

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY

Журнал “Нефрология”

*входит в “Перечень периодических научных и научно-технических изданий,
выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется
публикация основных результатов диссертаций на соискание
ученой степени доктора наук”.*

SAINT PETERSBURG PAVLOV STATE
MEDICAL UNIVERSITY

NORTH-WEST NEPHROLOGY
AND DIALYSIS ASSOCIATION

SPC «NEPHRON»

NEPHROLOGY

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

Editor-in-Chief

A.V.SMIRNOV

Vice Editors

A.M.Essaian, I.G.Kayukov

Editorial Board

S.Kh.Al-Shukri, A.L.Ariev, R.V.Babakhanyan, V.A.Dobronravov,
V.M.Ermolenko, V.V.Levanovich, N.A.Mukhin,
A.Sh.Rumyantsev, N.D.Savenkova, E.M.Shilov, A.N.Shishkin,
N.N.Smirnova, O.D.Yagmourov, Ya.F.Zverev

Executive Secretary

I.I.Trofimenko

Editorial advisory board

A.Gadaev (Tashkent, Uzbekistan), A.I.Gozhenko (Odessa, Ukraine), K.Ya.Gurevich (St.Petersburg, Russia), E.E.Zvartau (St.Petersburg, Russia), V.Kliem (Hanover-Muenden, Germany), N.A.Kolesnik (Kiev, Ukraine), B.G.Lukichev (St.Petersburg, Russia), A.M.Macleod (Aberdeen, United Kingdom), A.V.Nabokov (Hanover-Muenden, Germany), Yu.V.Natochin (St.Petersburg, Russia), D.N.Paskalev (Varna, Bulgaria), V.Ya.Plotkin (St.Petersburg, Russia), K.M.Sergeeva (St.Petersburg, Russia), N.A.Tkachuk (St.Petersburg, Russia), N.A.Tomilina (Moscow, Russia), D.Tsakiris (Thessaloniki, Greece), N.A.Yaitsky (St.Petersburg, Russia)

Director of enlightening non-commercial
independent organisation «Nephrology»

A.G.KUCHER

Volume 10 • № 1 • 2006

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
ST.PETERSBURG • 2006

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. акад. И.П.ПАВЛОВА

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ
НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

НПО «НЕФРОН»

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

Главный редактор

А.В.СМИРНОВ

Заместители главного редактора

А.М.Есаян, И.Г.Каюков

Редакционная коллегия

С.Х.Аль-Шукри, А.Л.Арьев, Р.В.Бабаханян,
В.А.Добронравов, В.М.Ермоленко, Я.Ф.Зверев,
В.В.Леванович, Н.А.Мухин, А.Ш.Румянцев, Н.Д.Савенкова,
Н.Н.Смирнова, Е.М.Шилов, А.Н.Шишкин, О.Д.Ягмуров

Ответственный секретарь

И.И.Трофименко

Редакционный совет

А.Гадаев (Ташкент, Узбекистан), А.И.Гоженко (Одесса, Украина), К.Я.Гуревич (Санкт-Петербург, Россия), Э.Э.Звартау (Санкт-Петербург, Россия), Ф.Клим (Гановер-Мюнден, Германия), Н.А.Колесник (Киев, Украина), Б.Г.Лукичев (Санкт-Петербург, Россия), А.М.Маклеод (Абердин, Великобритания), А.В.Набоков (Гановер-Мюнден, Германия), Ю.В.Наточин (Санкт-Петербург, Россия), Д.Н.Паскалев (Варна, Болгария), В.Я.Плоткин (Санкт-Петербург, Россия), К.М.Сергеева (Санкт-Петербург, Россия), В.Н.Ткачук (Санкт-Петербург, Россия), Н.А.Томилина (Москва, Россия), Д.Тзакирис (Фессалоники, Греция), Н.А.Яицкий (Санкт-Петербург, Россия)

Директор просветительской автономной
некоммерческой организации «Нефрология»

А.Г.КУЧЕР

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2006

Том 10 • № 1 • 2006

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ

Дорогие коллеги!

Напоминаем вам, что наш журнал выходит 4 раза в год – в конце каждого квартала. Теперь для вас имеется новая возможность оформления подписки на наш журнал.

С 2006 года вы можете воспользоваться услугами нашего официального представителя – интернет-магазина Setbook.ru, принимающего заказы на подписку и приобретение отдельных номеров журналов нашего издательства.

Оформить заказ можно прямо на сайте <http://www.setbook.ru>, по электронной почте info@setbook.ru (приобретение отдельных номеров), pelena@setbook.ru (подписка), а также по телефонам в Москве: подписка и приобретение отдельных номеров журналов – (495)160-58-56, (495)160-58-48/47, (495)974-02-09/10

Различные формы оплаты и удобные способы доставки, в т.ч. для Москвы и Санкт-Петербурга курьерская доставка и самовывоз.

Как и раньше, вы можете оформить подписку на журнал в почтовых отделениях по каталогам «Роспечати»

Подписные индексы прежние:

- для индивидуальных подписчиков: на полугодие; индекс 45860
- для индивидуальных подписчиков: годовая; индекс 47959
- для организаций: индекс 45861

Зав. редакцией О.А.Новикова
Корректор Л.В.Ворченко
Переводчик Л.К.Волынская
Художественное оформление обложки А.И.Приймак
Компьютерная верстка Н.В.Горожий

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации
по печати. Свидетельство № 016290 от 30.06.97.
Сдан в набор 25.01.2006. Подписан в печать 22.02.2006.
Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 7. Тираж 600 экз.

Адрес редакции: 197089, Санкт-Петербург, ул.Льва Толстого, 17,
СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова, Нефрокорпус, журнал «Нефрология»
Тел.: (812) 346-39-26; факс: (812) 234-91-91, E-mail: kaukov@pochtamt.ru

Оригинал-макет и печать издательства «Левша. Санкт-Петербург».
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., 6,
тел./факс (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: levsha2004@omen.ru

© НЕФРОЛОГИЯ, 2006

Никакая часть настоящего издания ни в каких целях не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, будь то электронные или механические, включая фотокопирование и запись на магнитный носитель, если на то нет письменного разрешения редакции. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за рекомендации по диагностике и лечению, данные авторами.

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

СМИРНОВ А.В., ДОБРОНРАВОВ В.А., КАЮКОВ И.Г.,
БОДУР-ООРЖАК А.Ш.-О., ЕСАЯН А.М., КУЧЕР А.Г.
Эпидемиология и социально-экономические аспекты
хронической болезни почек

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ЗВЕРЕВ Я.Ф., БРЮХАНОВ В.М.
О функциональной роли центральных
минералокортикоидных рецепторов и возможностях
их фармакологической регуляции

КАРАБАЕВА А.Ж.
Альдостерон, сердечно-сосудистая система и почки

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

БЕЛОВ В.В., ИЛЫЧЕВА В.В.
Динамика показателей хронической сердечной
недостаточности у больных хронической болезнью
почек при почечно-заместительной терапии

ТКАЛИЧ Л.М., ЗИБНИЦКАЯ Л.И., КАЛЮЖИНА Е.В.,
ГЕЙНИЦ А.А., КАЛЮЖИН В.В.
Факторы, влияющие на качество жизни больных
с хронической почечной недостаточностью

СМЕТАННИКОВА Т.С., ГУМЕРОВА А.А., ХАЙРУЛЛОВ А.С.,
КИЯСОВ А.П.
Участие кроветворных стволовых клеток в регенерации
почки при хроническом гломерулонефрите

ГВОЗДЕНКО Т.А., АНТОНЮК М.В., НОВГОРОДЦЕВА Т.П.
К вопросу о липидных нарушениях у больных
хроническим пиелонефритом

Экспериментальные исследования

БЕРЕСНЕВА О.Н., ПАРАСТАЕВА М.М., ИВАНОВА Г.Т.,
КУЧЕР А.Г., КАЮКОВ И.Г.
Роль кетостерил в нефропротекции и кардиопротекции
при экспериментальной уремии

ШОРМАНОВ И.С.
Морфологические основы нарушения функции почек
при расстройстве ренальной гемодинамики

ЖАРИКОВ А.Ю., БРЮХАНОВ В.М., ЗВЕРЕВ Я.Ф.,
ЛАМПАТОВ В.В.
Изменение фармакологической активности фуросемида
на фоне хлорамфеникола в эксперименте

ГОЖЕНКО А.И., СЛУЧЕНКО А.Н.
Функциональное состояние почек в условиях водной и
солевой нагрузок при беременности у крыс на фоне
сулемовой нефропатии

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ
Актуальные проблемы урологии

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., РЫБАКОВА М.Г., ЛУКЬЯНОВ А.Э.,
ПОНОМАРЕВА Ю.А.
Онкомаркеры при опухолях почечной паренхимы

LEADING ARTICLE

7 SMIRNOV A.V., DOBRONRAVOV V.A., KAYUKOV I.G.,
BODUR-OORZHAK A.Sh.-O., ESSAIA N.A.M., KUCHER A.G.
Epidemiology and social-economical aspects of chronic
kidney disease

REVIEWS AND LECTURES

14 ZVEREV Ya.F., BRYUKHANOV V.M.
On the functional role of central mineralocorticoid
receptors and possibilities of their pharmacological
regulation

25 KARABAEVA A.Zh.
Aldosterone, cardiovascular system and kidneys

ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations

35 BELOV V.V., ILYICHEVA V.V.
Dynamics of the indices of chronic heart failure
in chronic kidney disease patients with
renal replacement therapy

40 TKALICH L.M., ZIBNITSKAYA L.I., KALYUZHINA E.V.,
GEINITS A.A., KALYUZHIN V.V.
Factors influencing the quality of life of patients with
chronic renal failure

45 SMETANNIKOVA T.S., GUMEROVA A.A.,
KHAJRULLOV A.S., KIYASOV A.P.
Involvement of hemopoietic stem cells in regeneration of
the kidney in chronic glomerulonephritis

50 GVOZDENKO T.A., ANTONYUK M.V., NOVGORODTSEVA T.P.
On the problem of lipid disorders in patients with chronic
pyelonephritis

Experimental investigations

56 BERESNEVA O.N., PARASTAEVA M.M., IVANOVA G.T.,
KUCHER A.G., KAYUKOV I.G.
The role of ketosteril in nephroprotection and
cardioprotection in experimental uremia

62 SHORMANOV I.S.
Morphological bases of impaired kidney function in
disorders of renal hemodynamics

67 ZHARIKOV A.Yu., BRYUKHANOV V.M., ZVEREV Ya.F.,
LAMPATOV V.V.
Changes in pharmacological activity of furosemide
against the background of chloramphenicol in experiment

72 GOZHENKO A.I., SLUCHENKO A.N.
Functional state of the kidneys under conditions of water
and salt loads in pregnant rats against the background of
sublimite nephropathy

JOURNAL IN THE JOURNAL
Actual problems of urology

77 AL-SHUKRI S.Kh., RYBAKOVA M.G., LUKYANOV A.E.,
PONOMAREVA Yu.A.
Oncomarkers in tumors of renal parenchyma

КОРНЕЕВ И.А.

Комплексная оценка прогностических факторов при выборе метода лечения больных поверхностным и местно-распространенным раком уротелия

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

КИСИНА А.А., РЫСС Е.С., ЯКОВЕНКО А.А., КОЛОСОВА И.М., КАЮКОВ И.Г.

Синдромы Барттера и Гиттельмана в практике «взрослого» нефролога

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

СИНЯЧЕНКО О.В., ИГНАТЕНКО Г.А., МУХИН И.В.

Ремоделирование тубулоинтерстиция и роль нефропротекции в прогрессировании хронических гломерулонефритов

ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

ИВАНОВ Д.Д.

Ренальный континуум: возможно ли обратное развитие ХБП?

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

СУГЛОБОВА Е.Д.

проблема мониторинга качества диализирующих растворов

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

КАЛИНИН С.В.

Первый домашний гемодиализ в СССР

86

KORNEEV I.A.

Complex assessment of prognostic factors in choosing method of treatment of patients with superficial and locally-spread carcinoma of the urothelium

PRACTICAL NOTES

93

KISINA A.A., RYSS E.S., YAKOVENKO A.A., KOLOSOVA I.M., KAYUKOV I.G.

Bartter and Hittelman syndromes in practice of «adult» nephrologists

PROGRAMME OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

99

SINYACHENKO O.V., IGNATENKO G.A., MUKHINA I.V.

Remodeling of tubulointerstitium and the role of nephroprotection in progress of chronic glomerulonephrites

DISCUSSION AND INFORMATION

103

IVANOV D.D.

Renal continuum: is CKD reversible?

LETTERS TO THE EDITOR

106

SUGLOBOVA E.D.

Problem of monitoring the quality of dialyzing solutions

HISTORY OF MEDICINE

108

KALININ S.V.

First home hemodialysis in the USSR

© А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, И.Г.Каюков, А.Ш.-О.Бодур-Ооржак, А.М.Есаян, А.Г.Кучер, 2006
УДК 616.61-036-036.12:330.13

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков, А.Ш.-О. Бодур-Ооржак, А.М. Есаян, А.Г. Кучер

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК¹

A.V. Smirnov, V.A. Dobronravov, I.G. Kayukov, A.Sh.-O. Bodur-OOrzhak, A.M. Essaian, A.G. Kucher

EPIDEMIOLOGY AND SOCIAL-ECONOMICAL ASPECTS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

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

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, выявление, распространенность, заболеваемость, социально-экономические аспекты.

Key words: chronic kidney disease, detection, prevalence, incidence, social-economical aspects.

Понятие «хроническая болезнь почек» (ХБП), едва появившись, завоевало права гражданства не только в США, но и во многих других странах [1], в том числе и в России [2-7]. Основания для его разработки, классификация и подходы к диагностике этого состояния неоднократно рассматривались в серии сообщений ряда отечественных авторов [2-7]. Тем не менее такие аспекты ХБП, как ее эпидемиология и социально-экономическая значимость должного отражения в российской нефрологической литературе не получили. Поэтому в данном сообщении предпринята попытка кратко остановиться на этих вопросах.

