

10. Chan O., Chan S., Inouye K. // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 1681–1689.
11. Chan O., Inouye K., Vranic M. // *Endocrinology*. — 2002. — Vol. 143. — P. 1761–1768.
12. Chan O., Inouye K., Riddell M. C. et al. // *Minerva Endocrinol.* — 2003. — Vol. 28. — P. 87–102.
13. Chan O., Inouye K., Akirav E. M. et al. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Physiol.* — 2005. — Vol. 289. — P. R235–R246.
14. Chan O., Inouye K., Akirav E. M. et al. // *Endocrinology*. — 2005. — Vol. 146. — P. 1382–1390.
15. Coiro V., Volpi R., Capretti L. // *Metabolism*. — 1995. — Vol. 44. — P. 538–542.
16. Couch R. M. // *Ecta Endocrinol.* — 1992. — Vol. 127. — P. 115–117.
17. Dacou-Voutetakis C., Peppas-Patrikiou M., Dracopoulou M. // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 11. — P. 437–445.
18. De Kloet E. R., Vreugdenhil E., Oitzl M. S. // *Endocrinol. Rev.* — 1998. — Vol. 19. — P. 269–301.
19. De Nikola A. F., Friedman O., Del Castillo E. J. // *Horm. Metab. Res.* — 1976. — Vol. 8. — P. 388–392.
20. Devecerski M. S., Frawley T. F. // *Endocrinology*. — 1963. — Vol. 73. — P. 386–391.
21. Ghizzoni L., Vanelli M., Viridis R. // *Metabolism*. — 1993. — Vol. 42. — P. 1141–1145.
22. Gibson M. G., DeNicola A. F., Krieger D. T. // *Neuroendocrinology*. — 1985. — Vol. 41. — P. 64–71.
23. Green D. M., Nelson J. N., Dodds G. A. // *J. A. M. A.* — 1950. — Vol. 144. — P. 439.
24. Herman J. P., Cullivan W. E. // *Trends Neurosci.* — 1997. — Vol. 20. — P. 78–84.
25. Houssay B. A., Biasotti A. // *Rev. Soc. Argent. Biol.* — 1930. — Vol. 6. — P. 8.
26. Hudson J. I., Hudson M. S., Rothschild A. J. // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1984. — Vol. 41. — P. 1086.
27. Inouye K., Chan O., Riddell M. C. et al. // *Diabet. Nutr. Metab.* — 2002. — Vol. 15. — P. 348–355.
28. Inouye K., Shum K., Chan O. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 282. — P. E1369–E1379.
29. Inouye K., Chan O., Yue J. T. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 288. — P. E422–T429.
30. Jacobson L., Sapolsky R. // *Endocrinol. Rev.* — 1991. — Vol. 12. — P. 118–134.
31. Jialal I., Joubert S. M. // *S. Afr. Med. J.* — 1982. — Vol. 62. — P. 549–552.
32. Kaye T. B., Rubin R. A., Goldfine A. B. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 74. — P. 640–644.
33. L'Age M., Langholz, Fechner W. // *Endocrinology*. — 1974. — Vol. 95. — P. 760–765.
34. Lawrence R. D. // *Br. J. Ophthalmol.* — 1948. — Vol. 32. — P. 461.
35. Lentle B. C., Thomas J. P., Wales M. B. // *Lancet*. — 1964. — Vol. 12. — P. 544–549.
36. Long C. N. H., Lukens F. D. W. // *J. Exp. Med.* — 1936. — Vol. 63. — P. 465.
37. MacGillivray M. H., Voorhess M. L. // *Diabetes Care*. — 1982. — Suppl. 1. — P. 38–47.
38. Magarinos A. M., McEwen B. S. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2000. — Vol. 97. — P. 11056–11061.
39. Miller S., Mason H. L. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1945. — Vol. 5. — P. 220.
40. Oster M. H., Castonguay T. W., Keen C. L. // *Life Sci.* — 1988. — Vol. 43. — P. 1643–1645.
41. Rich A. R., Berthrong M., Bennett I. L. // *Bull. Johns Hopk. Hosp.* — 1950. — Vol. 87. — P. 549.
42. Roy M., Collier B., Roy A. // *Psychiatry Res.* — 1990. — Vol. 31. — P. 31–37.
43. Roy M., Collier B., Roy A. // *J. Diabet. Compl.* — 1991. — Vol. 5. — P. 218–220.
44. Roy M. S., Roy A., Gallucci W. T. // *Metabolism*. — 1993. — Vol. 42. — P. 696–700.
45. Roy M. S., Roy A., Brown S. // *J. Diabet. Compl.* — 1998. — Vol. 12. — P. 24–27.
46. Saba G. S., Hoet J. J. // *Acta Endocrinol.* — 1962. — Vol. 40. — P. 349–357.
47. Schwartz M. W., Strack A. M., Dallman M. F. // *Regul. Pept.* — 1997. — Vol. 72. — P. 105–112.
48. Scribner K. A., Walker C. D., Cascio C. S. // *Endocrinology*. — 1991. — Vol. 129. — P. 99–108.
49. Shapiro E. T., Polonsky K. S., Copinschi G. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1991. — Vol. 73. — P. 444–454.
50. Sherrill J. W. // *Bull. Scripps Metab. Clin.* — 1951. — Vol. 2. — P. 1.
51. Tojo C., Takao T., Nishioka T. // *Endocr. J.* — 1996. — Vol. 43. — P. 233–239.
52. Tsigos C., Young R. J., White A. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 76. — P. 554–558.
53. Vakov L. // *Vult. Boles.* — 1984. — Vol. 23. — P. 77–85.
54. Wurtzberger M. I., Prelevic G. M., Sonken P. H. // *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. — 1990. — Vol. 32. — P. 787–797.

