный МПГН с признаками высокой активности почечного поражения, полностью соответствующими активности клинической, представленной полиморфно-ядерной инфильтрацией клубочка, признаками васкулита в капиллярах клубочка и микрососудах интерстиция, присутствием гиалиноподобных гомогенных, эозинофильных,

PAS позитивных «тромбов» в просвете отдельных капиллярных петель. Отсутствие выраженного склероза клубочков на момент биопсии давало надежду на восстановление, хотя бы частичное, почечной функции при назначении терапии.

Подтвержденное непосредственное участие ВГС в патогенезе криоглобулинемического васкулита подразумевает необходимость проведения противовирусной терапии. Лечение КГВ, ассоциированного с ХГС, должно быть индивидуализировано в зависимости от тяжести клинических симптомов, в частности почечного поражения и генотипа ВГС и вида раннего вирусологического ответа.

При умеренно выраженной патологии почек и стабильности почечной функции при КГВ применяется сочетанная терапия IFN- α и рибавирином, что позволяет в ряде случаев добиться снижения протеинурии и, как правило, сопровождается снижением клиренса РНК ВГС и уровня циркулирующих криоглобулинов в крови [4].

При тяжелых и прогрессирующих формах заболевания (нефротический синдром, быстро прогрессирующий нефритический синдром, высокая морфологическая активность по данным световой микроскопии) антивирусная терапия, хотя и может привести к снижению виремии, не в состоянии вызвать подавление прогрессирующего иммунного воспалительного процесса, возникшего вследствие отложения криоглобулинов в сосудах почек. В этих случаях начинают лечение со стероидов и цитостатиков с целью подавления как почечной иммунновоспалительной реакции, так и продукции криоглобулинов. Стандартная иммуносупрессия при КГВ включает применение преднизолона и циклофосфамида (500–1000 мг метилпреднизолона в/в в течение трех дней, затем преднизолон и циклофосфамид (2 мг/кг в день) на протяжении 2–4 мес [10].

В случае тяжелого течения КГВ, в частности при быстро прогрессирующем течении почечной патологии, теоретически оправдано применение плазмафереза, с точки зрения удаления из циркуляции патогенных криоглобулинов. Проведение одновременной иммуносупрессии в этих случаях необходимо во избежание синдрома «рикошета», часто наблюдаемого после процедуры плазмафереза [10].

Если стандартная терапия неэффективна, плохо переносится или противопоказана, альтернативой стандартной иммуносупрессии может быть ритуксимаб (химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20 – трансмембранным протеином, экспрессированном на пре-В лимфоцитах и зрелых лимфоцитах). Сообщается о высокой частоте ремиссий КГВ, полных

или частичных, среди пациентов, резистентных к предыдущей терапии при применении ритуксимаба [11]. У пациентов с вовлечением почек при назначении ритуксимаба (375 мг/м²/нед) от двух до четырех раз наблюдалось снижение уровня протеинурии, и появлялась тенденция к стабилизации функции почек [4]. Терапия ритуксимабом в сочетании с пегилированным интерфероном и рибавирином у резистентных к традиционной терапии пациентов считается эффективной и безопасной [4, 12]. Среди отрицательных эффектов следует отметить, что у части пациентов при терапии ритуксимабом отмечалось нарастание виремии [4, 13]. Кроме того, развитие длительной В-клеточной лимфопении при терапии ритуксимабом может приводить к развитию инфекционных осложнений. У ряда больных после завершения терапии ритуксимабом наблюдались обострения КГВ [14]. Отдаленные результаты терапии ритуксимабом в настоящее время отсутствуют.

В нашем случае назначение комплексной иммуносупрессии привело к регрессии кожных высыпаний, прекращению лихорадки и, в конечном счете, к ремиссии криоглобулинемии, однако нормализация криокрита с 90 до 0% не привела к обратной динамике почечной дисфункции. Вероятно, столь высокий уровень криоглобулинов в крови, с преципитацией их в гломерулярных и канальцевых капиллярах с образованием интралюминальных тромбов и развитием некроза капилляров, вызывал необратимые изменения в клубочке и интерстиции.

Высокий уровень криоглобулинов крови у пациентки сопровождался крайне высокой клинической активностью криоглобулинемического васкулита. Однако однозначного мнения о прогностическом значении величины криокрита в настоящее время нет. Ряд авторов считают, что существует ассоциация между уровнем криокрита и РФ и выраженностью клинических проявлений при КГВ [5, 6, 15, 16]. Тем не менее, существует мнение, что хотя определение криоглобулинов в сыворотке является фундаментальным признаком при диагностике СК, их уровень в крови обычно не коррелирует с активностью, клиническими проявлениями, в том числе почечными, и прогнозом заболевания [1, 3].