Распространенность и заболеваемость ХБП. Актуальность эпидемиологических проблем ХБП подчеркивается тем, что прогрессивный рост числа больных с хронической почечной патологией некоторые авторы расценивают как пандемию [8,9]. Такая точка зрения, на наш взгляд, не противоречит и результатам тех исследований, в которых распространенность заболеваний почек найдена, казалось бы, не столь значительной. Например, согласно данным World Health Report 2000 и Global Burden Disease (GBD), project патология почек и мочевых путей ежегодно приводит к смерти примерно 850000 человек и обеспечивают 15010167 случаев утраты трудоспособности. Они занимают 12-е место как причина смерти и 17-е как причина утраты трудоспособности. Однако есть

основания полагать, что истинная распространенность и заболеваемость хронической болезнью почек в этих и ряде других разработок может недооцениваться [10]. Недооценка распространенности ХБП в данном контексте может быть связана, например, с тем, что сахарный диабет (СД) ответственен за 89500 смертей и 3421231 случай утраты трудоспособности в год, согласно данным GBD-project'a. С другой стороны, в настоящее время из 170 млн больных с СД примерно у 30% имеется диабетическая нефропатии (ДН). Однако такие пациенты не учитываются в ряде оценок, в частности, в World Health Report 2000 [10]. Иными словами, величины распространенности и заболеваемости ХБП, получаемые в конкретных наблюдениях, существенно зависят от полноты учета и ряда других факторов (см. далее). Так или иначе, хроническая почечная недостаточность (ХПН) в настоящее время рассматривается в качестве одной из наиболее важных проблем системы здравоохранения. В исследовании NHANES было продемонстрировано, что распространенность дисфункции почек достигает 5% в общей популяции [11], а потенциально доля таких индивидуумов может оказаться еще большей (см. далее).

Оценивая результаты исследований распространенности и заболеваемости ХБП в той или иной популяции, нельзя не учитывать критерии, по которым диагностируется данное состояние. Сам факт разработки концепции и классификации ХБП позволил существенно оптимизировать и унифицировать эти условия. Очевидно, что одними из важнейших

¹ Материалы этого сообщения докладывались на симпозиуме «Нефрологические и кардиологические проблемы интегрированной медицины», Санкт-Петербург, 15-16 декабря, 2005 г.

(но не единственными – см. ниже) такими критериям являются число пациентов, которым начинают заместительную почечную терапию (ЗПТ) в текущем году или количество больных, которые получают данный вид лечения на определенный момент времени. В полном соответствии с определением ХБП распространенность и заболеваемость более ранними стадиями данного состояния могут оцениваться и по другим признакам. В частности, по выявлению случаев с наличием изменений состава мочи (протеинурия, гематурия) или признаков повреждений почек при использовании различных методов визуализации органа. Особое место занимает соответствующее снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Наконец, определенную информацию дают результаты патоморфологических исследований [12].

Однако современные данные говорят о том, что наиболее ранним признаком поражения гломерулярного барьера при некоторых заболеваниях, которые в конечном итоге могут привести к почечной недостаточности, например, артериальной гипертензии (АГ) и СД задолго до снижения СКФ, является микроальбуминурия (МАУ) [13]. МАУ, т.е. выделение с мочой минимальных количеств альбумина (в пределах 30–300 мг/сут), можно выявить только с помощью специальных методов исследования. Обычные биохимические способы оценки протеинурии в этих случаях оказываются не состоятельными. При этом стоит подчеркнуть, что мочу для определения альбумина можно собирать как за определенный интервал времени (лучше за сутки), так и при однократном мочеиспускании (таблица). Однако в последнем случае в полученном образце мочи дополнительно устанавливается концентрация креатинина и рассчитывается соотношение альбумин/креатинин (см. таблицу). Такой же подход применим и к оценке протеинурии (соотношение белок/креатинин), что особенно удобно при невозможности суточного сбора мочи и при проведении эпидемиологических исследований.

Полагают, что появление МАУ отражает наличие в организме генерализированной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе, как увеличения риска возникновения и прогрессирования атеросклероза, так и поражения почек с разви-

тием почечной недостаточности [14]. Развитие МАУ связано практически со всеми компонентами метаболического синдрома [15] и отмечается при табакокурении [16]. В настоящее время интенсивно изучается вопрос: в какой мере микроальбуминурия в общей популяции населения отражает риск формирования ХБП, включая стадию почечной недостаточности. Однако уже практически нет сомнений в том, что наличие МАУ является грозным признаком и требует начала мероприятий по рено- и кардиопротекции [4].

По данным крупных многоцентровых исследований оказалось, что МАУ выявляется у 20–30% лиц с АГ (PREVEND, LIFE), у 25–40% пациентов с СД типа I или тип II (AUSDIAB, DEMAND) и даже у 5–7% лиц в общей популяции условно здорового населения (PREVEND, HAND, AUSDIAB) [4].

Результаты исследования NHANES III показали, что среди 15625 лиц в возрасте 20 лет и более, вошедших в программу, распространенность ХБП всех стадий достигает 11%. В пересчете на население США это составляет 19,2 млн. человек (!). Из них у 3,3% отмечалась ХБП I стадии (персистирующая альбуминурия с нормальной СКФ), 3,0% – ХБП II стадии (персистирующая альбуминурия и СКФ 60–89 мл/мин), 4,3% – ХБП III стадии (СКФ 30–59 мл/мин). 0,4 % популяции имеют IV и V стадии ХБП, из них 400 000 находятся в непосредственной близости от диализа, а 300 000 уже получают ЗПТ [17].

Итоги этой же разработки продемонстрировали, что помимо АГ и СД ключевым предиктором развития ХБП является возраст. Так, у 11% людей старше 65 лет без АГ и диабета определяется ХБП III–V стадий [17]. В целом можно полагать, что характерное для развитых стран общее постарение населения существенно сказывается на увеличении распространенности ХБП. Нарастание доли пожилых людей в популяции в частности приводит к увеличению числа больных с сосудистыми повреждениями почек [8].

Так или иначе, огромное число больных с АГ, СД и гиперлипидемией имеет высокий риск развития почечной недостаточности. С учетом распространенности этих патологий можно подсчитать, что около 40% взрослого населения имеет повы-

Оценка микроальбуминурии

Образцы мочи для определения альбумина			Клиническое значение
Однократное мочеиспускание (мг/г креатинина)	Суточный сбор мочи (мг/сут)	Временной сбор мочи (мкг/мин)	
<30*	<30	< 20	Норма
30–299	30–299	20–200	Микроальбуминурия
≥ 300	≥ 300	≥ 200	Макроальбуминурия

*Критерии NKF: 17 мг/г креатинина для мужчин; 25 мг/г креатинина для женщин.

шенную вероятность появления почечной дисфункции [18].

Наибольшие усилия по изучению эпидемиологии ХБП традиционно предпринимаются в США, хотя предварительные исследования показывают, что драматический рост числа пациентов с хроническими заболеваниями почек касается и стран европейского континента [19]. Результаты австралийского эпидемиологического исследования AUSDIAB также показали, что примерно у 18% австралийцев выявляется хотя бы один из признаков ХБП, что сопоставимо с данными, полученными в США [20]. Скрининговые программы обнаружили высокую распространенность ранних стадий ХБП и в Японии [21].

Помимо АГ, СД и возраста существенное влияние на развитие и прогрессирование хронических заболеваний почек в той или иной популяции может оказать еще ряд факторов. К ним относятся частота заболеваемости некоторыми инфекциями, прием ряда лекарственных препаратов, алкоголь и курение, состояние окружающей среды, климат, характер и традиции питания, генетические особенности населения данной популяции и др. [3,4,22].

Очевидно, что значительная распространенность ХБП создает целый ряд не только медицинских, но и социально-экономических проблем (см. ниже). Для решения этих вопросов необходимо знать эпидемиологическую ситуацию с ХБП, по-видимому, не только в стране в целом, но и в ее отдельных регионах. Особенно важным это представляется для России, которая характеризуется огромной территорией, дифференциацией климатических зон, различиями в этническом составе, уровне и образе жизни населения разных субъектов федерации. В разработке данной проблемы в нашей стране делаются только первые шаги [23-28].

Терминальная почечная недостаточность и «конечная стадия болезни почек» (end-stage renal disease). Очевидно, что принятие концепции ХБП должно резко ограничить применение термина «хроническая почечная недостаточность». В классификации NKF словосочетание «почечная недостаточность» осталось только в качестве синонима V ст. ХБП. В то же время в англоязычной нефрологической литературе большое распространение получило название «конечная стадия болезни почек» (*end-stage renal disease*). Разработчики из NKF сочли целесообразным сохранить возможность употребления этого термина, поскольку он очень широко распространен в США. Этим словосочетанием обозначают пациентов, которые получают терапию различными методами диализа или

с помощью трансплантации вне зависимости от уровня функции почек [12].

Во многих странах данные о больных, получающих заместительную почечную терапию, вводят в соответствующие национальные регистры (в США – United States Renal Data System – USRDS) [29]. Критерием включения в эти информационные базы обычно служит сам факт начала ЗПТ. Тем не менее, сведения о пациенте содержат немало данных, которые позволяют получить представления об этиологии ХБП, возрастных, половых, этнических характеристиках пациента, наличии сопутствующей патологии, лечении, проводившемся на додиализном этапе. Все это поставляет обильную информацию для анализа и обобщения и в конечном итоге дает возможность нарисовать достаточно целостную картину состояния проблемы. Тем не менее, такой подход все же не обладает необходимой полнотой. Например, на его основе нельзя получить сведения о распространенности ранних стадий ХБП в популяции.

В России оценка состояния проблемы ХБП с использованием данных только о пациентах, получающих или начавших получать ЗПТ, еще менее возможна. Несмотря на усилия Российского Диализного Общества (РДО), работу по созданию национального регистра больных, получающих ЗПТ, нельзя считать завершенной. Например, в 2000 году общие отчеты о работе были получены только от 143 из 244 отделений, проводящих ЗПТ, а индивидуальные данные по больным только от 74-х [23]. Если дополнительно учесть, что потребность в ЗПТ в нашей стране удовлетворяется в лучшем случае на 20%, то становится понятным, что даже идеальное ведение регистра может лишь весьма фрагментарно высветить отдельные стороны глобальной проблемы.

В силу причин, упомянутых выше, в отечественной нефрологической практике, по-видимому, стоит сохранить и понятие «терминальная почечная недостаточность» (ТПН). В него, на наш взгляд, целесообразно включать больных, как уже получающих ЗПТ, так и пациентов с IV-V стадиями ХБП, которым заместительное лечение планируется, еще не начато или которым оно не проводится в силу организационных проблем.

Распространенность и заболеваемость ТПН. Как бы то ни было, прогрессирование ХБП неизбежно ведет к увеличению числа больных, получающих ЗПТ. В частности, в США и Японии количество пациентов, получающих ЗПТ, составляет более 1400 на 1 млн. населения [8].

По некоторым оценкам к концу прошлого столетия около миллиона человек во всем мире полу-

чали лечение тем или иным видом диализа, а число больных, нуждающихся в начале этой терапии, составляло, примерно, четверть миллиона в год [30]. Например, в 1998 г. количество новых случаев ТПН составило 120,5 случаев/млн населения в Италии, в Германии – 192, в Испании – 165, во Франции – 139, в Великобритании – 112, а в Нидерландах – 110 [31-33]. В любом случае количество вновь вступающих в программы ЗПТ с каждым годом увеличивается во всем мире в течение последних двух последних десятилетий [20,31,34,35]. Только с 1998 по 2000 гг. заболеваемость терминальными стадиями ХБП увеличилась в Италии на 14 случаев/млн населения [8]. В Гонконге в 1996 г. число новых больных, нуждающихся в диализе, составило 100 на млн. населения, в 2000 – 122, в 2003 – 140 [20]. В США рост заболеваемости ТПН ежегодно составляет около 4,1%. При этом предполагается, что число новых пациентов, нуждающихся в ЗПТ, в 2010 г. составит 129200 ± 7742 [36]. Можно полагать, что число больных, достигающих ТПН, возрастает по экспоненте [34].

Очевидными объяснениями данному феномену являются действительное нарастание заболеваемости ХБП, а также увеличение выживаемости от конкурирующей патологии (в первую очередь от сердечно-сосудистой патологии и опухолей), что приводит к увеличению продолжительности жизни населения. С другой стороны, важно также понимать, что в странах с развитой экономикой и системой здравоохранения противопоказания к проведению диализа были весьма существенно сужены (если вообще не отменены). Так, стабильное возрастание численности больных на ЗПТ с 1973 по 1987 г. в США было связано отчасти со значительным смягчением критериев отбора тяжелых и пожилых больных (увеличением количества пациентов старше 65 лет с ДН) [37]. В целом, анализ данных почечных регистров показал, что с 1983 по 1997 гг. доля новых больных в возрасте старше 65 лет в диализных центрах выросла с 19,7% до 54%, в то время как заболеваемость лиц более молодого возраста так существенно не изменилась [32].

С другой стороны, число инцидентных больных с ТПН в США и Японии было приблизительно в 2 раза больше, чем в Европе. Заболеваемость же ТПН в Австралии и Новой Зеландии была ниже, за исключением некоторых национальных групп населения [29].

Данные различия в эпидемиологии ТПН могут быть объяснены разными причинами. К ним относятся особенности генофонда популяций, заболеваемости и распространенности разной почечной патологии, артериальной гипертензии, СД и их фак-

торов риска. Кроме того, существенное значение имеют уровень экономического развития и валовый национальный продукт (ВНП). От них, главным образом, зависит финансирование системы здравоохранения, развитие нефрологической службы и, естественно, доступность ЗПТ для населения (см. ниже).

Однако различия в сведениях о распространенности и заболеваемости ХБП, в первую очередь ТПН, в разных странах могут быть связаны и с качеством системы учета таких больных. Общее количество больных, в текущий период времени получающих ЗПТ, в развитых странах (со 100% обеспеченностью службой ЗПТ) зависит в первую очередь от заболеваемости ТПН и выживаемости больных при этом виде лечения [32,38]. Однако такая зависимость будет выявляться только при регистрации *всех* пациентов, получающих ЗПТ. Не исключено, что более низкие цифры распространенности и заболеваемости ТПН в Европе, чем в США и Японии, отчасти обусловлены менее полным объемом информации. Во всяком случае, более тщательное ведение регистра таких пациентов в Германии привело к двукратному увеличению зарегистрированных больных с ЗПТ в период 1994 – 1995 гг. С другой стороны, дальнейшее улучшение качества регистрации пациентов на ЗПТ в отдельном регионе (Гейдельберг) позволило в 2001 г. оценить заболеваемость ТПН в 183/млн, при среднем по стране 145/млн [38].

Как мы уже обращали внимание в России национальный регистр больных, получающих ЗПТ, только создается и пока страдает неполнотой. Нам еще и очень далеко до полной доступности диализа или трансплантации почки для всех нуждающихся. Поэтому делать какие-то обобщающие выводы на основе сведений, содержащихся в Российском регистре, преждевременно. С другой стороны, даже идеальное ведение регистра при стопроцентном охвате всех нуждающихся ЗПТ, может дать только очень косвенную информацию о распространенности и заболеваемости ХБП в целом (с учетом ее ранних стадий). Понятно, чем больше пациентов получают (или начинают получать) ЗПТ, тем большей распространенности и заболеваемости ХБП в популяции следует ожидать. Однако конкретные значения этих показателей на такой основе получить невозможно. Все это обуславливает необходимость проведения дополнительных эпидемиологических исследований.