Поступила 11.10.05

© И. А. БОНДАРЬ, В. В. КЛИМОНТОВ, 2007

УДК 616.16-031:611.61]-092:612.017.1

И. А. Бондарь, В. В. Климонтов

ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ФОРМИРОВАНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Новосибирский государственный медицинский университет

Диабетическую нефропатию (ДН) долгое время относили к неиммунным и невоспалительным поражениям почек, считая основной причиной ее развития метаболические и гемодинамические факторы. Однако в последние годы установлено влияние воспаления на развитие диабетического нефросклероза. Это послужило основанием к дальнейшему развитию концепции патогенеза ДН, разработке методов ее диагностики и лечения.

Воспалительные реакции в почках при ДН

Мононуклеарная инфильтрация почечных клубочков и интерстиция. В серии работ, выполненных в последнее десятилетие, установлен факт увеличения числа мононуклеарных лейкоцитов в клубоч-

ках [14, 16, 17, 28, 53, 54, 63, 73, 74, 82] и в интерстиции почек [16, 17, 37] у животных с экспериментальным сахарным диабетом (СД). Чаще всего исследователи наблюдали аккумуляцию моноцитов и макрофагов, реже — Т-лимфоцитов. Установлено, что количество мононуклеарных клеток возрастает в первые недели или даже дни после индукции СД [63, 69, 82]. По мере прогрессирования ДН выраженность инфильтрации увеличивается. Темпы аккумуляции макрофагов при этом зависят от уровня гликемии [14, 15] и наличия артериальной гипертензии [28].

Макрофагальная инфильтрация зафиксирована и у пациентов с СД. Наибольшее количество макрофагов в клубочках выявлено у больных с умеренным гломерулосклерозом [22]. У больных с выра-

женной ДН обнаружена макрофагальная инфильтрация интерстиция [77]. Получены данные, что развитие ДН сопряжено с увеличением числа макрофагов, содержащих галектин-3, в канальцах и клубочках почек. Галектин-3 участвует в регуляции апоптоза, клеточной адгезии и пролиферации и имеет высокую аффинность к поздним продуктам гликации. В связи с этим представляет интерес тот факт, что количество галектин-3-содержащих клеток возрастает по мере увеличения альбуминурии и снижения функции почек [38].

Механизмы аккумуляции и активации воспалительных клеток. Процесс миграции мононуклеарных клеток и реализация их активности осуществляются в тесном взаимодействии с резидентными клетками почек и внеклеточным матриксом. Клубочковые и канальцевые клетки вызывают аттракцию и активацию мононуклеаров посредством выработки ряда молекул клеточной адгезии и цитокинов.

Молекулы клеточной адгезии. В настоящее время идентифицировано несколько типов этих молекул: селектины, интегрины, молекулы суперсемейства иммуноглобулинов, кадгеринины и др. Молекулы адгезии необходимы для реализации разных этапов выхода лейкоцитов из сосудистого русла и их проникновения в ткани [2]. На первом этапе миграции, когда лейкоциты замедляют движение и катятся по эндотелию ("краевое стояние"), важную роль играют селектины [3]. У животных с СД обнаружено возрастание экспрессии в почках Е-селектина [50] и Р-селектина [35]. У пациентов с ДН также обнаружена повышенная экспрессия этих молекул в клубочковых и интерстициальных капиллярах, прослежена связь между экспрессией селектинов и количеством мононуклеаров в интерстиции [29].

Полная остановка лейкоцитов и их трансмиграция в зону воспаления определяются взаимодействием экспрессируемых в лейкоцитах β_2 -интегринов с молекулами суперсемейства иммуноглобулинов [2, 3]. К настоящему времени наиболее изучена роль молекул межклеточной адгезии ICAM-1 (intercellular adhesion molecules). На разных экспериментальных моделях СД обнаружена их повышенная экспрессия в клубочках [39, 44, 63, 69, 74] и перитубулярных капиллярах [74]. В наших исследованиях зафиксирован факт гиперэкспрессии ICAM-1 в канальцах и, реже, в клубочках почек у больных СД 1-го типа с доклиническими стадиями нефропатии (данные ранее не публиковались).

Повышенная экспрессия ICAM-1 в клубочках обнаружена при различных морфологических формах гломерулонефритов, васкулите Шенлейна—Геноха, люпус-нефрите [42]. Активацию экспрессии ICAM-1 в канальцах и/или интерстиции наблюдали при гломерулонефритах [42], тубулоинтерстициальных нефритах [66], реакции отторжения почечного трансплантата [7]. Очевидно, активация синтеза адгезивных белков носит характер универсальной реакции при разных поражениях почек. Однако факторы, запускающие ее, различны. Наиболее вероятной причиной активации синтеза ICAM-1 при СД является гипергликемия. In vitro

показано, что высокий уровень глюкозы приводит к возрастанию продукции ICAM-1 в эндотелиальных [10] и мезангиальных [56] клетках. Помимо гипергликемии, синтез ICAM-1 в мезангиоцитах может вызывать оксидативный стресс [64], а также механическое напряжение в условиях внутриклубочковой гипертензии [59].

Как показали эксперименты, антитела, нейтрализующие ICAM-1, препятствуют развитию макрофагальной инфильтрации клубочков при СД [69]. Мыши линии db/db (модель СД 2-го типа) с "нокаутированным" геном ICAM-1 в значительной степени "защищены" от развития нефропатии: у них медленнее нарастает альбуминурия, менее выражены лейкоцитарная инфильтрация и морфологические изменения в клубочках и канальцах, медленнее развивается нефросклероз [16]. Это позволяет рассматривать ICAM-1 в качестве одного из ключевых медиаторов в развитии ДН.