По данным некоторых исследований, к неблагоприятным прогностическим факторам развития почечной недостаточности, являющимися также предикторами и общей смертности при КГВ, и имевшимися у нашей пациентки, помимо высокого уровня криокрита, относятся лихорадка, низкий уровень С3, пурпура, уровень креатинина плазмы более 1,5 мг/дл на момент обследования [6, 16].

Противовирусная терапия при тяжелых формах почечного поражения назначается после получения ответа на иммуносупрессию или одновременно с ней [17]. Однако, так как в почках происходит метаболизм и клиренс как интерферона, так и рибавирина, при почечной дисфункции возрастает риск развития связанных с их применением осложнений. Применение IFN- α , как правило, сопровождается системными симптомами: лихорадкой, ознобами, миалгиями, желудочно-кишечными расстройствами, а также подавлением всех ростков костномозгового кроветворения. Эти эффекты являются дозо-зависимыми. Кроме того, IFN- α при активном васкулите с поражением почек может ухудшить течение гломерулонефрита или васкулита, и его назначение требует тщательного мониторинга за функцией почек [18]. Рибавирин и его аналоги могут вызывать гемолитическую анемию, особенно при назначении в сочетании с интерфероном [13]. Поэтому в случае почечной дисфункции используют меньшие дозы рег-IFN- α [14]. Назначение рибавирина при почечной дисфункции увеличивает риск развития гемолитической анемии, поэтому считается, что он противопоказан при СКФ < 50 мл/мин / 1,73 м². Тем не менее, его назначение на III–V стадиях ХБП возможно, но в меньших дозах и при тщательном мониторинговании красной крови. Сообщается о положительном эффекте сочетанной терапии IFN- α -2b и рибавирином у пациентов с почечной дисфункцией, как на диализе, так и в додиализном периоде [5, 19]. Авторы рекомендуют его назначение в малых дозах, еженедельный контроль уровня гемоглобина и лечение анемии с использованием более высоких доз эритропоэтина. Назначение эритропоэтина оказывается более эффективным средством борьбы с анемией и улучшения качества жизни пациентов при проведении антивирусной терапии, чем уменьшение дозы противовирусных препаратов [20].

Среди предикторов резистентности к противовирусной терапии ХГС у данной пациентки был не только первый генотип ВГС, но и высокая вирусная нагрузка до начала лечения [21]. Однако, учитывая потенциальные последствия высокой вирусемии и тяжесть течения криоглобулинемического васкулита в данном случае, такая попытка была предпринята.

Особенностью представленного случая является также нормальный уровень трансаминаз при высокой вирусной нагрузке и высокой активности КГВ с развитием потенциально фатальных осложнений. По данным литературы, до 25–45% пациентов с ХВГС имеют постоянно нормальный уровень АЛТ [22, 23]. У 65% пациентов с наличием анти-

тел к ВГС и с нормальным уровнем трансаминаз определяется вирусемия [24]. В большинстве исследований выявляют лишь слабые связи между повышением АЛТ и тяжестью гистопатологических изменений при биопсии печени [25]. Ранее, при использовании монотерапии интерфероном в этой группе пациентов, отмечались случаи обострения ХВГС и поэтому считалось, что интерферон им не показан [23]. Позже было продемонстрировано, что ответ на терапию пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином у этих пациентов не отличается от пациентов с повышенным уровнем трансаминаз [22]. Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) 2009 г., показания для противовирусного лечения у этой группы больных должны определяться независимо от уровня трансаминаз. При выборе объема и характера терапии, помимо тяжести поражения печени (морфологические признаки активности гепатита и наличие выраженного фиброза), должны учитываться также потенциальные осложнения терапии, предполагаемая вероятность эффекта и наличие тяжелых внепеченочных манифестаций, таких как КГВ или гломерулонефрит [21].

Гломерулонефрит при КГВ, ассоциированном с ВГС, может характеризоваться тяжелым течением и осложняться нарушением функции почек, вплоть до развития терминальной почечной недостаточности. Лечение криоглобулинемического васкулита нередко оказывается неэффективным или отменяется в связи с плохой переносимостью противовирусной терапии или развитием осложнений. Разрабатываются новые эффективные, лучше переносимые методы терапии. К ним относятся моноклональные антитела, в том числе анти-CD20 (ритуксимаб), новые формы интерферона и рибавирина, ингибиторы протеаз, ингибиторы полимераз. Возможно, что разработка специфических ингибиторов ВГС позволит индивидуализировать терапию в зависимости от особенностей вируса и характера развившихся осложнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ферри К. Смешанная криоглобулинеми. Нефрология 2010; 14 (1)
2. Barry M. Brenner, «Brenner and Rector's The Kidney», 8th ed. Saunders 2007, chapter 32
3. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998; 54: 650–671
4. Perico N, Cattaneo D, Bikbov B, Remuzzi G. Hepatitis C Infection and Chronic Renal Diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 207–220
5. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen C O, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update, *American Journal of Kidney Diseases* 2003; 42(4) 631– 657
6. Tarantino A, Campise M, Banfi G, et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995; 47: 618–623

7. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 465-470
8. Garini G, Allegri L, Iannuzzella F, et al. HCV-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: implications of antiviral and immunosuppressive therapy. *Acta Biomed* 2007; 78: 51-59
9. Sinico RA, Fornasieri A, D'Amico G. Renal manifestations associated with hepatitis C virus. *Ann Med Interne* 2000; 151(1): 41-45
10. Saadoun D, Delluc A, Piette JC, Cacoub P. Treatment of hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Current Opinion in Rheumatology* 2008; 20: 23-28
11. Cacoub P, Delluc A, Saadoun D, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 283-287
12. Милованова СЮ, Лопаткина ТН, Козловская ЛВ, Краснова ТН. Моноклональные антитела к В-лимфоцитам (ритуксимаб) в лечении HCV-ассоциированного криоглобулинемического гломерулонефрита тяжелого течения. *Тер арх* 2007; 6: 69-72
13. Forde KA, Reddy KR. Hepatitis C Virus Infection and Immunomodulatory Therapies. *Clinics in Liver Disease* 2009; 13(3): 391-401
14. Fabrizi F, Lunghi G, Messa P, Martin P. Therapy of hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: current approaches. *J Nephrol* 2008; 21: 813-825
15. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, et al. Multicenter Study on Hepatitis C Virus-Related Cryoglobulinemic Glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(1): 69-82
16. Ramos-Casals M, Robles A, Brito-Zern P, et al. Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36(3): 189-196
17. Ahmed MS, Wong CF, Shawki H, et al. Rapidly deteriorating renal function with membranoproliferative glomerulonephritis Type 1 associated with hepatitis C treated successfully with steroids and antiviral therapy: a case report and review of literature. *Clin Nephrol* 2008; 69(4): 298-301
18. Ohta S, Yokoyama H, Wada T et al. Exacerbation of glomerulonephritis in subjects with chronic hepatitis C virus infection after interferon therapy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(6): 1040-1048
19. Bruchfeld A, Lindahl K, Stehle L, et al. Interferon and ribavirin treatment in patients with hepatitis C-associated renal disease and renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(8): 1573-1580
20. McHutchison JG, Manns MP, Brown RS Jr, et al. Strategies for managing anemia in hepatitis C patients undergoing antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(4): 880-889
21. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology* 49(4): 1335-1374
22. Rossini A, Ravaggi A, Biasi L et al. Virological response to interferon treatment in hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels and chronic hepatitis. *Hepatology* 1997; 26(4): 1012-1017
23. Marcellin P, Levy S, Erlinger S. Therapy of hepatitis C: Patients with normal aminotransferase levels. *Hepatology* 1997; 26[Suppl1]:133S-136S
24. Jamal MM, Soni A, Quinn PG et al. Clinical features of hepatitis C-infected patients with persistently normal alanine transaminase levels in the southwestern United States. *Hepatology* 1999; 30(5): 1307-1311
25. <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116html.htm>

Поступила в редакцию 09.02.2010 г.

Принята в печать 02.03.2010 г.

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях, методы эфферентной терапии и т.д.). Журнал представляет информацию в следующем виде:

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения
- Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.)

– Материалы для последипломного образования по нефрологии

– Реклама.

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, выполненные преимущественно по заказам редакции.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12 через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210х295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста.

Текст и таблицы должны быть продублированы на диске, компакт-диске или дополнительно присланы в редакцию по электронной почте!

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) введение; 5) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); 6) результаты; 7) обсуждение; 8) заключение; 9) таблицы; 10) подписи к рисункам; 11) иллюстрации; 12) библиографический список; 13) сведения об авторах.

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей может быть произвольной.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6–8 страниц, лекций и обзоров – 20–25 страниц.

При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В библиографические списки не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Титульный лист должен содержать: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа (аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т.д., недопустимы).

Реферат печатается на отдельной странице. Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и включать четыре обязательные рубрики: а) цель исследования; б) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); в) результаты; г) заключение. Объем реферата должен быть не более 200–250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индекси-

рованию статьи в информационно-поисковых системах. *Рефераты обзоров, лекций, дискуссионных статей составляются в произвольной форме.*

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упомянуты все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывайте производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах.

Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в который помещается номер рисунка или таблицы.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей, не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы.

Объединение рубрик (например, «Результаты и обсуждение») недопустимо!