В таком контексте наибольший интерес приобретает опыт стран Азиатско-Тихоокеанского Региона (АТР). В ряде этих государств действуют программы «скрининга мочи у детей для предост-

ращения хронической болезни почек» [39,40]. Суть этих программ сводится к обследованию школьников разных возрастных групп путем выполнения элементарного анализа мочи (с помощью диагностических «полосок»), позволяющего выявлять гематурию и протеинурию. Старт таким программам был положен в Японии в 1973 г. [41]. Позже такие обследования детей в национальном масштабе начались на Тайване и в Южной Корее и в более ограниченном масштабе в Малазии и Сингапуре [39]. Последние обобщения наиболее значительного японского опыта в реализации данных программ показали, что у школьников младших классов (возраст 6-11 лет) изменения в анализах мочи наблюдаются в 0,52% и их распространенность возрастает до 0,75% у детей старших возрастных групп. Основной причиной таких нарушений являются гломерулярные заболевания [40]. Сравнительно небольшие относительные показатели распространенности гематурии/протеинурии в обследованных контингентах приобретают совсем другое звучание при пересчете их в абсолютное выражение с учетом численного состава изученных популяций (миллионы людей). Эти данные служат дополнительным подтверждением медико-социальной значимости хронической почечной патологии, в том числе у детей и подростков [42].

Социально-экономические аспекты проблемы ХБП. Современные данные подтверждают положение о том, что нефрология является весьма затратной отраслью здравоохранения [10,36,38]. Наибольшая часть расходов приходится на проведение ЗПТ. По некоторым оценкам, на программы диализа в начале 2000-х годов ежегодно уходило 70-75 миллиардов \$. При сохранении текущих темпов прироста распространенности ТПН к 2010 г. расходы, связанные с ЗПТ, могут достигнуть 1 триллиона \$ (!) [43].

В странах Евросоюза, где распространенность ЗПТ составляет в среднем 664/млн, лечение одного больного обходится более чем в 22000 \$ [44,45]. При этом в некоторых государствах такие затраты еще выше. В частности, в Финляндии, в которой в 2000 г. ЗПТ получали 582 человека на миллион населения, на лечение одного больного расходовалось 25130 \$ [10]. В США ведение одного больного на регулярном гемодиализе обходится более чем в 52000 \$, а стоимость трансплантации почки составляет примерно 18500 \$ [29]. При этом расходная часть бюджета системы Medicare, направляемая на обеспечение ЗПТ, достигает 5%, тогда как доля этих пациентов составляет всего 0,7% от общего числа больных, охваченных данной системой [29]. В Европе в 1994 г. часть общего бюджета здраво-

охранения, направляемая на обслуживание пациентов на ЗПТ варьировала от 0,7% в Соединенном Королевстве до 1,8% в Бельгии. При этом, доля больных с ТПН в первом случае составляла 0,022%, а во втором 0,04% от общей численности населения [46].

Объем средств, затрачиваемых на оказание помощи нефрологическим больным, в первую очередь, получающим ЗПТ, естественно зависит от социально-экономической ситуации в конкретной стране или даже регионе. Кроме того, понятно что общая сумма затрат должна быть тесно связана с распространенностью ЗПТ. При этом расходы развитых, среднеразвитых и развивающихся стран, очевидно, не сравнимы. Однако интересным представляется такой факт. Например, в странах Восточной и Центральной Европы распространенность ЗПТ в среднем составляет 166/млн, а затраты на одного больного 4480\$ [45], что почти в пять раз меньше, чем аналогичные расходы в странах Евросоюза (см. выше). В Бангладеш, где только 52 человека на миллион населения обеспечены ЗПТ, затраты на одного пациента минимальны, всего 370\$ [29]. В какой-то мере, такие различия могут быть объяснены разницей в общем уровне цен в тех или иных государствах. Тем не менее, низкий уровень финансирования, который приходится на одного больного, получающего ЗПТ, неизбежно сказывается на качестве данного вида лечения. В частности, есть данные о том, что в Индии и Пакистане, где менее 10% нуждающихся обеспечены ЗПТ, большинство пациентов умирает или прекращает лечение из-за отсутствия средств в течение первых трех месяцев от начала диализа [47].

Зарубежные источники отмечают, что в странах бывшего социалистического блока, особенно если включить в рассмотрение республики бывшего СССР, доступность ЗПТ была крайне низкой [10]. К сожалению, с этим положением нельзя не согласиться. Однако во многих этих государствах в 90-е годы прошлого века в данном плане был достигнут существенный прогресс [45].

Нам не удалось отыскать сколь-нибудь объективную информацию, характеризующую социально-экономическую ситуацию с ЗПТ в России в настоящее время в целом. Однако некоторые собственные данные [27, 28] внушают определенный оптимизм в отношении существенного улучшения решения этой проблемы, по крайней мере в некоторых регионах нашей страны. В любом случае лечение этой группы больных (пациенты с ТПН) должно относиться к социальным обязательствам государства.

Проведение ЗПТ требует очень высоких зат-

рат, поэтому становится очевидной целесообразность поиска подходов, не вредящих пациенту, но снижающих расходы. Одним из таких направлений может быть проведение мер по ренопротекции. Понятно, что если удастся отодвинуть начало ЗПТ, то затраты на ее выполнение могут уменьшиться хотя бы на каком-то интервале времени. Качество современных программ ренопротекции едва ли вызывает сомнения. Однако сведения о непосредственной экономической эффективности таких подходов у взрослых крайне ограничены. Практически все они базируются на результатах международного мультицентрового исследования RENAAL, в котором изучалось влияние лозартана на течение диабетической нефропатии у пациентов с инсулин-независимым сахарным диабетом. Данные, полученные в этом исследовании, варьируют от страны к стране или от региона мира к региону. Однако итоги рассматриваемой разработки показали, что назначение данного препарата приводит к сравнительно небольшой, но существенной экономии средств, которые необходимо потратить на последующее проведение ЗПТ [48-52]. В целом, полученные результаты позволяют полагать, что за 4 года на каждых 100 пациентах можно «сэкономить» от 1502855 до 528591 \$ (за счет отдаления начала ЗПТ) при включении в схемы терапии лозартана [49]. Как бы не относиться к этим сведениям (поскольку они выведены на ограниченной, но достаточно представительной выборке и изучении только одного потенциального нефропротектора), от них нельзя отказаться. Важно подчеркнуть, что наибольший экономический эффект достигается при начале нефропротективной терапии на ранних стадиях ХБП [49].

Экономическую эффективность раннего выявления данного состояния косвенно подтверждает и уже упоминавшийся опыт стран АТР, который, правда, относится к детской популяции. В связи с этим стоит заметить то, что раннее выявление аномалий состава мочи дает основания для дальнейшего углубленного обследования, назначения соответствующего лечения и выбора мер вторичной профилактики. Именно с таким подходом японские педиатры-нефрологи связывают тот факт, что в их стране число детей и молодых людей, которым ежегодно начинают ЗПТ, примерно вдвое ниже, чем, например, в США (см. выше) [40]. Данная точка зрения подтверждается и результатами, полученными на Тайване, где реализация программы скрининга мочи у школьников началась в 1990 г. На этом острове число детей в возрасте 6-15 лет, которым требовалось начало диализа, снизилось с 19 на млн в 1992 г. до 8 на млн в 1997 [53].

Последнее подтверждает необходимость не только раннего выявления этих стадий заболевания, но и проведения специальных эпидемиологических исследований. На основе результатов этих разработок в последующем можно прогнозировать уровень затрат на лечение пациентов с ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. European Best Practice Guidelines, Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section I. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17[Suppl 7]: 7-15
2. Смирнов АВ. Хроническая болезнь почек или хроническое заболевание почек? *Нефрология* 2004; 8(1): 101-102
3. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17
4. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-14
5. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15
6. Земченков АЮ, Томилина НА. «К/ДОКИ» обращается к истокам хронической почечной недостаточности (О новом разделе Рекомендаций К/DOQI по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек). *Нефрология и диализ* 2004; 6(3): 204-220
7. Томилина НА, Бикбов БТ. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек. *Тер арх* 2005; 77(6): 87-92
8. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17[Suppl 11]: 2-7
9. Norris K, Vaughn C. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1(1): 51-63
10. Schiepati A, Remuzzi G. Chronic renal disease as a public health problem: Epidemiology, social and economic implications. *Kidney Int* 2005; 68[Suppl 98]: S7-S10
11. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW et al. Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 992-999
12. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39[Suppl 1]: S1-S266
13. Ritz E, Dikow R, Rulope LM. Renal dysfunction as a cardiovascular risk factor. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 365-368
14. Stuveling EM, Bakker SJ, Hilleg HX et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 497-508
15. Halimi JM, Forhan A, Balkan B et al. Ig microalbuminuria an integrated risk marker for cardiovascular disease and insulin resistance in both men and women? *J Cardiovasc Risk* 2001; 8: 139-146
16. Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1663-1672
17. Coresh J, Astor BC, Greene T et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(1): 1-12
18. Chen J, Munter P, Hamm LZ et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-174
19. Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL et al. for the PREVEND Study Group. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in

general population. *Kidney Int* 2004; 66 [Suppl 92]: S18-S21

20. Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67[94]: S14-S18

21. Iseki K, Iseki C, Ikemmiya Y et al. Risk of development of end-stage renal disease in a cohort mass screening. *Kidney Int* 1996; 49: 800-805

22. Мухин НА, Балкаров ИМ, Моисеев СВ и др. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. *Тер арх* 2004; 76(9): 5-10

23. Бикбов БТ, Томилина НА. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2001 г. (Отчет по данным регистра Российского диализного общества). *Нефрология и диализ* 2004; 6(1): 4-42

24. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Драгунов СВ и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Вологодской области. *Нефрология* 2004; 8(1): 36-41

25. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Драгунов СВ и др. Эпидемиология хронической почечной недостаточности в Северо-Западном регионе России: на пути к созданию регистра хронической почечной болезни. *Тер арх* 2004; 76(9): 57-61

26. К проблеме лечения терминальной хронической почечной недостаточности в России. Первые итоги работы по созданию Российского национального регистра заместительной почечной терапии. *Нефрология и диализ* 1999; 1(1): 79-84

27. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы. *Тер арх* 2005; 6(6): 20-27

28. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Распространенность и заболеваемость поздними стадиями хронической болезни почек в Республике Тыва. *Нефрология* 2005; 9(4): 25-29

29. U.S. Renal Data System. USRDR 2004 Annual Data Report, Bethesda, MD, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2004

30. Moeller S, Gioberge S, Brown G. ESRD patients in 2001: Global overview of patients, treatment modalities and development trends. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2071-2076

31. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Epidemiology of chronic kidney disease in Italy: Possible therapeutical approaches. *J Nephrol* 2003; 16: 1-10

32. Locatelli F, Valderrabano F, Hoenich N et al. Progress in dialysis technology: membrane selection and patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1133-1139

33. Locatelli F, Marcelli D, Conte F et al. For the Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15[Suppl 5]: S69-S80

34. Jones CA, Krolewski AS, Rogus J et al. Epidemic of end-stage renal disease in people with diabetes in the United States population: do we know the cause? *Kidney Int* 2005; 67(5): 1684-1691

35. McClellan WM, Ramirez SPB, Jurkovic C. Screening of chronic kidney disease: Unresolved question. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S81-S87

36. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2753-2758

37. Rosansky SJ, Jackson K. Rate of change of end-stage renal disease treatment incidence 1978-1987- has there been selection? *J Am Soc Nephrol* 1992; 2(10): 1502-1506

38. Bommer J. Prevalence and socio-economic aspects of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17[Suppl]: 11; 8-12

39. Yap HK, Quek CM, Shen Q et al. Role of urinary screening programmes in children in the prevention of chronic kidney disease. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34: 3-7

40. Murakami M, Hayakawa M, Yanagihara T, Hukunaga Y. Proteinuria screening for children. *Kidney Int* 2005; [Suppl 94]: S23-S27

41. Murakami M, Yamamoto H, Ueda I et al. Urinary screening of elementary and junior high-school children over a 13-year period in Tokyo. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 50-53

42. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ, Кучер АГ. Концепция хронической болезни почек в педиатрии. *Нефрология* 2005; 9(1): 13-18

43. Lysaght MJ. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 [Suppl 1]: S37-S40

44. Berthouix F, Jones E, Gellert R et al. Epidemiological data of treated end-stage renal failure in the European Union (EU) during the year 1995; Report of European Renal Association Registry and the National Registries. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2332-2342

45. Rutkowski B. Changing pattern of end-stage renal failure in Central and Eastern Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 15: 156-160

46. De Vecchi AF, Drratwa M, Weidemann ME. Healthcare system and end-stage renal disease (ESRD) therapies – an international review. Costs and reimbursement/funding of ESRD therapies. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 [Suppl 6]: 31-41

47. Sakhuja V, Sub K. End-stage renal disease in India and Pakistan: Burden of disease and management issues. *Kidney Int* 2003; 63 [Suppl 83]: 115-118

48. Seng WK, Hwang SJ, Han DC et al. Losartan reduces the costs of diabetic end-stage renal disease: an Asian perspective. *Nephrology (Carlton)*. 2005; 10(5): 520-524

49. Remuzzi G, Ruggenti P, Perna A et al. RENAAL Study Group Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of the RENAAL trial results. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(12): 3117-3125

50. Szucs TD, Sandoz MS, Keusch GW. The cost-effectiveness of losartan in type 2 diabetics with nephropathy in Switzerland—an analysis of the RENAAL study. *Swiss Med Wkly* 2004; 134 (31-32): 440-447

51. Herman WH, Shahinfar S, Carides GW et al. Losartan reduces the costs associated with diabetic end-stage renal disease: the RENAAL study economic evaluation. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 683-687

52. Burgess ED, Carides GW, Gerth WC et al. Canadian Hypertension Society. Losartan reduces the costs associated with nephropathy and end-stage renal disease from type 2 diabetes: Economic evaluation of the RENAAL study from a Canadian perspective. *Can J Cardiol* 2004; 20(6): 613-618

53. Lin CY, Sheng CC, Chen CH et al. The prevalence of heavy proteinuria and progression risk factors in children undergoing urinary screening. *Pediatr Nephrol* 2002; 14: 953-959

Поступила в редакцию 11.01.2006 г.

© Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, 2006
УДК 612.014.467:577.175:53]-08

Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов

О ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РОЛИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ВОЗМОЖНОСТЯХ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Ya.F.Zverev, V.M.Bryukhanov

ON THE FUNCTIONAL ROLE OF CENTRAL MINERALOCORTICOID RECEPTORS AND POSSIBILITIES OF THEIR PHARMACOLOGICAL REGULATION

Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г.Барнаул, Россия

Ключевые слова: минералкортикоидные рецепторы, глюкокортикоидные рецепторы, альдостерон, головной мозг.

Key words: mineralocorticoid receptors, glucocorticoid receptors, aldosterone, brain.