Цитокины. Процесс развития лейкоцитарной инфильтрации в ходе воспаления регулируется хемотаксическими цитокинами, или хемокинами. Семейство хемокинов объединяет около 50 секреторных белков. Они воздействуют на клетки посредством "змеевидных" рецепторов, которые избирательно распределены среди отдельных популяций лейкоцитов [3]. Хемоаттрактантами для моноцитов выступают белки СС-семейства. Наиболее известный из них — моноцитарный хемоаттрактантный белок MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), входящий в подсемейство β -хемокинов. Клетками-мишенями MCP-1, помимо моноцитов, являются Т-клетки памяти, базофилы, НК-клетки, гемопоэтические предшественники [2]. Как показали эксперименты, почечная экспрессия MCP-1 при СД повышена [17, 28, 39, 54, 63]. По некоторым данным, это повышение наиболее заметно в канальцах [17]. У больных с выраженной ДН MCP-1-позитивные клетки обнаружены в интерстиции [77]. Установлено, что синтезировать MCP-1 способны клетки клубочков, в частности мезангиоциты [6, 9, 23, 34], а также эпителиоциты канальцев [76].

Высокий уровень глюкозы стимулирует экспрессию MCP-1 в мезангиальных клетках [9, 34]. Данный эффект опосредован через протеинкиназу C [34]. Синтез MCP-1 запускают ранние [9] и поздние [6] продукты гликации, внутриклубочковая гипертензия [23]. Липопротеиды низкой плотности также стимулируют продукцию MCP-1 в мезангиоцитах. Это привлекает в мезангий моноциты, которые захватывают большое количество липопротеидов и превращаются в "пенистые" клетки [43]. Моноциты и макрофаги способны вырабатывать MCP-1. Изменения продукции MCP-1 такими клетками в "диабетических" почках не изучены, однако известно, что мононуклеары периферической крови больных СД продуцируют большее количество MCP-1, чем клетки здоровых людей [33].

Функциональная роль MCP-1 не ограничивается привлечением макрофагов. Показано, что MCP-1 стимулирует продукцию ICAM-1 и интерлейкина-6 клетками эпителия канальцев. Таким образом, MCP-1 индуцирует воспалительный ответ канальцевых клеток и может играть важную роль в развитии тубулоинтерстициального воспаления и скле-

роза [76]. Доказательством роли MCP-1 в патогенезе ДН является то, что "нокаутирование" гена MCP-1 у мышей со стрептозотоциновым диабетом замедляет развитие поражения почек [17].

Важную роль в аттракции мононуклеаров играет хемокин RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted) — хемоаттрактант, индуцирующий экспрессию лейкоцитарных интегринов, взаимодействующих с ICAM. Синтез RANTES, как и MCP-1, в канальцах и собирательных трубках у крыс с ДН стимулирует трансформирующий фактор роста β (ТФР β), а также фактор роста гепатоцитов [78]. Повышение продукции RANTES в канальцах у больных СД 2-го типа с ДН коррелирует со степенью протеинурии и с инфильтрацией интерстиция [47]. Другим хемоаттрактантом, вовлеченным в аккумуляцию макрофагов, является остеопонтин. Повышение экспрессии остеопонтина в канальцах, взаимосвязанное с макрофагальной инфильтрацией и с интерстициальным фиброзом, зафиксировано при экспериментальном СД [37].

Обнаружено, что в самые ранние сроки после индукции диабета в почечных клубочках крыс возрастает экспрессия интерлейкина-1 β [63]. Данный цитокин индуцирует синтез молекул адгезии (Е-селектина, ICAM-1) и хемокинов (включая MCP-1) в эндотелии [2], поэтому повышение его продукции в клубочках может иметь важное значение для миграции мононуклеаров. Роль других групп цитокинов в развитии ДН нуждается в уточнении.

Внутриклеточные транскрипционные факторы. Процесс провоспалительной активации клубочковых и канальцевых клеток, а также мигрирующих в почки мононуклеаров в значительной степени определяется фактором транскрипции NF-kB (Nuclear Factor kB). Последний регулирует экспрессию генов острофазовых белков, молекул адгезии и провоспалительных цитокинов [80]. Показано, что гипергликемия вызывает активацию NF-kB в мезангиоцитах. Этот эффект опосредован через протеинкиназу C и окислительный стресс [27, 56]. Продукты гликации могут активировать NF-kB в эпителиоцитах канальцев [48] и макрофагах [18]. Другим стимулятором NF-kB является ангиотензин II [39]. Доказано, что повышение уровня ангиотензина II в канальцах и интерстиции у больных с ДН сопровождается активацией NF-kB [47]. Синтез NF-kB в моноцитах крови у пациентов с СД возрастает по мере увеличения выраженности нефропатии [30]. NF-kB опосредует эффект глюкозы на синтез MCP-1 мезангиальными клетками [27]. У больных СД 2-го типа обнаружена связь между активацией NF-kB и экспрессией MCP-1 и RANTES в клубочках, канальцах и интерстиции [47]. От активации NF-kB зависит увеличение синтеза Р-селектина [35] и интерлейкина-6 [48] в почках при СД.

В регуляцию провоспалительной активности клеток вовлечены PPARs (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors). Последние относятся к ядерным факторам транскрипции и представлены в виде трех изоформ: PPAR- α , PPAR- β/δ и PPAR- γ . Синтез PPARs обнаружен в большинстве типов клеток, при этом PPAR- α наиболее активно экспрессируется в печени, почках и сердце, а PPAR- γ

— в жировой ткани. Лигандами для всех изоформ являются жирные кислоты, для PPAR- α — фибраты, для PPAR- γ — глитазоны [20]. В последние годы установлены противовоспалительные эффекты агонистов PPAR- α и PPAR- γ , которые связывают с торможением активации NF-kB, ингибированием синтеза молекул адгезии, миграцией моноцитов и выработкой провоспалительных цитокинов в моноцитах и макрофагах [20, 25, 31]. Показана способность агонистов PPAR- α и PPAR- γ уменьшать воспалительные реакции в крупных сосудах [31, 65], что может иметь значение в профилактике атеросклероза.