Таблицы. Каждая таблица печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При представлении в электронном виде таблицы следует записывать в отдельный файл (т.е. если статья содержит таблицы, желательно иметь два файла, текст без таблиц и отдельно таблицы). При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Подписи к иллюстрациям печатаются на отдельной странице через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в двух экземплярах (фотографии – на глянцевой бумаге). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации желательно продублировать в электронном виде в форматах *PCX, *TIF, *BMP, *JPG. Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте. *Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов.* Авторы, желающие поместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать данный вопрос с редакцией.

Библиографический список печатается на отдельном (ых) листе (ах) через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. *В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов.* Порядок составления библиографического списка следующий: а) автор (ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую), после точки с запятой – номера страниц, на которые конкретно ссылается автор. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В» («In») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер официального журнала (для иностранных журналов – № тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц. В описаниях статей из иностранных журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно.

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в рекомендованных Index Medicus.

Примеры:

КНИГИ

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления.* Медицина, М., 1998; 5-17
2. Ноздрачев АД. *Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы.* В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения.* Медицина, М., 1997; 8-89
3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44-50
4. Phillips SY, Whisnart YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465-478

ЖУРНАЛЫ

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер арх* 1999; (6): 45-49
2. Davis LK, Angus RM, Calverley MA. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1999; 354 (15): 456-460

3. Zucchelli P, Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 2-5

Сведения об авторах печатаются на отдельном листе. Включают: фамилию, имя, отчество (полностью), место работы, должность, ученую степень и звание, полный почтовый адрес, номер телефона (с указанием кода города и, если статья представляется не из России, то и страны) каждого автора. Следует указать, с кем из авторов редакция и читатели могут вести переписку и по возможности указать номер его факса и, в обязательном порядке, E-mail. Поскольку информация о контактном лице размещается в журнале, не рекомендуется указывать домашние адреса.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Авторские гонорары журнал не выплачивает.

Автор (авторы) материалов, представленных в журнал «Нефрология» для публикации, передают журналу на безвозмездной основе на неограниченный срок следующие права:

1. Право на воспроизведение (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение материалов) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать имя автора (авторов);
2. Право на распространение материалов любым способом;
3. Право на переработку материалов (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение изменений в материалы, не представляющих собой их переработку;
4. Право на публичное использование материалов и демонстрацию их в информационных, рекламных и прочих целях;
5. Право на доведение до всеобщего сведения;
6. Право переуступить на договорных условиях частично или полностью полученные по настоящему договору права третьим лицам без выплаты автору (авторам) вознаграждения.
7. Автор (авторы) гарантирует, что материалы, права на использование которых переданы журналу, являются оригинальным произведением автора (авторов);
8. Автор (авторы) гарантируют, что данные материалы никому ранее официально (т.е. по формально заключенному договору) не передавались для воспроизведения и иного использования;
9. Автор (авторы) передает права журналу на основе неисключительной лицензии;
10. Журнал обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права автора (авторов), а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами;
11. Территория, на которой допускается использование прав на материалы, не ограничена.

Направление автором (авторами) материалов в журнал «Нефрология» для публикации считается согласием автора (авторов) на передачу журналу прав, перечисленных выше.

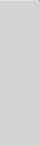
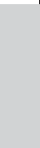
Адрес редакции: 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Нефрокорпус, журнал «Нефрология»

Телефон: (812) 346-39-26; факс: (812) 234-91-91

E-mail: journal@nephrolog.ru; интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».

Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45861**; для предприятий и организаций – **45860**; годовая подписка – **47959**.

Абонемент на  на журнал индекс издания 45861		Абонемент на  на журнал индекс издания 45860																																																	
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		НЕФРОЛОГИЯ наименование издания																																																	
<table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													<table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
Куда  почтовый индекс адрес		Куда  почтовый индекс адрес																																																	
Кому фамилия, инициалы		Кому фамилия, инициалы																																																	
Доставочная карточка на  на журнал индекс издания 45861		Доставочная карточка на  на журнал индекс издания 45860																																																	
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		НЕФРОЛОГИЯ наименование издания																																																	
Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов		Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов																																																	
на 200 год по месяцам <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													на 200 год по месяцам <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
Куда  почтовый индекс адрес		Куда  почтовый индекс адрес																																																	
Кому фамилия, инициалы		Кому фамилия, инициалы																																																	
Телефон:		Телефон:																																																	

	Абонемент на газету журнал		индекс издания										
			47959										
	НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:										
	наименование издания												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Куда		почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы											
	Доставочная карточка на газету журнал		индекс издания										
			47959										
	НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов										
	наименование издания												
	Стоимость подписки руб. коп.		Количество комплектов										
на 200 год по месяцам													
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
Куда		почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы											
		Телефон:											