Общеизвестна важная гомеостатическая роль минералокортикоидных гормонов. Классические эффекты альдостерона обусловлены его взаимодействием с минералокортикоидными рецепторами (МР) эпителия почечных канальцев и направлены на регуляцию водного и электролитного обмена. Однако достижения последних десятилетий позволили значительно расширить наши представления о локализации рецепторов, чувствительных к альдостерону, что, в свою очередь, предопределило активное изучение функциональной роли вновь идентифицированных рецепторных систем. Это обеспечивает, с одной стороны, лучшее понимание (или даже пересмотр) ряда патофизиологических механизмов, с другой стороны, открывает новые возможности клинического применения лекарственных средств, воздействующих на минералокортикоидные рецепторы.

Так, наличие МР в головном мозге, миокарде, гладкой мускулатуре сосудов предполагает наличие прямого действия альдостерона на эти органы. Сегодня установлен целый ряд неблагоприятных эффектов альдостерона по отношению к сердечно-сосудистой системе, включая некроз и фиброз сердца и сосудистой мускулатуры, снижение эластичности сосудов и фибринолиза, повышение высвобождения катехоламинов и провоцирование сердечных аритмий. Выяснено, в частности, что активация МР миокарда и крупных сосудов во многом обеспечивает процесс патологического ремоделирования, что способствует развитию сердечной недостаточности. Соответственно, ингибирование минералокортикоидных рецепторов с помощью конкурентных антагонистов оказывает бла-

гоприятное воздействие на течение этого заболевания. Этим, кстати, обусловлено возрождение интереса к использованию спиронолактона и активное применение более специфического ингибитора МР эплеренона в кардиологической практике [1–8].

Параллельно в последние годы появилось много сведений относительно локализации кортикостероидных рецепторов в различных структурах головного мозга. Современные гистохимические и иммуногистохимические методы позволили выявить достаточно высокую плотность МР (кортикостероидные рецепторы I типа) в дорсальном и вентральном гиппокампе, перегородке, переднем и заднем гипоталамусе, гипофизе, стволе, мозжечке и коре головного мозга различных животных [9–13]. Одновременно в тех же отделах мозга идентифицированы и глюкокортикоидные рецепторы (ГР; кортикостероидные рецепторы II типа). Установлено, что плотность МР и ГР в различных мозговых структурах неодинакова. Например, в мозге приматов обилие МР выявлено в гиппокампе, тогда как плотность ГР здесь значительно меньше. В то же время наибольшая плотность ГР определяется в гипофизе, гипоталамусе, мозжечке и неокортексе [11]. И все же, именно в нейронах лимбической системы выявляется колокализация МР и ГР, особенно в CA_1 и CA_2 полях гиппокампа и в зубчатой извилине [14]. В этих отделах мозга идентифицирована высокая экспрессия кортикостерон-зависимых генов, регулируемая МР и/или ГР. Эти гены вовлечены в различные процессы, обеспечивающие внутриклеточный метаболизм, синтез и оборот специфических протеинов, передачу сигналов, а

также нейрональные связи и нейротрансмиссию [15].

Обилие МР и ГР в нейронах гипоталамуса, гипофиза и гиппокампа указывает на важную роль кортикостероидной регуляции в обеспечении функции гипоталамо-гипофизарно-адrenalовой (ГГАС) и лимбической систем. Следует иметь в виду, что характер взаимоотношений центральных МР и ГР необычайно сложен и не до конца понятен. Известно, что и те и другие рецепторы стимулируются глюкокортикоидными гормонами – кортикостероном и кортизолом, уровень которых на 2-3 порядка превосходит содержание альдостерона. Поэтому должны существовать механизмы, определяющие селективность альдостерона по отношению к МР и обеспечивающие узнавание, связывание минералокортикоидов и специализированный ответ, индуцируемый этими гормонами [16]. По-видимому, эта селективность обеспечивается присутствием фермента 11 бета-гидроксистероид дегидрогеназы (11 β -OHS), который, метаболизируя глюкокортикоидные гормоны, защищает от них МР и позволяет проявиться эффектам минералокортикоидов. Кроме того, установлено, что кортикостерон, секретируемый корой надпочечников, имеет в 10 раз больший аффинитет к МР, чем к ГР [17]. Это позволяет даже минимальным концентрациям кортикостероидов практически полностью оккупировать минералокортикоидные рецепторы, оставляя ГР не занятыми [14, 18].

Как бы то ни было, сегодня можно считать установленным факт тесного взаимодействия гиппокампа и активности гипоталамо-гипофизарно-адrenalовой оси, во многом обеспечивающего адаптационные возможности организма [19]. С высокой степенью вероятности можно утверждать, что МР и ГР гиппокампа участвуют в осуществлении этого взаимодействия. Как известно, регуляция активности ГГАС в значительной мере происходит с помощью механизма отрицательной обратной связи: увеличение плазменного содержания надпочечниковых стероидов снижает секрецию адренорегуляторного гормона гипофиза, в то время как уменьшение концентрации кортикостероидов, напротив, стимулирует выброс АКТГ. Как известно, активность ГГАС в течение суток не одинакова и подвержена ритмическим циркадным колебаниям. Этот ритм характеризуется наличием суточного пика и низшего уровня активности системы и существенно варьирует в зависимости от того, дневной или ночной образ жизни присущ тем или иным животным. Так, у людей и некоторых обезьян подъем концентрации кортикостероидов наблюдается в ранние утренние часы с дальнейшим спадом в течение суток. У животных,

ведущих ночной образ жизни, выявлена контрафазная динамика активности ГГАС [20-22].

Не исключено, что циркадные колебания активности ГГАС не в последнюю очередь определяются возбудимостью центральных минерало- и глюкокортикоидных рецепторов. При этом МР обеспечивают базальный уровень кортикостероидов на фоне циркадного минимума. Эти сведения получены на основании экспериментов с использованием селективных ингибиторов кортикостероидных рецепторов. После 8-дневного приема ингибитора МР спиронолактона здоровыми мужчинами выявлялось увеличение минимальной суточной концентрации кортизола в плазме крови ($23,7 \pm 8,9$ до $37,1 \pm 13,3$ нмоль/л; $p < 0,02$) при отсутствии изменений со стороны суточного пика [23]. Сходным образом введение блокатора МР канреноата с 20 $\epsilon\epsilon$ до 24 $\epsilon\epsilon$ увеличивало плазменную концентрацию кортизола у женщин [24]. Аналогичные результаты получены и на животных. Однократное подкожное введение антагониста МР RU 28318 вызывало увеличение базального уровня кортикостерона (КС) у крыс в утренние часы, но не влияло на этот показатель в вечернее время. Сходный эффект обнаружен и при введении RU 28318 в желудочки мозга крыс (но не подкожно) в утренние часы. Причем эффект увеличения плазменной концентрации КС сохранялся на протяжении как минимум 60 минут после введения ингибитора [25].

В то же время существуют данные, отрицающие связь активации МР с определенным временным интервалом. Так, однократное введение спиронолактона людям как в 8 $^{\circ}$, так и в 16 $^{\circ}$ приводило к значительному увеличению плазменного содержания кортизола, чему предшествовал рост концентрации АКТГ и бета-эндорфина [26]. В другом исследовании 8-дневный прием спиронолактона вызывал значительный рост не только минимальной, но также средней и максимальной суточных концентраций кортизола в плазме крови пожилых пациентов [27]. В экспериментальных условиях существенный рост базальных уровней АКТГ и КС в плазме крови крыс фиксировался при введении RU 28318 на фоне циркадного пика. При этом эффект наблюдался как при инъекции в желудочки мозга, так и при введении препарата непосредственно в гиппокамп [28].

Нет полной ясности и в понимании роли центральных ГР по обеспечению функционирования гипоталамо-гипофизарно-адrenalовой оси. Через 60 мин после введения антагониста ГР RU 38486 в боковые желудочки мозга крыс (но не в гиппокамп) вблизи суточной акрофазы наблюдался существенный рост плазменной концентрации АКТГ и КС.

Это указывает на участие экстрагиппокампальных (скорее всего – гипоталамических) ГР в поддержании активности ГГАС в период циркадного пика [28]. Тем более, что в аналогичных экспериментальных условиях применение того же RU 38486 подкожно и в желудочки мозга на фоне циркадного минимума (утро) не изменило базальной концентрации КС в плазме крови крыс [25]. С другой стороны, однократное подкожное введение селективного антагониста ГР RU 40555 не повлияло на базальный плазменный КС у крыс в любое время суток [29].

Сегодня не вызывает сомнений важная роль центральных кортикостероидных рецепторов в модулировании активности ГГАС в условиях стресса. Причем не исключено, что ключевую роль в этой ситуации играют гипофизарные ГР. По крайней мере, подкожное введение дозы дексаметазона 50 мкг/кг, на 80% подавляющей кортикостероидный ответ на стресс, обусловленный ограничением подвижности крыс, полностью блокировало влияние кортиколиберина на секрецию КС, но не повлияло на рост КС в ответ на введение АКТГ [30].

Существует мнение о том, что оба типа центральных кортикостероидных рецепторов координировано модулируют реакцию ГГАС на стресс. При этом МР определяют чувствительность системы к стрессовым факторам, а ГР реактивным способом облегчают восстановление от стресса. Известно, например, что в процессе раннего постнатального развития у мышей существует так называемый период гипотвита на стресс, который характеризуется низким базальным уровнем КС и неспособностью слабых стрессовых факторов индуцировать кортикостероидный ответ. В ходе уже первых 24 часов материнской депривации происходит увеличение базальной концентрации кортикостерона, что сопровождается ростом экспрессии кортиколиберина (через CRH-1 рецепторы) и минералокортикоидных рецепторов [31–32]. На нейрональном уровне, по-видимому, МР поддерживают стабильный возбудимый тонус, а ГР подавляют чувствительность, транзиторно возрастающую под влиянием возбуждающих стимулов [14, 33–35].

Следует отметить, что роль кортикостероидных рецепторов в обеспечении функциональной активности оси ГГАС в условиях стресса сегодня широко обсуждается, и многие позиции периодически уточняются, а порой и пересматриваются. Недавно, например, E.R. De Kloet и соавт. высказали предположение, согласно которому кортикостероидные гормоны участвуют в обеспечении двух типов ответных реакций организма на стрессовое воздействие [36–39]. Первый, быстрый ответ, обеспечивается кортиколиберином через вовлечение

CRH-1 рецепторов, что обуславливает изменение функции оси ГГАС и проявляется в виде повышения симпатического тонуса и изменения поведенческой реакции. Этот ответ контролируется высокоаффинными минералокортикоидными рецепторами через геномные механизмы, определяющие стабилизацию нейрональной активности. Второй, более медленный ответ, определяет развитие поведенческой адаптации, повышение парасимпатической активности и облегчает восстановление гомеостаза и накопление энергии и информации в преддверии новых стрессовых событий. Этот ответ находится под контролем низкоаффинных глюкокортикоидных рецепторов, которые координируют действие кортиколиберина через CRH-2 рецепторы. Таким образом, одни и те же кортикостероидные гормоны в зависимости от концентрации в плазме крови и взаимодействия с МР и ГР осуществляют совершенно различные функции. Поэтому не исключено, что дисбаланс соотношения МР/ГР в гиппокампе приводит к серьезным нарушениям гомеостаза и может стать одним из этиологических факторов развития ряда психических заболеваний [40–42].

И все же, по-видимому, не следует резко дифференцировать роль центральных МР и ГР в обеспечении активности ГГАС, особенно в условиях стресса. В экспериментах на крысах ни селективный антагонист МР RU 28318, ни ингибитор ГР RU 40555 при раздельном подкожном введении не повлияли на плазменный уровень КС на фоне действия стрессового фактора. В условиях же совместного применения обоих антагонистов наблюдался существенный рост КС во время и после стресса независимо от времени введения в пределах суток. Возникло мнение о том, что в условиях острого стресса активация МР имеет важное значение в модулировании кортикостероном зависимой от ГР активности ГГАС [29]. Это мнение соответствует ранее высказанному предположению, согласно которому в таких регионах как гиппокамп, где зафиксирована наибольшая колокализация обоих типов рецепторов, снижение активности ГР осуществляется благодаря воздействию комплекса альдостерон-МР. Причем это воздействие, по крайней мере частично, реализуется на геномном уровне и обусловлено подавлением синтеза мРНК рецепторов II типа [9]. Последующие эксперименты подтвердили эту гипотезу. Было показано, что антагонист МР спиронолактон увеличивает экспрессию мРНК глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе. Эти данные позволили сделать вывод о том, что ГР гиппокампа крыс являются объектом гетерологической регуляции со

стороны МР [43]. Недавние эксперименты японских исследователей с использованием флуоресцентных красителей показали, что под влиянием кортикостерона в ядрах культуры нейронов гиппокампа происходит активный зависимый от дозы процесс формирования гетеродимеров МР-ГР [44]. Как бы то ни было, комбинированное применение антагонистов МР и ГР предотвращало у крыс развитие толерантности кортикостеронового ответа на хронический стресс [45]. Не исключено, что аналогичные взаимоотношения имеют место и в гиппокампе приматов [11].

Обнаружение высокой плотности и активности МР в гиппокампе вызвало естественный интерес к возможному участию этих рецепторных образований в модулировании других функций лимбической системы, кроме взаимодействия с ГГАС. Следует отметить, что до сих пор роль гиппокампа, учитывая его многообразные функционально-морфологические связи с другими отделами мозга, не до конца выяснена. Не вызывает сомнений важное значение гиппокампа в формировании памяти, обеспечении механизмов ориентировочно-исследовательского характера, условно-рефлекторного поведения, тормозных процессов. Исторически дискуссионным является возможность прямого участия гиппокампа в организации эмоций. Не вдаваясь в подробности, отметим, что не все исследователи признают доказанным это участие [46-47]. И все же большинство авторов сегодня настаивают на важном влиянии гиппокампа на обеспечение эмоционального поведения [19, 48-49]. При этом сформировалось представление о существенной роли гиппокампа в фиксации эмоционального опыта и обеспечении реакций организма в ситуациях с низкой вероятностью подкрепления [50].

В экспериментах Э.Б.Арушаняна [22] у крыс, обученных условнорефлекторному взятию воды и получавших болевое наказание при попытке реализовать навык, формировалось состояние тревожного поведения. Оно проявлялось в значительном уменьшении числа попыток потребления воды и в снижении общей двигательной активности. Когда же у животных производили локальную деструкцию дорсального гиппокампа, количество подходов к поилке увеличивалось и возрастала локомоция, несмотря на электроболевое воздействие. Эти данные позволили автору сделать вывод о том, что в условиях гиперактивности гиппокампа растет тревожность, а при недостаточности структуры наблюдается ее ограничение.