В почках PPAR- α экспрессируются преимущественно в канальцах, в меньшей степени в мезангиальных клетках; PPAR- γ — в мезангиальных клетках, канальцах и в собирательных трубках [24, 25]. В функции PPAR- α входит регуляция энергетического метаболизма почек, в частности β -окисления жирных кислот. PPAR- γ регулируют дифференцировку и функцию мезангиальных клеток [25]. Обе изоформы PPARs участвуют в воспалительном процессе. Показано, что "выключение" гена PPAR- α у мышей с экспериментальным СД приводит к быстрому развитию нефропатии. В почках таких животных обнаруживают аккумуляцию коллагена IV типа и остеопонтина, макрофагальную инфильтрацию и апоптоз клубочковых клеток, экспансию мезангии и гломерулосклероз [58]. Какую роль в развитии ДН играет PPAR- γ , можно предположить по косвенным данным. На модели экспериментального сепсиса у мышей показано, что агонист PPAR- γ розиглитазон уменьшает экспрессию молекул адгезии и моноцитарно-макрофагальную инфильтрацию почек [40]. Введение розиглитазона и циглитазона снижает экспрессию ICAM-1, лейкоцитарную инфильтрацию и степень повреждения почки в условиях экспериментальной ишемии и реперфузии [67].

Роль воспалительных реакций в развитии нефросклероза. В настоящее время установлено, что выраженность ДН при экспериментальном СД связана с интенсивностью воспаления в почках. На моделях показана взаимосвязь макрофагальной инфильтрации клубочков и канальцев с выраженностью почечного фиброза, альбуминурией и клиренсом креатинина [14, 15]. Стадия гломерулосклероза у пациентов с СД также зависит от количества макрофагов [22].

Участие моноцитов/макрофагов в развитии репаративных и склеротических реакций реализуется посредством секреции цитокинов и факторов роста. Эксперименты *in vitro* показали, что активация макрофагов в условиях повышенного уровня глюкозы под действием продуктов гликации или MCP-1 сопровождается синтезом ТФР β [16, 78] — мощного стимулятора синтеза коллагена и других компонентов матрикса. При высоком уровне глюкозы синтез коллагена возрастает и в самих мононуклеарах [46]. Другая функция макрофагов, важная для развития склероза, состоит в стимуляции миграции и пролиферации фибробластов. Вероятно, этот эффект опосредован через интерлейкин-1 и фактор роста тромбоцитов [15]. Кроме того, прибывшие в очаг воспаления мононуклеары способны вызы-

вать следующую волну миграции. Активированные макрофаги вырабатывают большое количество хемокинов, в том числе MCP-1 и остепонтина [14], а также увеличивают экспрессию ICAM-1 в канальцевых клетках [16]. Таким образом, создаются условия для привлечения новых популяций мононуклеаров и хронизации воспалительного процесса. Следствием этого становится аккумуляция межклеточного матрикса и в конечном итоге нефросклероз.

Представленные данные свидетельствуют о том, что развитие ДН тесно связано с хроническим низкоинтенсивным воспалением в почках. В его основе лежат сложные нарушения коопераций между резидентными клетками почек (эндотелиальными и эпителиальными клетками, мезангиоцитами) и мигрирующими в почки мононуклеарами (прежде всего моноцитами/макрофагами). По-видимому, воспалительные реакции при ДН являются вторичными по отношению к гипергликемии и нарушениям метаболизма. Тем не менее они вносят существенный вклад в развитие диабетического нефросклероза.

Воспалительные реакции, принципиально сходные с описанными выше в почках, обнаружены у больных СД в сетчатке глаза [45], коронарных сосудах [12], аорте [21]. Их универсальность помогает объяснить тесную связь между развитием нефропатии, ретинопатии и макроангиопатии при СД.

Маркеры хронического воспаления у пациентов с ДН

Патофизиологические данные о роли воспалительных реакций в развитии ДН определили интерес исследователей к диагностической значимости различных маркеров воспаления при этом осложнении.

Белки острой фазы. В ряде работ показана связь между уровнем острофазовых белков в крови и степенью диабетического поражения почек. При использовании высокочувствительных методов установлено возрастание концентрации С-реактивного белка у больных СД 1-го [62] и СД 2-го типов [19, 41] по мере увеличения альбуминурии. Аналогичную взаимосвязь при СД 2-го типа продемонстрировали фибриноген [8, 19] и сывороточный амилоидный пептид А [19, 41]. У больных СД 2-го типа установлена корреляция между уровнем фибриногена и толщиной клубочковых базальных мембран [19].

Молекулы клеточной адгезии. Среди адгезивных белков наибольшее внимание привлекли ICAM-1. При обоих типах СД показана зависимость уровня ICAM-1 от выраженности нефропатии [41, 51]. S. Guler и соавт. выявили повышение ICAM-1 у больных СД 2-го типа только при наличии микро- или макроальбуминурии [26]. В работе М. В. Шестаковой и соавт. [4] обнаружено повышение уровня Е-селектина в сыворотке крови при СД 1-го типа, наиболее выраженное на протеинурической стадии ДН. Содержание Е-селектина оказалось повышено и у больных СД 2-го типа [11], однако взаимосвязь его уровня со стадией ДН требует уточнения.

Цитокины. Последние исследования показали, что изменения концентрации MCP-1 связаны с

развитием ДН. Обнаружено, что у больных СД 1-го типа с микроальбуминурией более высокое содержание MCP-1 в плазме крови по сравнению со здоровыми людьми и с пациентами с нормоальбуминурией [13]. У больных СД 2-го типа возрастание уровня MCP-1 наблюдалось на стадии макроальбуминурии [70]. Экскреция MCP-1 с мочой у пациентов с СД повышается при наличии нефропатии [9, 72] и коррелирует с выраженностью макрофагальной инфильтрации интерстиция [77].

Предпринимаются попытки связать развитие ДН с продукцией интерлейкинов. Наиболее изучен в этом отношении интерлейкин-6. В большинстве работ [8, 19, 62, 72] выявлена закономерность между повышением его уровня и альбуминурией. Обнаружена прямая корреляция между толщиной клубочковых базальных мембран и содержанием интерлейкина-6 в крови у пациентов с СД 2-го типа [19]. Описана взаимосвязь альбуминурии с экскрецией интерлейкина-6 и интерлейкина-8 у этих больных [72]. По нашим данным, высокий уровень интерлейкина-1 β в крови у больных СД 1-го типа сочетается с быстрым прогрессированием микроангиопатий [1].

Приведенные данные косвенно подтверждают роль хронического низкоинтенсивного воспаления в формировании нефропатии у пациентов с СД. Задачей будущих исследований является определение наиболее информативных маркеров, отражающих воспалительные реакции в почках при СД.

Подходы к коррекции воспалительных реакций при ДН

Участие воспалительных реакций в формировании ДН ставит вопрос о возможностях и клиническом значении их коррекции.

Инсулин. Во многих цитированных выше работах описывается связь между стадией воспаления в почках и гипергликемией. Это дает основание предполагать, что коррекция уровня глюкозы может влиять на интенсивность воспалительных реакций. Как показано в экспериментах, введение инсулина крысам с СД уменьшает экспрессию ICAM-1 и мононуклеарную инфильтрацию клубочков [63, 69]. Вместе с тем гиперинсулинемия может оказывать провоспалительный эффект. Установлено, что высокий уровень инсулина повышает экспрессию ICAM-1 в эндотелиальных клетках и стимулирует адгезию нейтрофилов к эндотелию [52].

Препараты сульфонилмочевины. Вероятно, любые средства, понижающие уровень глюкозы, уменьшают воспаление при СД. Однако этот эффект может быть не одинаков у разных препаратов. Так, в эксперименте показаны преимущества гликлазида перед глибенкламидом по уменьшению выраженности макрофагальной миграции в почки, экспрессии ICAM-1 и темпов развития гломерулосклероза. Благоприятные эффекты гликлазида оказались связаны с его антиоксидантными свойствами [53].

Тиазолидиндионы. Помимо повышения чувствительности к инсулину, агонисты PPAR- γ тиазолидиндионы (глитазоны) оказывают антипротеину-

рический эффект при СД [49]. Нефропротективные свойства этих препаратов могут отчасти объясняться их прямым действием на почки, в том числе противовоспалительным. Показано, что у животных с СД розиглитазон блокирует активацию NF- κ B в мезангиальных клетках и уменьшает их пролиферацию и апоптоз [79]. Подавление NF- κ B в мезангиоцитах розиглитазоном уменьшает продукцию MCP-1 и хемотаксис моноцитов [23]. В культивируемых канальцевых клетках розиглитазон снижает экспрессию ICAM-1, индуцированную ФНО α и интерлейкином-1. Эти эффекты также связаны с блокированием NF- κ B [40]. Агонисты PPAR- γ , в частности пиоглитазон, ингибируют пролиферацию канальцевых клеток и синтез ими MCP-1 в условиях избытка глюкозы [55]. Кроме того, агонисты PPAR- γ блокируют синтез провоспалительных цитокинов моноцитами [36]. Лечение пиоглитазоном больных СД 2-го типа, осложненным ДН, сопровождается снижением уровня в крови С-реактивного белка и интерлейкина-6 [5]. Установленное влияние глитазонов на клетки нефронов и воспалительные клетки позволяет предполагать, что данные препараты могут оказывать нефропротективный эффект независимо от сахарпонижающего действия.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (АРА). Установление роли ангиотензина II в активации NF- κ B и продукции цитокинов позволяет предполагать, что вещества, блокирующие синтез или рецепцию ангиотензина II, оказывают противовоспалительное действие. У животных с экспериментальным диабетом АРА ингибируют синтез субединицы NF- κ B p65, уменьшают продукцию MCP-1 и макрофагальную инфильтрацию в почках [39]. Применение лизиноприла у больных СД 2-го типа, имеющих микро- или макроальбуминурию, сопровождается уменьшением экскреции с мочой MCP-1 и альбумина [6]. Как эналаприл, так и кандесартан уменьшают уровень циркулирующих ICAM-1 у больных СД 2-го типа [61]. Таким образом, в реализации нефропротективных эффектов ингибиторов АПФ и АРА, доказанных многочисленными исследованиями, могут иметь значение их противовоспалительные свойства.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Терапия статинами приводит к уменьшению степени хронического воспаления в сосудистой стенке, что немаловажно при атеросклерозе [68]. По аналогии противовоспалительные эффекты статинов в почках могут иметь значение для нефропротекции. По экспериментальным данным церивастатин снижает активацию NF- κ B, экспрессию ICAM-1, макрофагальную инфильтрацию клубочков и препятствует росту альбуминурии на ранних стадиях ДН у крыс со стрептозотоциновым диабетом [74]. Кроме того, препарат уменьшает вызванную СД гиперэкспрессию MCP-1 и ТФР β в почках, что сочетается с уменьшением макрофагальной инфильтрации и экспансии мезангия [54]. Описанные свойства не связаны с липидснижающим действием и относятся к числу так называемых плейотропных эффектов статинов.

Фибраты. Выступая в качестве лигандов PPAR α , фибраты не только оказывают благоприятное влияние на липидный обмен, но и снижают интенсивность воспаления. В частности, они уменьшают воспалительные реакции, окислительный стресс, миграцию и рост гладкомышечных клеток в сосудистой стенке, блокируя сигнальные пути, связанные с NF- κ B [25]. In vitro показано, что фенофибрат уменьшает адгезию лейкоцитов на мезангиальных клетках в условиях культивирования с избытком глюкозы [58]. У мышей линии db/db (модель СД 2-го типа) фенофибрат уменьшает экспансию мезангия и альбуминурию [57]. Заметим, что нефропротективное действие статинов и фибратов пока не доказано в контролируемых исследованиях.

Макролидные антибиотики. Противовоспалительные свойства макролидных антибиотиков связаны с угнетением активации NF- κ B в лейкоцитах, ингибированием генов молекул адгезии, торможением продукции провоспалительных цитокинов [71]. В экспериментах показано нефропротективное действие эритромицина при СД. Установлено, что у крыс со стрептозотоциновым диабетом этот препарат уменьшает экспрессию ICAM-1 и макрофагальную инфильтрацию клубочков, тормозит синтез коллагена IV типа, препятствует развитию гипертрофии клубочков, экспансии мезангия и росту альбуминурии. Указанные эффекты связаны со способностью эритромицина угнетать активность NF- κ B [73].