Такой вывод хорошо сочетается с функциональной ролью идентифицированных в гиппокампе минералокортикоидных рецепторов. Опыты на самцах

крыс показали, что их агрессивное поведение во многом обусловлено содержанием кортикостерона в плазме крови. Причем выявляется четкая корреляция между этим показателем и временем суток. У крыс, ночных животных, наивысшая агрессивность проявляется в темное время суток, что соответствует максимальному уровню КС. Естественным выглядело предположение о том, что в этих условиях КС в наибольшей степени оккупирует рецепторы, в том числе и МР гиппокампа. А если это так, блокада данных рецепторов должна повлиять на агрессивное поведение. У самцов крыс Wistar, находившихся в одной клетке с самками, определяли высокий уровень агрессивного поведения при периодическом подсаживании других самцов меньшего размера. При этом со стороны «хозяина» за 20 мин фиксировалось в среднем $6,7 \pm 2,0$ атак. Если же за час до эксперимента животным вводился конкурентный антагонист МР спиронолактон, наблюдалось драматическое снижение агрессии, в результате чего число атак за тот же промежуток времени резко уменьшалось ($0,87 \pm 0,35$). Авторами сделан вывод, согласно которому полная оккупация МР во время активного периода является predisposing фактором повышения агрессивности в ответ на социальную провокацию [51-52]. Не менее важным представляется и другой вывод – о благоприятном воздействии в этой ситуации ингибиторов минералокортикоидных рецепторов.

Таким образом, сегодня можно говорить о развитии анксиолитического эффекта в условиях ингибирования минералокортикоидных рецепторов гиппокампа, что, в свою очередь, приводит к заключению о наличии такого действия у антагонистов МР. Действительно, анксиолитическое действие этих препаратов выявлено у животных на различных моделях тревожного поведения. При этом такое влияние хорошо сочетается с антистрессовым эффектом, возникающим в условиях блокады МР. Важно отметить, что обнаруженное анксиолитическое действие связано главным образом с блокадой минерало-, но не глюкокортикоидных рецепторов гиппокампа и обусловлено невозможностью кортикостерона связываться с МР. Очевидно, поэтому введение в желудочки мозга крыс антагониста МР RU 28318, но не ингибитора ГР благоприятно влияло на тревожное поведение, обусловленное стрессом [53]. Примечательно, что при совместном введении обоих указанных ингибиторов анксиолитическое действие не проявлялось, что, возможно, объясняется способностью RU 38486 конкурентно взаимодействовать с МР. Аналогичные результаты были получены на нескольких моделях тревожного по-

ведения с использованием открытого поля, лабиринта и оборонительного теста. Микроинъекция в дорсальный гиппокамп ингибитора МР RU 28318 в строго определенных дозах обусловила развитие выраженного анксиолитического эффекта. В то же время применение антагониста ГР RU 38486, как и совместное использование ингибиторов МР и ГР, оказались неэффективными [54]. По-видимому, наблюдавшееся действие было связано с выделением кортикостерона, поскольку отсутствовало у адреналэктомированных животных.

Так что есть основания полагать, что благодаря стимулирующему воздействию кортикостероидных гормонов, МР гиппокампа прямо вовлекаются в развитие тревожности, что тесно связано с воздействием стрессовых факторов. Соответственно, блокада этих МР и приводит к развитию анксиолитического эффекта. Причем описываемое действие, по всей вероятности, реализуется с помощью негеномного механизма. В экспериментах на крысах инфузия спиронолактона (но не ингибитора ГР) оказывала анксиолитическое действие при введении препарата за 10 мин, но не за 3 часа до эксперимента [55].

Не исключено, что в осуществлении анксиолитического действия ингибиторов МР определенное значение имеет их модулирующее воздействие на холинергическую активность гиппокампа. Давно известно, что мускарино-чувствительные рецепторы играют важную роль в нормальном функционировании этой структуры мозга. Существует мнение, согласно которому холинорецепторы принимают участие в осуществлении механизма отрицательной обратной связи между уровнем кортикостероидов и активностью ГГАС. Показано, что интрагиппокампальная холинергическая блокада индуцирует усиление секреции кортикостерона у крыс и одновременно стимулирует развитие тревожности [55-56]. С другой стороны, установлено, что адреналэктомия приводит к усилению экспрессии м-холинорецепторов в гиппокампе этих животных [57]. Примечательно, что в последнем из приведенных исследований аналогичное действие наблюдалось в условиях блокады МР с помощью RU 28318, в то время как ингибитор ГР RU 38486 не оказал эффекта. Эти результаты указывают на то, что модулирующее влияние кортикостерона на активность м-холинорецепторов гиппокампа, по-видимому, осуществляется при участии МР. Соответственно, ингибирование МР гиппокампа должно ослабить стимулирующее воздействие КС на развитие тревожности. Действительно, оказалось, что в условиях тревожности у иммобилизованных крыс в гиппокампе возникал холинергический

тета-ритм, амплитуда которого уменьшалась на 50% на фоне блокады МР [56]. Эти данные, с одной стороны, говорят о вовлечении холинергической системы и тета-активности гиппокампа в кортикостероидный контроль за ГГАС по принципу отрицательной обратной связи через участие минералокортикоидных рецепторов. С другой стороны, это еще раз подтверждает целесообразность использования блокады МР в условиях воздействия стрессовых факторов.

Хорошо известна важная роль катехоламинов и серотонина в регуляции различных сложных форм коммуникативного поведения, в том числе и в формировании таких эмоциональных состояний, как тревожность, агрессия, страх. Нарушение же механизмов действия моноаминов мозга приводит к развитию ряда серьезных нейropsychических расстройств. Не исключено, что центральные кортикостероидные рецепторы принимают участие в процессах, модулируемых биогенными аминами. Несмотря на большое количество литературных данных, до сих пор роль серотонина и серотонинергических нейронов в обеспечении функционирования организма в стрессовых ситуациях остается дискуссионной [20]. Отметим сведения, согласно которым серотониновые 1 А рецепторы (5-НТ₁А) гиппокампа в экспериментах на животных подавляются кортикостероидными гормонами, что может иметь ключевое значение в механизме развития депрессивного состояния [58-60]. Как показали авторы некоторых из приведенных исследований [58-59], кортикостероиды подавляют транскрипцию гена 5-НТ₁А, индуцируемую различными факторами. Существует и иная точка зрения, согласно которой серотонин через стимуляцию накопления цАМФ в клетках гиппокампа обеспечивает активацию кортикостероидных рецепторов [61]. В другой работе обработка клеток культуры гиппокампа раствором серотонина увеличивала экспрессию мРНК МР и ГР, а также синтез соответствующих протеинов. При этом отмеченный эффект полностью устранялся блокаде серотониновых 5-НТ рецепторов [62].

В любом случае, возвращаясь еще раз к клиническим аспектам данной проблемы, отметим, что изменение функционирования оси ГГАС, возникающее в условиях хронического стресса, как полагают, чревато развитием ряда психических нарушений, и в первую очередь – депрессивных состояний. Тем более, что появились сведения об увеличении уровня МР и ГР в гиппокампе *in vivo* под влиянием антидепрессантов [62-63]. Поэтому не исключено, что выяснение роли кортикостероидных рецепторов в модулировании реакции орга-

низма на стресс поможет понять механизмы развития ряда депрессивных состояний и предложить новые подходы к их предупреждению и лечению [64-70].

Касаясь взаимоотношений между адренергическими и минералокортикоидными рецепторами, отметим, что имеются сведения относительно их синергизма в нейронах зубчатой извилины. По крайней мере, в экспериментах на адреналэктомированных крысах и альдостерон, и адреналин повышали здесь нейрональную возбудимость и синаптическую пластичность. А введение β -адреноблокатора пропранолола в слой гранулярных клеток зубчатой извилины ослаблял эффекты альдостерона. В свою очередь, ингибитор МР спиронолактон не влиял на эффекты адреналина. Эти данные позволили высказать предположение о том, что надпочечниковые стероиды в зубчатой извилине взаимодействуют с катехоламинергической системой животных посредством вовлечения клеточных эффектов бета-адренергической стимуляции [71]. В экспериментах на крысах с экспериментальным инфарктом миокарда получены интересные данные, согласно которым стимуляция симпатической системы в условиях активации центральных минералокортикоидных рецепторов реализуется путем более интенсивного открывания Na^+ каналов в головном мозге. Поэтому не удивительно, что и антагонист МР спиронолактон, и блокатор Na^+ каналов бензамил на фоне инфузии в желудочки мозга в одинаковой степени подавляли симпатическую активность и улучшали функцию миокарда [72].

Сходные взаимоотношения выявлены в нейронах гиппокампа между адренергическими и глюкокортикоидными рецепторами. Причем показано, что воздействие норадреналина увеличивало экспрессию ГР (но не МР) в этом отделе мозга. Как и в предыдущем случае, отмеченный эффект реализовывался через вовлечение β -адренорецепторов, поскольку предотвращался пропранололом [62].

Не подвергается сомнению огромная роль гиппокампа в обеспечении различных поведенческих реакций, включая познавательную функцию, процесс обучения и память. Исходя из обилия кортикоидных рецепторов в гиппокампе и их важного значения в модулировании активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, априорно можно было ожидать влияния этих рецепторов на поведенческие процессы. В последние годы появилось небольшое количество экспериментальных данных, свидетельствующих о наличии такого влияния. Здесь, правда, следует иметь в виду замечание О.С.Виноградовой [46] о том, что сведения, касающиеся исследования функ-

ции гиппокампа у животных, «...поражают ощущением полной утраты ясности, противоречивости как интерпретаций, так и самих экспериментальных данных...». Отметим еще одно замечание цитируемого автора, согласно которому любое (как стимулирующее, так и ингибирующее) фармакологическое воздействие на гиппокамп может приводить к грубым нарушениям его функционирования, что лишь подчеркивает необходимость рассматривать гиппокамп как чрезвычайно тонкую и сбалансированную структуру.

И все же сегодня можно утверждать, что кортикоидные гормоны надпочечников участвуют в регуляции поведенческих реакций. В экспериментах на крысах показано, что кортистерон существенно изменял поведенческую реактивность животных в ответ на пространственную новизну. Причем этот эффект осуществлялся через стимуляцию МР, а не ГР, поскольку ингибировался антиминоалокортикоидом RU 28318 (но не антагонистом ГР RU 38486) при введении в боковые желудочки мозга [17]. В экспериментах на людях показано, что снижение уровня эндогенного кортизола с помощью метирапона приводило к значительному нарушению процесса отсроченного запоминания, а введение гидрокортизона восстанавливало его до нормы [73]. Этими же авторами показано, что применение того же гидрокортизона в вечерние часы на фоне минимальной концентрации кортизола в плазме улучшало функцию памяти у молодых людей. Полученные результаты позволили сделать вывод, согласно которому глюкокортикоидные гормоны необходимы людям для обеспечения процессов обучения и памяти. Эти предположения подтверждаются и рядом экспериментальных данных. В частности, у самцов крыс Wistar выявлен высокий уровень активности оси ГГАС у животных, проявляющих наивысшие способности к обучению [74]. С другой стороны, установлено, что обучение и формирование памяти сопровождаются увеличением содержания кортистерона в плазме крови животных, что, по мнению ряда исследователей, может явиться пусковым фактором нервной активности через стимуляцию рецепторов мозга [75]. В исследовании цитируемых авторов применение антагонистов МР и ГР (RU 28318 и RU 38486 соответственно) до начала тренировок ослабляло формирование пассивного избегания у цыплят. При этом антагонист МР влиял на реактивность птиц на новые раздражители, как это бывает у животных с поврежденным гиппокампом. В другом исследовании, проведенном в этой же лаборатории при изучении ноотропного препарата пирацетама, оказалось, что уже через 5

мин после введения этого вещества цыплятам в крови фиксировался значительный рост уровня КС, что сопровождалось формированием длительной памяти и проявлялось активизацией процесса пассивного избегания. Примечательно, что предварительное внутримозговое введение ингибиторов МР и ГР ослабляло описанный эффект. Это позволило сделать вывод о том, что активирующее влияние пираретама на процессы обучения и памяти реализуется через вовлечение центральных кортико-стероидных рецепторов [76]. В экспериментах на крысах длительное введение тех же ингибиторов МР и ГР (RU 28318 и RU 38486) приводило к ухудшению решения задачи, связанной с формированием навыка пространственного ориентирования [77]. А непрерывное введение на протяжении 12 дней спиронолактона в желудочки мозга значительно ухудшало показатели познавательной функции у крыс, что выразилось в удлинении времени поиска платформы в водном лабиринте и укорочении времени пребывания на ней на 20% [78].

С другой стороны, показано антагонистическое влияние ингибирования МР и холинергической блокады в отношении познавательной функции у крыс. Блокада холинорецепторов, воспроизводившаяся введением скополамина, вызывала глубокие нарушения познавательной функции, что выразилось в затруднении поиска платформы в водном лабиринте. В этих условиях предварительное введение животным ингибитора МР спиронолактона в значительной степени ликвидировало познавательный дефицит и ускоряло нахождение объекта [79]. И все же, по-видимому, не следует противопоставлять полученные результаты, поскольку экспериментальные условия существенно различались. Как отмечалось выше, блокада холинорецепторов приводит к грубым нарушениям функции гиппокампа и сопоставима с гиппокампоктомией. К тому же ее эффект сопровождается выраженным развитием тревожности, и на этом фоне анксиолитический эффект спиронолактона мог отразиться на познавательной функции.

Учитывая, с одной стороны, важную роль стрессовых факторов в патогенезе артериальной гипертензии, с другой стороны – значимость центральных кортико-стероидных рецепторов в регуляции ГГАС в условиях стресса, логично было бы предположить, что изменение активности этих рецепторов должно повлиять на уровень артериального давления (АД). Установлено, что альдостерон, активируя минералокортикоидные рецепторы мозга, повышает влияние симпатических центров на сердце и сосуды, что и обуславливает повышение АД. Соответственно, блокада центральных МР

обеспечивает снижение уровня артериального давления [80–81].

Анализируя современную литературу по обсуждаемому вопросу, можно с большой долей уверенности заключить, что антигипертензивные эффекты ингибиторов минералокортикоидных рецепторов, наряду с влиянием на периферические, в значительной степени могут быть обусловлены воздействием на центральные МР. Выяснено, что регуляция уровня АД в определенной степени зависит от функционирования как минерало-, так и глюкокортикоидных рецепторов мозга. Причем упомянутые рецепторы играют, по-видимому, противоположную роль в поддержании уровня АД. Так, введение в желудочки мозга крыс альдостерона вызывало повышение, а селективного агониста ГР RU 28362 – понижение АД [82]. Поэтому не удивительно, что применение антагонистов ГР и МР также оказывало противоположное воздействие: антиглюкокортикоид RU 38486 повышал АД, в то время как антиминоалокортикоидный препарат RU 28318 вызывал его снижение. Подчеркнем, что наблюдаемые эффекты возникали при введении препаратов в латеральные желудочки мозга в дозах, не влияющих на уровень АД в условиях подкожного применения.

Впоследствии этой же группой исследователей была продемонстрирована важная роль стимуляции центральных МР в обеспечении гипертензивной реакции у крыс в ответ на приложение стрессовых факторов и в условиях экспериментальной DOCA-гипертензии. И в том, и в другом случае однократное введение в желудочки мозга бодрствующих животных все того же антагониста МР RU 28318 оказывало значимый антигипертензивный эффект [83–85]. Подобные результаты были получены и другими авторами на фоне экспериментальной гипертензии, индуцированной высокосольевой диетой или длительным введением альдостерона крысам с односторонней нефрэктомией, а также у нормотензивных животных [86–88]. Показано, наконец, что введение в боковые желудочки мозга крыс препарата RU 28318 блокировало развитие гипертензивного эффекта, вызываемого ингибиторами энзима 11β -OHSD [89]. В этом случае предварительная инфузия в желудочки мозга крыс небольших доз глицирризиновой кислоты и карбенексолона приводила к подавлению активности 11β -OHSD, что обеспечивало образование избытка глюкокортикоидных гормонов, стимулирующих МР и индуцирующих таким образом гипертензивную реакцию. Ингибирование МР с помощью RU 28318 и обусловило снижение АД.

В последнее время стали появляться сведения

об участии кортикостероидных рецепторов гиппокампа и зубчатой извилины в регуляции нейрональной защиты через модулирование апоптоза. Удаление надпочечников у крыс уже через 3 суток приводит к появлению апоптозных клеток и к нарушениям синаптической передачи в нейронах зубчатой извилины. Оба процесса удается предотвратить *in vivo*, применяя малые дозы кортикостерона в качестве средства заместительной терапии. Интересно, что прямой причинно-следственной связи между программируемой гибелью клеток и нарушением синаптической передачи выявить не удалось. По крайней мере, в опытах *in vitro* применение альдостерона или кортикостерона посредством активации МР восстанавливало синаптическую передачу в клетках зубчатой извилины, несмотря на присутствие апоптозных клеток [90]. По всей вероятности, регуляция апоптоза осуществляется посредством вовлечения кортикостероидных рецепторов гиппокампа в процесс экспрессии проапоптозных и антиапоптозных генов. Причем не исключено, что ГР и МР играют здесь различную (скорее всего – противоположную) роль. Так, существуют сведения, согласно которым активация ГР индуцирует апоптоз гранулярных клеток гиппокампа, тогда как при стимуляции МР наблюдаются явления нейропротекции [91]. Эти различия, возможно, обусловлены противоположным влиянием на экспрессию в гиппокампе представителей генного семейства Bcl-2, обеспечивающих выживаемость клеток, и генов Вах и р 53, индуцирующих апоптоз [92]. Показано, что стимуляция ГР активирует клеточную гибель, увеличивая соотношение проапоптозных молекул Вах и антиапоптозных молекул Bcl-2 и повышая уровень протеина р 53. При активации МР наблюдается противоположный эффект [93]. Так, введение альдостерона усиливало пролиферацию и выживание гранулярных клеток в зубчатой извилине адреналэктомированных крыс [94]. И в экспериментах с использованием клеточной культуры мозговой ткани, и в опытах *in vivo* токсическое воздействие стауроспорина и глобальной ишемии приводило к повышению экспрессии минералокортикоидных рецепторов, что сочеталось с увеличением количества выживающих нейронов. Примечательно, что отмеченные эффекты предотвращались в условиях применения антагонистов МР [95]. Эти данные позволили приведенным авторам высказать предположение, согласно которому модулирование экспрессии гена МР может быть важным механизмом уменьшения повреждения мозга, вызываемого различными причинами. И действительно, в экспериментах на крысах показано, что травматическое и токсическое

повреждения мозга индуцировали кратковременное повышение активности оси ГГАС и изменяли экспрессию мРНК МР и ГР в нейронах гиппокампа. При этом потеря клеток в значительной степени предотвращалась предварительным применением антагониста ГР мифепристона (RU 486). Отметим, однако, что наблюдавшийся защитный эффект RU 486 не был связан с воздействием на экспрессию генов, влияющих на апоптоз [96–98]. Не исключено, что протективная роль минералокортикоидных рецепторов в этих условиях может реализовываться через стимуляцию высвобождения кортиколиберина. По крайней мере, в экспериментах на первичной нейрональной культуре CRH защищал клетки от гибели, провоцируемой амилоид-бета пептидом, липидной пероксидацией и глутаматом [99]. В любом случае, несмотря на пока небольшое количество и неоднозначность данных, можно полагать, что МР и ГР играют важную роль в регуляции процессов клеточного выживания и клеточной гибели в нейронах гиппокампа.

Суммируя вышеизложенное, отметим, что не так давно идентифицированные центральные кортикостероидные рецепторы играют существенную роль в обеспечении многообразных функций различных отделов мозга, и в первую очередь гиппокампа, где обнаружена наиболее высокая плотность минералокортикоидных рецепторов. Значение этих рецепторов велико в регуляции циркадных ритмов активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, особенно в условиях стресса. Не менее важным представляется участие кортикостероидных рецепторов гиппокампа в организации эмоционального поведения, обеспечении познавательной функции, процессов обучения и памяти. Возможно, активация кортикостероидных рецепторов модулирует процессы апоптоза и нейропротекции в гиппокампе.

С практической точки зрения важное значение могут иметь анксиолитический и антигипертензивный эффекты, развивающиеся в условиях блокады центральных МР, а также новые сведения относительно роли дисбаланса кортикостероидных рецепторов гиппокампа в патогенезе ряда психических заболеваний, что открывает новые возможности их профилактики и лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Brilla CG, Schencking M, Scheer C, Rupp H. Spironolactone: renaissance of anti-aldosterone therapy in heart failure? *Schweiz Rundsch Med Prax* 1997; 86 (14): 566-574
2. Моисеев СВ. Спинолактон (альдактон) в лечении сердечной недостаточности (исследование RALES). *Клин фармакол и терап* 1999; 8 (6): 46-51
3. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. Спинолактон в комплек-

снот терапии хронической сердечной недостаточности. Современные патогенетические подходы. *Клинич фармакол и терап* 2000; 9 (4): 46-52

4. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. *Фармакология и клиническое использование экстрауренального действия диуретиков*. Медицинская книга, М., Изд-во НГМА, Н.Новгород, 2000; 61-81

5. Stier CTJr, Koenig S, Lee DY et al. Aldosterone and aldosterone antagonism in cardiovascular disease: focus on eplerenone (Inspra). *Heart Dis* 2003; 5 (2): 102-118

6. Brennan BJ, Martin NE. Eplerenone: selective aldosterone antagonism in management of cardiovascular and renal disease. *J Am Pharm Assoc (Wash DC)* 2004; 44 (5): 604-610

7. Jackiewicz E, Szczepanska-Sadowska E, Maslinski W. Expression of mineralocorticoid receptors mRNA in the brain, heart and kidney of Sprague Dawley rats with renovascular hypertension. *Brain Res Bull* 2005; 65 (1): 23-29

8. Stier CTJr, Rocha R, Chander PN. Effect of aldosterone and MR blockade on the brain and the kidney. *Heart Fail Rev* 2005; 10 (1): 53-62

9. Luttge WG, Rupp ME, Davda MM. Aldosterone-stimulated down-regulation of both type I and II adrenocorticosteroid receptors in mouse brain is mediated via type I receptors. *Endocrinology* 1989; 125 (2): 817-824

10. Agarwal MK, Mirshahi F, Mirshahi M, Rostene W. Immunochemical detection of mineralocorticoid receptor in rat brain. *Neuroendocrinology* 1993; 58 (5): 575-580

11. Sanchez MM, Young LJ, Plotsky PM, Insel TR. Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation. *J Neurosci* 2000; 20 (12): 4657-4668

12. Kretz O, Schmid W, Berger S, Gass P. The mineralocorticoid receptor expression in the mouse CNS is conserved during development. *Neuroreport* 2001; 12 (6): 1133-1137

13. Hansson AC, Fuxe K. Biphasic autoregulation of mineralocorticoid receptor mRNA in the medial septal nucleus by aldosterone. *Neuroendocrinology* 2002; 75 (6): 358-366

14. de Kloet ER, Van Acker SA, Sibug RM et al. Brain mineralocorticoid receptors and centrally regulated functions. *Kidney Int* 2000; 57 (4): 1329-1336

15. Datson NA, van der Perk J, de Kloet ER, Vreugdenhil E. Identification of corticosteroid-responsive genes in rat hippocampus using serial analysis of gene expression. *Eur J Neurosci* 2001; 14 (4): 675-689

16. Funder JW, Sheppard K. Adrenocortical steroids and the brain. *Annu Rev Physiol* 1987; 49: 397-411

17. Oitzl MS, Flutterm M, de Kloet ER. The effect of corticosterone on reactivity to spatial novelty is mediated by central mineralocorticosteroid receptors. *Eur J Neurosci* 1994; 6 (7): 1072-1079

18. Kalman BA, Spencer RL. Rapid corticosteroid-dependent regulation of mineralocorticoid receptor protein expression in rat brain. *Endocrinology* 2002; 143 (11): 4184-4195

19. Арушанян ЭБ, Бейер ЭВ. Место гиппокампа в биоритмологической организации поведения. *Успехи физиол наук* 2001; 32 (1): 79-95

20. Чирков АМ, Цулая МГ, Чиркова СК и др. *Психофармакология эмоционального стресса у обезьян*. Изд-во Мецниереба, Тбилиси, 1989; 245-315

21. Филаретов АА. Закономерности функционирования гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы. *Успехи физиол наук* 1993; 24 (2): 70-83

22. Арушанян ЭБ. *Хронофармакология*. Изд-во СГМА, Ставрополь, 1999; 14-27, 75-85

23. Deuschle M, Weber B, Colla M et al. Mineralocorticoid receptor also modulates basal activity of hypothalamus-pituitary-adrenocortical system in humans. *Neuroendocrinology* 1998; 68 (5): 355-360

24. Arvat E, Maccagno B, Giordano R et al. Mineralocorticoid receptor blockade by canrenoate increases both spontaneous and stimulated adrenal function in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (7): 3176-3181

25. Ratka A, Sutanto W, Bloemers M, de Kloet ER. On the

role of brain mineralocorticoid (type I) and glucocorticoid (type II) receptors in neuroendocrine regulation. *Neuroendocrinology* 1989; 50 (2): 117-123

26. Young EA, Lopez JF, Murphy Weinberg V et al. The role of mineralocorticoid receptors in hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (9): 3339-3345

27. Heuser I, Deuschle M, Weber A et al. The role of mineralocorticoid receptors in the circadian activity of the human hypothalamus-pituitary-adrenal system: effect of age. *Neurobiol Aging* 2000; 21 (4): 585-589

28. van Haarst AD, Oitzl MS, de Kloet ER. Facilitation of feedback inhibition through blockade of glucocorticoid receptors in the hippocampus. *Neurochem Res* 1997; 22 (11): 1323-1328

29. Spencer RL, Kim PJ, Kalman BA, Cole MA. Evidence for mineralocorticoid receptor facilitation of glucocorticoid receptor-dependent regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Endocrinology* 1998; 139 (6): 2718-2726

30. Cole MA, Kim PJ, Kalman BA, Spencer RL. Dexamethasone suppression of corticosteroid secretion: evaluation of the site of action by receptor measures and functional studies. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25 (2): 151-167

31. Schmidt M, Oitzl MS, Muller MB et al. Regulation of the developing hypothalamic-pituitary-adrenal axis in corticotropin releasing hormone receptor 1-deficient mice. *Neuroscience* 2003; 119 (2): 589-595

32. Schmidt MV, Levine S, Oitzl MS et al. Glucocorticoid receptor blockade disinhibits pituitary-adrenal activity during the stress hyporesponsive period of the mouse. *Endocrinology* 2005; 146 (3): 1458-1464

33. de Kloet ER. Stress in the brain. *Eur J Pharmacol* 2000; 405 (1-3): 187-198

34. Nishi M, Kawata M. *Corticosteroid receptor and stress*. Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi 2000; 20 (5): 181-188

35. Joles M. Corticosteroid actions in the hippocampus. *J Neuroendocrinol* 2001; 13 (8): 657-669

36. van den Buuse M, van Acker SA, Flutterm MF, de Kloet ER. Involvement of corticosterone in cardiovascular responses to an open-field novelty stressor in freely moving rats. *Physiol Behav* 2002; 75 (1-2): 207-215

37. De Kloet ER. Hormones, brain and stress. *Endocr Regul* 2003; 37 (2): 51-68

38. De Kloet ER. Hormones and the stressed brain. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1018: 1-15

39. De Kloet ER, Derijk R. Signaling pathways in brain involved in predisposition and pathogenesis of stress-related disease: genetic and kinetic factors affecting the MR/GR balance. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1032: 14-34

40. Takeda H, Tsuji M, Matsumiya T. Formation mechanisms of stress adaptation: role of functional coupling of glucocorticoids and brain serotonergic nervous system. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2000; 20 (3): 83-91

41. Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V et al. Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60 (1): 24-28

42. Xing GQ, Russel S, Webster MJ, Post RM. Decreased expression of mineralocorticoid receptor mRNA in the prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorders. *Int Neuropsychopharmacol* 2004; 7 (2): 143-153

43. Herman JP, Spencer R. Regulation of hippocampal glucocorticoid receptor gene transcription and protein expression in vivo. *J Neurosci* 1998; 18 (18): 7462-7473

44. Nishi M, Takeda M, Matsuda K et al. Visualization of glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor interactions in living cells with GFP-based fluorescence resonance energy transfer. *J Neurosci* 2004; 24 (21): 4918-4927

45. Cole MA, Kalman BA, Pace TW et al. Selective blockade of the mineralocorticoid receptor impairs hypothalamic-pituitary-adrenal axis expression of habituation. *Neuroendocrinol* 2000; 12 (10): 1034-1042

46. Виноградова ОС. *Гиппокамп и память*. Наука, М., 1975; 81-156

47. Vanderwolf C, Kelly M, Kraemer P, Streather A. Are

emotion and motivation localized in the limbic system and nucleus accumbens? *Behav Brain Res* 1988; 27 (1): 45-58

48. Симонов ПВ. О нервных центрах эмоций. *Журн высш нервн деят* 1993; 43 (3): 514-529

49. Симонов ПВ. Мозговые механизмы эмоций. *Журн высш нервн деят* 1997; 47 (2): 320-328

50. Туманян ВА. Активность нейронов гиппокампа и височной коры в процессе обучения. Изд-во АН Армянской ССР, Ереван, 1988; 85-180

51. Haller J, Millar S, Kruk MR. Mineralocorticoid receptor blockade inhibits aggressive behaviour in male rats. *Stress* 1998; 2 (3): 201-207

52. Haller J, Millar S, van de Schraaf J et al. The active phase-related increase in corticosterone and aggression are linked. *J Neuroendocrinol* 2000; 12 (5): 431-436