Иммуносупрессанты применяются у больных СД после трансплантации почки. Они характеризуются выраженной способностью подавлять воспалительные реакции. В последние годы для иммуносупрессии у реципиентов почечного трансплантата применяют мофетил микофенолат. Механизм его действия связан с ингибированием инозинмонофосфатдегидрогеназы — главного фермента в синтезе гуанинсодержащих нуклеотидов, локализуемых главным образом в активированных лимфоцитах. В экспериментальных работах показано, что терапия микофенолатом снижает альбуминурию, уменьшает инфильтрацию клубочков и интерстиция и тормозит развитие нефросклероза у животных, больных диабетом [60, 75]. Нефропротективная активность мофетил микофенолата у пациентов с СД нуждается в изучении.

Перспективные подходы. Изучение медиаторов воспалительных реакций позволило выделить несколько новых объектов для противовоспалительной терапии при ДН. По экспериментальным данным, ингибиторы протеинкиназы С уменьшают выраженность воспалительных реакций, в частности тормозят экспрессию ICAM-1 и адгезию нейтрофилов к эндотелию в условиях гиперинсулинемии [52]. Ингибирование данного фермента приводит к подавлению синтеза MCP-1 в культуре мезангиальных клеток [27]. Ингибитор β -изоформы протеинкиназы С рубокситаурин уменьшает экспрессию остеопонтина, аккумуляцию макрофагов и развитие тубулоинтерстициального фиброза при экспериментальном СД [37]. NF- κ B — еще одна потенциальная мишень для противовоспалительных средств. В экспериментах показано, что применение ингибитора NF- κ B уменьшает синтез

МСР-1 и макрофагальную инфильтрацию в почках [39]. Воспалительные реакции в почках при СД блокируют также ингибиторы альдозоредуктазы [69], блокаторы ангиогенеза [32], простаглицлины [81].

Таким образом, изучение влияния препаратов разных классов, применяющихся в лечении ДН, на течение воспалительных реакций в почках позволяет с новых позиций оценить механизм их нефропротективного действия. Дальнейшее исследование роли воспалительных реакций в развитии ДН, несомненно, поможет найти новые подходы к профилактике и лечению этого грозного осложнения.

ЛИТЕРАТУРА

- Бондарь И. А. Клинические, метаболические и иммунные особенности развития и прогрессирования поздних осложнений сахарного диабета: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 1997.
- Пальцев М. А., Иванов А. А., Северин С. Е. Межклеточные взаимодействия. — 2-е изд. — М., 2003.
- Раїт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. — М., 2000. — С. 83–96.
- Шестакова М. В., Кочемасова Т. В., Горелышева В. А. и др. // Тер. арх. — 2002. — № 6. — С. 24–27.
- Agarwal R. // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2006. — Vol. 290, N 3. — P. F600–F605.
- Amann B., Tinzmann R., Angelkort B. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, N 8. — P. 2421–2425.
- Andersen C. B., Blaeher H., Ladefoged S., Larsen S. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1992. — Vol. 7, N 2. — P. 147–154.
- Aso Y., Yoshida N., Okumura K. et al. // Clin. Chim. Acta. — 2004. — Vol. 348, N 1–2. — P. 139–145.
- Banba N., Nakamura T., Matsumura M. et al. // Kidney Int. — 2000. — Vol. 58, N 2. — P. 684–690.
- Baumgartner-Parzer S. M., Wagner L., Pettermann M. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, N 11. — P. 1367–1370.
- Boulbou M. S., Koukoulis G. N., Makri E. D. et al. // Int. J. Cardiol. — 2005. — Vol. 98, N 1. — P. 39–44.
- Burke A. P., Kolodgie F. D., Zieske A. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2004. — Vol. 24, N 7. — P. 1266–1271.
- Chiarelli F., Cipollone F., Mohn A. et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25, N 10. — P. 1829–1834.
- Chow F., Ozols E., Nikolic-Paterson D. J. et al. // Kidney Int. — 2004. — Vol. 65, N 1. — P. 116–128.
- Chow F. Y., Nikolic-Paterson D. J., Atkins R. C., Tesch G. H. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2004. — Vol. 19, N 12. — P. 2987–2996.
- Chow F. Y., Nikolic-Paterson D. J., Ozols E. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005. — Vol. 16, N 6. — P. 1711–1722.
- Chow F. Y., Nikolic-Paterson D. J., Ozols E. et al. // Kidney Int. — 2006. — Vol. 69, N 1. — P. 73–80.
- Cohen M. P., Shea E., Chen S. et al. // J. Lab. Clin. Med. — 2003. — Vol. 141, N 4. — P. 242–249.
- Dalla Vestra M., Mussap M., Gallina P. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005. — Vol. 16. — Suppl. 1. — P. S78–S82.
- Delerive P., Fruchart J. C., Staels B. // J. Endocrinol. — 2001. — Vol. 169, N 3. — P. 453–459.
- Feng L., Matsumoto C., Schwartz A. et al. // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28, N 2. — P. 379–384.
- Furuta T., Saito T., Ootaka T. et al. // Am. J. Kidney Dis. — 1993. — Vol. 21, N 5. — P. 480–485.
- Gruden G., Setti G., Hayward A. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005. — Vol. 16, N 3. — P. 688–696.
- Guan Y., Breyer M. D. // Kidney Int. — 2001. — Vol. 60, N 1. — P. 14–30.
- Guan Y. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — Vol. 15, N 11. — P. 2801–2815.
- Guler S., Cakir B., Demirbas B. et al. // Horm. Res. — 2002. — Vol. 58, N 2. — P. 67–70.
- Ha H., Yu M. R., Choi Y. J. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2002. — Vol. 13, N 4. — P. 894–902.
- Hartner A., Veelken R., Wittmann M. et al. // BMC Nephrol. — 2005. — Vol. 6, N 1. — P. 6.
- Hirata K., Shikata K., Matsuda M. et al. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41, N 2. — P. 185–192.
- Hofmann M. A., Schiekofer S., Isermann B. et al. // Diabetologia. — 1999. — Vol. 42, N 2. — P. 222–232.
- Hsueh W. A., Jackson S., Law R. E. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 2. — P. 392–397.
- Ichinose K., Maeshima Y., Yamamoto Y. et al. // Diabetes. — 2005. Vol. 54, N 10. — P. 2891–2903.
- Ihm C. G., Park J. K., Hong S. P. et al. // J. Korean. Med. Sci. — 1997. — Vol. 12, N 6. — P. 539–544.
- Ihm C. G., Park J. K., Hong S. P. et al. // Nephron. — 1998. — Vol. 79, N 1. — P. 33–37.
- Iwamoto M., Mizuiri S., Arita M., Hemmi H. // Tohoku J. Exp. Med. — 2005. — Vol. 206, N 2. — P. 163–171.
- Jiang C., Ting A. T., Seed B. // Nature. — 1998. — Vol. 391, N 6662. — P. 82–86.
- Kelly D. J., Chanty A., Gow R. M. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005. — Vol. 16, N 6. — P. 1654–1660.
- Kikuchi Y., Kobayashi S., Hemmi N. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2004. — Vol. 19, N 3. — P. 602–607.
- Lee F. T., Cao Z., Long D. M. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — Vol. 15, N 8. — P. 2139–2151.
- Lee S., Kim W., Kang K. P. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2005. — Vol. 20, N 6. — P. 1057–1065.
- Leinonen E. S., Hiukka A., Hurt-Camejo E. et al. // J. Intern. Med. — 2004. — Vol. 256, N 2. — P. 119–127.
- Lhotta K., Neumayer H. P., Joannidis M. et al. // Clin. Sci. — 1991. — Vol. 81, N 4. — P. 477–481.
- Lynn E. G., Siow Y. L. et al. // Kidney Int. — 2000. — Vol. 57, N 4. — P. 1472–1483.
- Matsui H., Suzuki M., Tsukuda R. et al. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 1996. — Vol. 32, N 1–2. — P. 1–9.
- Meleth A. D., Agron E., Chan C. C. et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2005. — Vol. 46, N 11. — P. 4295–4301.
- Mene P., Caenazzo C., Pugliese F. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2001. — Vol. 16, N 5. — P. 913–922.
- Mezzano S., Droguett A., Burgos M. E. et al. // Kidney Int. — 2003. — Vol. 86. — Suppl. — P. S64–S70.
- Morcos M., Sayed A. A., Bierhaus A. et al. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51, N 12. — P. 3532–3544.
- Nakamura T., Ushiyama C., Suzuki S. et al. // Diabet. Med. — 2001. — Vol. 18, N 4. — P. 308–313.
- Narumi S., Onozato M. L., Tojo A. et al. // Nephron. — 2001. — Vol. 89, N 2. — P. 161–171.
- Nelson C. L., Karschikus C. S., Dragicevic G. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2005. — Vol. 20, N 11. — P. 2420–2426.
- Okouchi M., Okayama N., Shimizu M. et al. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45, N 4. — P. 556–559.
- Onozato M. L., Tojo A., Goto A., Fujita T. // Kidney Int. — 2004. — Vol. 65, N 3. — P. 951–960.
- Ota T., Takamura T., Ando H. et al. // Diabetologia. — 2003. — Vol. 46, N 6. — P. 843–851.
- Panchapakesan U., Pollock C. A., Chen X. M. // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2004. — Vol. 287, N 3. — P. F528–F534.
- Park C. W., Kim J. H., Lee J. H. et al. // Diabetologia. — 2000. — Vol. 43, N 12. — P. 1544–1553.
- Park C. W., Zhang Y., Fan X. F. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2003. — Vol. 14. — P. 393A.
- Park C. W., Kim H. W., Ko S. H. et al. // Diabetes. — 2006. — Vol. 55, N 4. — P. 885–893.
- Riser B. L., Varani J., Cortes P. et al. // Am. J. Pathol. — 2001. — Vol. 158, N 1. — P. 11–17.
- Rodriguez-Iturbe B., Quiroz Y., Shahkarami A. et al. // Kidney Int. — 2005. — Vol. 68, N 3. — P. 1041–1047.
- Rosei E. A., Rizzoni D., Muesan M. L. et al. // J. Hypertens. — 2005. — Vol. 23, N 2. — P. 435–444.
- Saraheimo M., Teppo A. M., Forsblom C. et al. // Diabetologia. — 2003. — Vol. 46, N 10. — P. 1402–1407.
- Sassy-Prigent C., Heudes D., Mandet C. // Diabetes. — 2000. — Vol. 49, N 3. — P. 466–475.
- Satriano J. A., Banas B., Luckow B. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1997. — Vol. 8, N 4. — P. 596–603.
- Seki N., Bujo H., Jiang M. et al. // Atherosclerosis. — 2005. — Vol. 178, N 1. — P. 1–7.
- Shappell S. B., Mendoza L. H., Gurpinar T. et al. // Nephron. — 2000. — Vol. 85, N 2. — P. 156–166.
- Sivarajah A., Chatterjee P. K., Patel N. S. et al. // Am. J. Nephrol. — 2003. — Vol. 23, N 4. — P. 267–276.
- Steffens S., Mach F. // Semin. Vasc. Med. — 2004. — Vol. 4, N 4. — P. 417–422.
- Sugimoto H., Shikata K., Hirata K. et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46. — P. 2075–2081.