53. Korte SM, de Boer SF, de Kloet ER, Bohus B. Anxiolytic-like effects of selective mineralocorticoid and glucocorticoid antagonists on fear-enhanced behavior in the elevated plus-maze. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20 (4): 385-394

54. Bitran D, Shiekh M, Dowd JA et al. Corticosterone is permissive to the anxiolytic effect that results from the blockade of hippocampal mineralocorticoid receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 60 (4): 879-887

55. Smythe JW, Murphy D, Timothy C, Costall B. Hippocampal mineralocorticoid, but not glucocorticoid, receptors modulate anxiety-like behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56 (3): 507-513

56. Murphy D, Costall B, Smythe JW. Regulation of hippocampal theta activity by corticosterone: opposing functions of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Brain Res Bull* 1998; 45 (6): 631-635

57. Douma BR, Jansen K, Korte SM et al. Corticosterone modifies muscarinic receptor immunoreactivity in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 1999; 268 (1): 41-44

58. Meijer OC, Williamson A, Dallman MF, Pearce D. Transcriptional repression of the 5-HT_{1A} receptor promoter by corticosterone via mineralocorticoid receptors depends on the cellular context. *J Neuroendocrinol* 2000; 12 (3): 245-254

59. Wissink S, Meijer O, Pearce D et al. Regulation of the rat serotonin-1A receptor gene by corticosteroids. *J Biol Chem* 2000; 275 (2): 1321-1326

60. Joels M, Van Riel E. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor-mediated effects of serotonergic transmission in health and disease. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1032: 301-303

61. Mitchell JB, Betito K, Rowe W et al. Serotonergic regulation of type II corticosteroid receptor binding in hippocampal cell cultures: evidence for the importance of serotonin-induced changes in cAMP levels. *Neuroscience* 1992; 48 (3): 631-639

62. Lai M, McCormick JA, Chapman KE et al. Differential regulation of corticosteroid receptors by monoamine neurotransmitters and antidepressant drugs in primary hippocampal cultures. *Neuroscience* 2003; 118 (4): 975-984

63. Yau JL, Hibberd C, Noble J, Seckl JR. The effect of chronic fluoxetine treatment of brain corticosteroid receptor mRNA expression and spatial memory in young and aged rats. *Brain Res* 2002; 106 (1-2): 117-123

64. Buwalda B, de Boer SF, Schmidt ED et al. Long-lasting deficient dexamethasone suppression of hypothalamic-pituitary-adrenocortical activation following peripheral CRF challenge in socially defeated rats. *J Neuroendocrinol* 1999; 11 (7): 513-520

65. Okugawa G, Omori K, Suzukawa J et al. Long-term treatment with antidepressants increases glucocorticoid receptor binding and gene expression in cultured rat hippocampal neurons. *J Neuroendocrinol* 1999; 11 (11): 887-895

66. Heuser I, Deuschle M, Weber B et al. Increased activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system after treatment with the mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25 (5): 513-518

67. Reul JM, Gesing A, Droste S et al. The brain mineralocorticoid receptor: greedy for ligand, mysterious in function. *Eur J Pharmacol* 2000; 405 (1-3): 235-249

68. Gesing A, Bilang-Bleuel A, Droste SK et al. Psychological stress increases hippocampal mineralocorticoid receptor levels: involvement of corticotrophin-releasing hormone. *J Neurosci* 2001; 21 (13): 4822-4829

69. Meyer U, van Kampen M, Isovich E et al. Chronic psychosocial stress regulates the expression of both GR and MR mRNA in the hippocampal formation of tree shrews. *Hippocampus* 2001; 11 (3): 329-336

70. Keck ME, Wigger A, Welt T et al. Vasopressin mediates the response of the combined dexamethasone/CRH test in hyper-anxious rats: implications for pathogenesis of affective disorders. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26 (1): 94-105

71. Smriga M, Nishiyama N, Saito H. Mineralocorticoid receptor-mediated enhancement of neuronal excitability and synaptic plasticity in the dentate gyrus in vivo is dependent on the beta-adrenergic activity. *J Neurosci Res* 1998; 51 (5): 593-601

72. Huang BS, Leenen FH. Blockade of brain mineralocorticoid receptors or Na⁺ channels prevents sympathetic hyperactivity and improves cardiac function in rats post-MI. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288 (5): H2491-H2497

73. Lupien SJ, Wilkinson CW, Briere S et al. The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 27 (3): 401-416

74. Meijer OC, Topic B, Steenbergen PJ et al. Correlations between hypothalamus-pituitary-adrenal axis parameters depend on age and learning capacity. *Endocrinology* 2005; 146 (3): 1372-1381

75. Sandi C, Rose SP. Corticosteroid receptor antagonists are amnesic for passive avoidance learning in day-old chicks. *Eur J Neurosci* 1994; 6 (8): 1292-1297

76. Losertales M, Rose SP, Daisley JN, Sandi C. Piracetam facilitates long-term memory for a passive avoidance task in chicks through a mechanism that requires a brain corticosteroid action. *Eur J Neurosci* 1998; 10 (7): 2238-2243

77. Douma BR, Korte SM, Buwalda B et al. Repeated blockade of mineralocorticoid receptors, but not of glucocorticoid receptors impairs food rewarded spatial learning. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23 (1): 33-44

78. Yau JL, Noble J, Seckl JR. Continuous blockade of brain mineralocorticoid receptors impairs spatial learning in rats. *Neurosci Lett* 1999; 277 (1): 45-48

79. Smythe JW, Murphy D, Timothy C et al. Cognitive dysfunctions induced by scopolamine are reduced by systemic or intrahippocampal mineralocorticoid receptors blockade. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56 (4): 613-621

80. Frishman WH, Stier CT Jr. Aldosterone and aldosterone antagonism in systemic hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6 (3): 195-200

81. Gomez-Sanchez EP. Brain mineralocorticoid receptors: orchestrators of hypertension and end-organ disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13 (2): 191-196

82. Van den Berg DT, de Kloet ER, van Dijken HH, de Jong W. Differential central effects of mineralocorticoid and glucocorticoid agonists and antagonists on blood pressure. *Endocrinology* 1990; 126 (1): 118-124

83. Van den Berg DT, de Jong W, de Kloet ER. Mineralocorticoid antagonist inhibits stress-induced blood pressure response after repeated daily warning. *Am J Physiol* 1994; 267 (6): E921-E926

84. Van den Berg DT, de Kloet ER, de Jong W. Central effects of mineralocorticoid antagonist RU 28318 on blood pressure of DOCA-salt hypertensive rats. *Am J Physiol* 1994; 267 (6): E927-E933

85. Rahmouni K, Sibug RM, De Kloet ER et al. Effects of brain mineralocorticoid receptor blockade on blood pressure and renal functions in DOCA-salt hypertension. *Eur J Pharmacol* 2002; 436 (3): 207-216

86. Gomez-Sanchez EP, Fort C, Thwaites D. Central mineralocorticoid receptor antagonism blocks hypertension in Dahl S/JR rats. *Am J Physiol* 1992; 262 (1): E96-E99

87. Young M, Head G, Funder J. Determinants of cardiac fibrosis in experimental hypermineralocorticoid states. *Am J Physiol* 1995; 269 (4): E657-E662

88. Rahmouni K, Barthelmebs M, Grima M et al. Influence

of sodium intake on the cardiovascular and renal effects of brain mineralocorticoid receptor blockade in normotensive rats. *J Hypertens* 2002; 20 (9): 1829-1834

89. Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE. Central hypertensiogenic effects of glycyrrhizic acid and carbenoxolone. *Am J Physiol* 1992; 263 (6): E1125-E1130

90. Stienstra CM, Jouis M. Effect of corticosteroid treatment in vitro on adrenalectomy-induced impairment of synaptic transmission in the rat dentate gyrus. *J Neuroendocrinol* 2000; 12 (3): 199-205

91. Sousa N, Almeida OF. Corticosteroids: sculptors of the hippocampal formation. *Rev Neurosci* 2002; 13 (1): 59-84

92. McCullers DL, Herman JP. Mineralocorticoid receptors regulate bcl-2 and p 53 mRNA expression in hippocampus. *Neuroreport* 1998; 9 (13): 3085-3089

93. Almeida OF, Condu GL, Crochemore C et al. Subtle shifts in the ratio between pro- and antiapoptotic molecules after activation of corticosteroid receptors decide neuronal fate. *FASEB J* 2000; 14 (5): 779-790

94. Fischer AK, von Rosenstiel P, Fuchs E et al. The prototypic mineralocorticoid receptor agonist aldosterone influences

neurogenesis in the dentate gyrus of the adrenalectomized rat. *Brain Res* 2002; 947 (2): 290-293

95. Macleod MR, Johansson IM, Soderstrom I et al. Mineralocorticoid receptor expression and increased survival following neuronal injury. *Eur J Neurosci* 2003; 17 (8): 1549-1555

96. McCullers DL, Herman JP. Adrenocorticosteroid receptor blockade and excitotoxic challenge regulate adrenocorticosteroid receptor mRNA levels in hippocampus. *J Neurosci Res* 2001; 64 (3): 277-283

97. McCullers DL, Sullivan PG, Scheff SW, Herman JP. Mifepristone protects CA₁ hippocampal neurons following traumatic brain injury in rat. *Neuroscience* 2002; 109 (2): 219-230

98. McCullers DL, Sullivan PG, Scheff SW, Herman JP. Traumatic brain injury regulates adrenocorticosteroid receptor mRNA levels in rat hippocampus. *Brain Res* 2002; 947 (1): 41-49

99. Pedersen WA, McCullers D, Culmsee C et al. Corticotropin-releasing hormone protects neurons against insults relevant to the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2001; 8 (3): 492-503

Поступила в редакцию 11.11.2005 г.

© А.Ж.Карабаева, 2006
УДК 577.175.532+611.61+611.1

А.Ж. Карабаева

АЛЬДОСТЕРОН, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА И ПОЧКИ

A.Zh. Karabaeva

ALDOSTERONE, CARDIOVASCULAR SYSTEM AND KIDNEYS

Кафедра нефрологии и диализа факультета последипломного обучения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: альдостерон, эпителиальные и неэпителиальные минералокортикоидные рецепторы, миокардиальный фиброз, эплеренон.

Key words: aldosterone, epithelial and non-epithelial mineralocorticoid receptors, myocardial fibrosis, eplerenon.

Стероидный гормон альдостерон традиционно считается регулятором реабсорбции натрия в почках и, соответственно, регулятором объема экстрацеллюлярной жидкости и метаболизма калия [1,2]. Альдостерон является компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) организма, включающей в себя совокупность различных по своей природе, месту образования и механизму действия веществ, объединенных общим участием в поддержании водно-солевого баланса, артериального давления и почечного кровотока. Ренин синтезируется в клетках юкстагломерулярного аппарата почек. Под его воздействием от белка фракции α_2 -глобулинов ангиотензиногена отщепляется ангиотензин I, обладающий слабым вазоконстрикторным действием. Далее под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) он переходит в мощный вазоконстриктор ангиотензин II. В последующем ангиотензин II метаболизируется в ангиотензин III и ряд других малоактивных пептидов. Помимо превращения ангиотензина I в ангиотензин II АПФ разрушает брадикинин, т.е. являясь связующим звеном в функционировании ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем.

До недавнего времени РААС рассматривали исключительно как нейроэндокринную систему. Однако в связи с прогрессом в области молекулярной и клеточной биологии эта точка зрения претерпела существенное изменение. Известно, что эффекты РААС осуществляются на тканевом и клеточном уровнях. Обоснованием наличия тканевых (локальных) РААС послужили биохимические доказательства присутствия всех компонентов этой системы (ангиотензиногена, ренина, АПФ, ангиотензина II и ангиотензиновых рецепторов) в различных органах и тканях, включая сердце и почки. До настоящего времени не вполне ясно проду-

цируются ли эти компоненты локально или же доставляются из системного кровотока. Тем не менее, именно тканевое содержание ренина и ангиотензина II является гораздо более важным в определении степени активности РААС, нежели их концентрация в плазме периферической крови. В связи с этим сформирована концепция двухкомпонентной РААС, согласно которой выделяют циркулирующее и локальное звенья, имеющие определённые функциональные различия. Циркулирующее звено РААС как система «быстрого реагирования» обеспечивает кратковременный контроль за состоянием сердечно-сосудистого и почечного гомеостаза. Тканевые компоненты РААС являются системами исключительно длительного регулирования, обеспечивающими тоническое (медленное модулирующее) действие на структуру и функции органов и тканей. Последующие исследования позволили установить, что существенную роль в преобразовании ангиотензина I в ангиотензин II на уровне локальных РААС играют ряд других, отличных от АПФ, ферментов: специфические серологические протеиназы (химазы), катепсины и тонин. Считается, что АПФ-зависимое образование ангиотензина II составляет около 10 – 15%, тогда как химазы, катепсин-G, тонин, пептидилдипептидаза эндотелиальных клеток и почечная карбоксипептидаза ответственны за образование остальных 80 – 90% пептида.

Эффектами, противоположными РААС, обладает калликреин-кининовая система.

АПФ секретируется в эпителии проксимальных почечных канальцев и в легких, синтез его стимулируется глюкокортикоидами, фактором активации макрофагов. Активаторами синтеза ренина являются протеолитические ферменты плазмы, такие как калликреин, плазмин, тромбин, лизосомальные

катепсины и др. Повышение же концентрации ангиотензина II и альдостерона по механизму отрицательной обратной связи тормозит выработку ренина.

Альдостерон секретируется клубочковой зоной коры надпочечников со скоростью 60-190 мкг в сутки. Секреция его в организме контролируется ренин-ангиотензиновой системой вместе с ионами калия, предсердным натрийуретическим гормоном, адренокортикотропным гормоном и дофамином. Альдостерон оказывает свое специфическое действие через минералокортикоидный рецептор, который экспрессируется в клетках эпителия, осуществляющих транспорт натрия (эпителиальные клетки дистального отдела нефрона, дистального отдела толстого кишечника, прямой кишки, слюнных и потовых желез). Этот эффект реализуется действием альдостерона на классические минералокортикоидные рецепторы.

Исследованиями показано, что минералокортикоидный рецептор существует в α - и β -изоформах, мРНК которых различается вторым экзоном в тканях-мишенях к альдостерону, β -изоформа рецептора осуществляет механизм «обратной регуляции» независимо от уровня альдостерона в случае положительного баланса натрия. Первая изоформа обладает обратимым действием, что может способствовать усилению глюкокортикоидных влияний. Изоформа второго типа практически полностью защищает клетки от влияния кортикостероидов.

Альдостерон и кортизол имеют одинаковое сродство к минералокортикоидным рецепторам. При этом уровень циркулирующего кортизола существенно выше уровня альдостерона.