70. Takebayashi K., Matsumoto S., Aso Y., Inukai T. // J. Diabetes Complications. — 2006. — Vol. 20, N 2. — P. 98–104.
71. Tamaoki J., Kadoya J., Takizawa H. // Am. J. Med. — 2004. — Vol. 117. — Suppl. 9. — P. A5S–A11S.
72. Tashiro K., Koyanagi I., Saitoh A. et al. // J. Clin. Lab. Anal. — 2002. — Vol. 16, N 1. — P. 1–4.
73. Tone A., Shikata K., Sasaki M. et al. // Diabetologia. — 2005. — Vol. 48, N 11. — P. 2402–2411.
74. Usui H., Shikata K., Matsuda M. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2003. — Vol. 18. — P. 265–272.
75. Uimura R., Fujihara C. K., Mattar A. L. et al. // Kidney Int. — 2003. — Vol. 63, N 1. — P. 209–216.
76. Viedt C., Dechend R., Fei J. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2002. — Vol. 13, N 6. — P. 1534–1547.
77. Wada T., Furuichi K., Sakai N. et al. // Kidney Int. — 2000. — Vol. 58, N 4. — P. 1492–1499.
78. Wang S. N., LaPage J., Hirschberg R. // Kidney Int. — 2000. — Vol. 57, N 3. — P. 1002–1014.
79. Weissgarten J., Berman S., Efrati S. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2006. Vol. 21, N 5. — P. 1198–1204.
80. Wu J. T., Kral J. G. // J. Surg. Res. — 2005. — Vol. 123, N 1. — P. 158–169.
81. Yamashita T., Shikata K., Matsuda M. et al. // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2002. — Vol. 57, N 3. — P. 149–161.
82. Young B. A., Johnson R. J., Alpers C. E. et al. // Kidney Int. — 1995. — Vol. 47, N 3. — P. 935–944.

Поступила 04.07.06

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 615.357:577.175.3221.03:616-056.232-053.21.036.8

И. И. Дедов, Т. Ю. Ширяева, О. В. Фофанова, О. Б. Безлепкина, Е. В. Нагаева,
А. В. Мишарин, В. А. Петеркова

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА РАСТАН® У ДЕТЕЙ С ДЕФИЦИТОМ ГОРМОНА РОСТА И СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО—ТЕРНЕРА

Институт детской эндокринологии ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Оценивались эффективность и безопасность применения нового отечественного препарата Растан® (рекомбинантный гормон роста человека) у детей с дефицитом гормона роста (ДГР) и синдромом Шерешевского—Тернера (СШТ). Проведено открытое клиническое исследование, в котором приняли участие 35 детей с ДГР и СШТ. Основными критериями эффективности являлись динамика роста и расчетная годовая скорость роста; также оценивались динамика SDS роста и уровни ИРФ-1 и ИРФСБ-3. Растан® вводили в течение 6 мес ежедневно подкожно, доза препарата составила 0,033 мг на 1 кг массы тела в день у детей с ДГР и 0,05 мг на 1 кг у детей с СШТ.

Все пациенты завершили исследование. Рост пациентов достоверно увеличился в ходе исследования, как среди всех пациентов ($p < 0,0001$), так и в группах пациентов с ДГР ($p < 0,0001$) и СШТ ($p < 0,0001$). SDS роста статистически достоверно увеличился в ходе исследования, как среди всех пациентов ($p < 0,0001$), так и в группах пациентов с ДГР ($p < 0,0001$) и СШТ ($p < 0,0001$). Средняя расчетная скорость роста за 6 мес лечения составила $12,4 \pm 3,76$ см в год. На фоне проводимой терапии отмечено 2–3-кратное повышение исходно низких уровней ИРФ-1 и ИРФСБ-3.

Отмеченные нежелательные явления были незначительно выражены и не требовали отмены препарата.

Препарат Растан® продемонстрировал хорошую эффективность и безопасность при его применении у детей с ДГР и СШТ.

Ключевые слова: гормон роста, Растан®, дефицит гормона роста, синдром Шерешевского—Тернера.

The effectiveness and safety of the new Russian drug Rastan® (recombinant human growth hormone) were evaluated in children with growth hormone deficiency (GHD) and Turner's syndrome (TS).

An open-labeled clinical study of the drug was performed in 35 children with GHD or TS. The main efficacy criteria were growth changes and yearly calculated height velocity; the secondary criteria were changes in height SDS and IGF-1 and IGFBP-3 levels. Rastan® was subcutaneously injected daily for 6 months; the dose of the drug being 0.033 mg/kg in GHD and 0.05 mg/day in TS. All enrolled 35 patients completed the study. During the study, the patients' growth significantly increased in all the patients ($P < 0.0001$), in those with GHD ($P < 0.0001$) and TS ($P < 0.0001$). Height SDS statistically significantly increased in all the patients ($P < 0.0001$) and in the GHD ($P < 0.0001$) and TS ($P < 0.0001$) groups. Over 6 months of therapy, the average estimated height velocity was 12.4 ± 3.76 cm/year. There were 2–3-fold increases in lower baseline IGF-1 and IGFBP levels.

The adverse reactions were mild and required no drug discontinuation.

Rastan® was effective and well tolerated in patients with GHD or TS.

Key words: growth hormone, Rastan, growth hormone deficiency, Turner's syndrome.

Хорошо известно, что многие эндокринные, соматические, генетические и хромосомные заболевания сопровождаются задержкой роста [1]. При этом наиболее выраженные клинические проявления и тяжелый прогноз болезни имеют пациенты с дефицитом гормона роста (ДГР), составляющие не более 8–9% от общего количества низкорослых детей [3, 21]. Из хромосомных заболеваний, достаточно часто связанных с задержкой роста, распро-

страненность только синдрома Шерешевского—Тернера (СШТ), по данным разных авторов, составляет от 1:2000 до 1:5000 новорожденных девочек, что в 2–3 раза превышает распространенность ДГР. При классическом варианте СШТ (кариотип 45 X0) рост больных обычно не превышает 142–145 см, при мозаицизме (45 X0/46 XX) они могут быть несколько выше. Нередко именно низкий рост ставится причиной обращения к специалисту;