В альдостерон-чувствительных тканях, как правило, наблюдается высокая активность фермента 11-бета-гидрооксикортикостероиддегидрогеназы II типа, трансформирующего кортизол в кортизон, обладающий низкой активностью в отношении минералокортикоидных рецепторов.

Классические эффекты стимуляции минералокортикоидных рецепторов опосредуются через ядерные рецепторы. При связывании альдостерона с этим типом минералокортикоидных рецепторов происходит активация транскрипции ДНК и увеличение экспрессии натриевых, калиевых каналов, Na^+/K^+ -АТФазы [3]. Активация экспрессии этих генов достигается через увеличение синтеза под влиянием активированных минералокортикоидных рецепторов так называемых сигнальных протеинов. К ним относят плазменную глюкокортикоид-индуцируемую киназу и протеин Кирстена-Раса.

Таким образом, активация минералокортикоидных рецепторов при воздействии альдостерона

имеет две фазы: первая – экспрессия сигнальных пептидов (ранняя фаза); вторая – экспрессия непосредственно ионных каналов (поздняя фаза). Продолжительность ранней фазы – 1-6 часов, поздней – 6-24 часов [4].

Однако при инфузии альдостерона наблюдается значительно более быстрое развитие эффекта, в течение 3-6 минут, проявляющееся повышением периферического сосудистого сопротивления и увеличением сердечного выброса. Такой быстрый эффект связывают с существованием мембранных (неядерных) минералокортикоидных рецепторов. Воздействие альдостерона на этот тип рецепторов приводит к активации «быстрых» кальциевых каналов и экспрессии протеин-киназы C [5,6].

В последние годы проведен ряд экспериментальных и клинических исследований, благодаря которым изменилось представление об эффектах альдостерона. Открыты неэпителиальные минералокортикоидные рецепторы, локализованные в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов, почек и центральной нервной системы. Обнаружен локальный синтез альдостерона в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и миокарда. Помимо классических, выявлены эффекты альдостерона на неэпителиальные клетки различных органов, включая сердце и сосуды [7-13]. Мы получаем все больше доказательств того, что альдостерон оказывает действие на процесс ремоделирования и усиление формирования коллагена в органах и тканях, оказывает действие на изменение эндотелиальной функции, способствует прогрессированию почечных и кардиоваскулярных поражений [14, 15].

Действие альдостерона на сердечно-сосудистую систему. Как известно, активация ренин-ангиотензиновой системы стимулирует усиленную выработку альдостерона корой надпочечников. Возбуждая минералокортикоидные рецепторы эпителиальных клеток дистальных почечных канальцев, альдостерон способствует задержке ионов натрия в обмен на выведение ионов калия и магния, что вызывает задержку жидкости и электролитный дисбаланс. Развивается объемзависимая гипертония, объемная перегрузка сердца, гипокалиемия и гипомagneмизм. Эта концепция подтверждена рядом экспериментальных [16-20] и клинических исследований [21-22], демонстрирующих, что назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина I типа (AT_1 рецепторов) обеспечивает снижение кардиоваскулярной заболеваемости и смертности.

Из этого следует, что установлена патофизиологическая роль ангиотензина II и альдостерона в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых

заболеваний. Однако, проведен ряд исследований, согласно которым альдостерон играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых нарушений независимо от уровня ангиотензина II [23]. Пациенты с первичным альдостеронизмом, у которых обычно очень низкий уровень ангиотензина II, имеют выраженную гипертрофию, альбуминурию и склонны к развитию острых нарушений мозгового кровообращения в сравнении с пациентами с эссенциальной гипертонией [24-27].

На клеточном уровне альдостерон участвует в активации фибробластов и развитии интерстициального миокардиального фиброза а, следовательно, и в ремоделировании миокарда. Высказывается мнение, что локальная секреция альдостерона может играть роль в процессах постинфарктного ремоделирования.

Изменение структуры миокарда в совокупности с потерей таких важных электролитов, как калий и магний, способствует развитию желудочковых аритмий, являющихся одной из основных причин внезапной коронарной смерти среди больных с хронической сердечной недостаточностью.

Действие альдостерона на почки. Активация ангиотензина II и опосредованная этим гиперпродукция альдостерона вызывает прогрессирование почечной патологии.

Секретируемый надпочечниками альдостерон с током крови достигает почек, где проникает в эпителиальные клетки дистальных канальцев и связывается с минералкортикоидными рецепторами, затем этот комплекс перемещается в ядро и связывается с рецепторами, вызывая стимуляцию мРНК и синтез фермента, ответственного за повышенное выведение калия и задержку натрия.

Открытые недавно почечные неэпителиальные минералкортикоидные рецепторы подразделяются на два типа.

Первые из них, реализующие негеномные (быстрые) эффекты альдостерона, расположены преимущественно в цитозоле эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов [28]. Они ответственны за развитие эндотелиальной дисфункции и увеличение сопротивления резистивных сосудов коры почек [29]. По-видимому, именно эти «немедленные» рецепторы альдостерона и являются основными его эффекторами в «неклассических» альдостерон-чувствительных клетках – кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, фибробластах, моноцитах. С их стимуляцией может быть связан ряд эффектов альдостерона, существенных для формирования сердечно-сосудистых заболеваний. Важно, что назначение антагонистов альдостерона не инактивирует его негеномные эффекты.

Вторая группа рецепторов локализуется в цитоплазме и ядрах эндотелиальных клеток, гладкомышечных и мезангиальных клетках почечных клубочков [30, 31]. Стимуляция этих рецепторов опосредует геномные (медленные) эффекты альдостерона – гиперэкспрессию мРНК и повышенную продукцию провоспалительных и фиброзирующих факторов [32-35]. В мезангиальных клетках усиливается образование свободных радикалов, увеличивающих экспрессию генов и выделение хемоаттрактантов, вызывающих инфильтрацию мезангия воспалительными клетками с последующим развитием тромботической микроангиопатии [36, 37].

Активация ренин-ангиотензиновой системы, помимо усиленной продукции ангиотензина II, вызывает системный спазм артерий. В эксперименте у крыс с субтотальной нефрэктомией показано, что системная гипертензия вызывает повышение гломерулярного гидростатического давления и почечного плазматоча, это способствует формированию гломерулярной гиперфилтрации и протеинурии с последующим развитием и прогрессированием почечной недостаточности [38].

Проведены экспериментальные и клинические исследования, показывающие, что назначение иАПФ и блокаторов АТ₁ рецепторов прерывает «каскад» неблагоприятных эффектов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и оказывает нефропротективное действие, замедляя наступление и темпы прогрессирования почечной недостаточности [39-43].

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования указывают на содружественное действие альдостерона и ангиотензина II в развитии и прогрессировании почечных заболеваний.

В то же время, за последние годы проведен ряд экспериментов, показывающих, что альдостерон является самостоятельным фактором прогрессирования почечной патологии как через гемодинамические эффекты, так и прямым действием на клетку [44-46].

В исследовании Z.Y.Quan и соавт. [47] гипертензия, протеинурия и структурное повреждение почек были менее выражены у крыс, подвергшихся субтотальной нефрэктомии с адреналэктомией и получающих большие заместительные дозы глюкокортикоидов, в сравнении с крысами, подвергшимися только нефрэктомии (альдостерон экзогенно не вводился).

Наблюдения за больными первичным альдостеронизмом также указывают на роль альдостерона в патофизиологии почечных заболеваний. Ранее считалось, что пациенты с гипертонией с низ-

ким уровнем активности ренина плазмы имеют меньше сердечно-сосудистых осложнений, чем гипертензивные пациенты с нормальным или повышенным уровнем активности ренина плазмы. Однако, несколько недавно проведенных исследований выявило у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом развитие сердечно-сосудистой патологии в 14-35%. Более того, у этих пациентов уровень протеинурии был выше, чем у пациентов с эссенциальной гипертензией [48,49].

Оценивая вклад альдостерона в развитие почечной патологии, R.Rocha и соавт. [10,50] провели серию экспериментов на спонтанно гипертензивных крысах, склонных к развитию инсульта (SHRSP). Исследовали две группы животных, одна из которых получала в 1% раствор NaCl, а вторая – тот же раствор с добавлением спиронолактона. Развилась тяжелая гипертензия, выраженный нефросклероз, характеризующийся гломерулярными, сосудистыми поражениями и тромботической микроангиопатией. В группе спиронолактона через 3-4 недели отмечалось снижение экскреции белка с мочой (39 мг/день в группе спиронолактона и 150 мг/день в группе плацебо, $P < 0,0001$), при гистологическом исследовании в группе спиронолактона обнаружен менее выраженный нефросклероз и цереброваскулярные поражения в сравнении с группой плацебо ($P < 0,01$ и $P < 0,001$ соответственно). Примечательно, что прием спиронолактона не оказал влияния на уровень систолического артериального давления.

Далее этими же авторами изучено влияние инфузии альдостерона на нефропротективный эффект каптоприла у SHRSP крыс. Оказалось, что инфузия альдостерона нивелировала этот эффект, проявляющийся в предупреждении протеинурии, гломерулярного и сосудистого поражения. И в данном исследовании при анализе уровня систолического артериального давления не установлено значительной разницы между группой каптоприл-леченных крыс с инфузией альдостерона и группой каптоприл-леченных крыс без инфузии альдостерона; это свидетельствует о том, что индуцированное альдостероном почечное поражение развилось независимо от уровня артериального давления [10,14]. Таким образом, налицо прямое повреждающее действие альдостерона на ткань почек.

Оценивая неблагоприятные эффекты альдостерона, необходимо рассмотреть его влияние на развитие фиброза и эндотелиальной дисфункции в различных органах и тканях и сосудистом русле.

В процессе фиброобразования тканей играют роль множество факторов. Прежде всего, это воздействие на ингибиторы активации плазминогена 1 типа – PAI-1 [14], экспрессию сосудистого фибри-

нолиза [51,52], стимуляцию трансформирующего фактора роста β – TGF β [53] и эпидермального фактора роста EGF [54], стимуляцию образования коллагена в кардиомиоцитах [55, 56].

Хорошо известна способность альдостерона потенцировать прессорные эффекты ангиотензина II в гладкомышечных клетках сосудов, однако недавно установлено, что альдостерон может оказывать прямой эффект на индукцию клеточного фиброза и гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов [57].

Суммарно механизмы, с помощью которых альдостерон потенцирует образование фиброза и коллагеноза, представлены в таблице [14].

Недавно проведенные исследования показывают, что альдостерон является медиатором миокардиального и сосудистого фиброза путем прямого воздействия на рецепторы, локализованные в цитозоли сосудистых фибробластов, активация которых приводит к экспрессии матричной РНК синтеза коллагена I типа [58]. Rocha и соавт. [59] продемонстрировали, что альдостерон играет важную роль в ангиотензин II-индуцированном сосудистом воспалении и фиброзировании через активацию циклооксигеназы – 2, желатиназы и выработку остеопонтина.

В почках альдостерон стимулирует развитие фиброза путем активации нескольких механизмов.

Первый заключается в воздействии альдостерона на систему фибринолиза и систему плазминогена [60]. И активатор плазминогена, и ингибитор активатора плазминогена 1 типа локально синтезируются эндотелием сосудистой стенки. Сосудистый фибринолитический баланс поддерживается их конкурирующими эффектами. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствует экспрессии PAI-1. По данным N.J. Brown и соавт. [51,52], альдостерон усиливает индукцию экспрессии PAI-1 в исследованиях *in vitro*. В исследованиях *in vivo* показано, что активность альдостерона коррелирует с уровнем антигена PAI-1,

Таблица

Потенциальные механизмы, с помощью которых альдостерон способствует фиброзу и формированию коллагена

-
- усиление регуляции рецепторов ангиотензина II;
 - усиление прессорного ответа ангиотензина II;
 - усиление притока ионов натрия в гладкомышечные клетки сосудов и миокарда;
 - участие в гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов;
 - модуляция эффекта ангиотензина II на ингибирование активатора плазминогена 1 типа;
 - действие через циклооксигеназу 2;
 - стимуляция выработки остеопонтина;
 - стимуляция активации желатиназы;
 - стимуляция синтеза трансформирующего фактора роста β ;
 - стимуляция реактивации кислорода;
 - участие в развитии эндотелиальной дисфункции.
-

поддерживая взаимодействие между альдостероном и фибринолитической системой [61]. Таким образом, альдостерон и ангиотензин II в регуляции системы фибринолиза действуют однонаправленно.

Другой механизм почечного фиброзирования – стимуляция альдостероном минералкортикоидных рецепторов гладкой мускулатуры почечных сосудов и мезангиальных клеток. Результатом этого воздействия является воспалительная реакция с развитием микроангиопатии и последующим формированием околососудистого и интерстициального фиброза. Повышенная продукция PAI-1 и TGF- β вызывает фибропролиферативную деструкцию клубочков и интерстиция [38, 62].

Исследования по изучению действия блокаторов альдостероновых рецепторов. До недавнего времени блокатор альдостероновых рецепторов спиронолактон применялся лишь в качестве калийсберегающего средства для коррекции гипокалиемии, вызываемой петлевыми и тиазидными диуретиками. В 90-е годы при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) стали широко использоваться ингибиторы АПФ, которые способны эффективно предотвращать развитие гипокалиемии у больных, получающих петлевые и тиазидные диуретики.

Для ХСН характерны повышенные концентрации альдостерона в плазме крови. По некоторым наблюдениям при ХСН гиперальдостеронемия является прогностически неблагоприятным признаком.

Этот синдром у больных с ХСН связан не только с повышенной секрецией альдостерона в результате гиперактивности ренин-ангиотензиновой системы, но и с уменьшением его инактивации в печени. В свою очередь, нарушение инактивации альдостерона может быть следствием как снижения печеночного кровотока, так и нарушения его захвата гепатоцитами. Известно, что нарушение деградации альдостерона в печени само по себе может служить причиной 3-4-кратного повышения его плазменных концентраций за счет значительного удлинения периода полужизни альдостерона в плазме крови с 30-35 до 70-100 мин.

Двойным механизмом гиперальдостеронемии у больных с ХСН объясняется, почему подавление чрезмерной активности ренин-ангиотензиновой системы с помощью ингибиторов АПФ не приводит к нормализации плазменных концентраций альдостерона.

Для ослабления нежелательных эффектов гиперальдостеронемии требуется применение специфических антагонистов альдостерона, среди которых наиболее известным является спиронолактон. Спиронолактон может также тормозить ак-

тивность альдостеронсинтетазы и, таким образом, уменьшать синтез альдостерона. Кроме того, этот препарат тормозит активность 5- α редуктазы. В результате уменьшается образование α -изомера альдостерона, который обладает большей минералкортикоидной активностью, чем его β -изомер [63].

В экспериментальных исследованиях было показано, что спиронолактон предотвращает ремоделирование сердечно-сосудистой системы, вызываемое альдостероном. При совместном назначении альдостерона и спиронолактона не развивается ни гипертрофия левого желудочка, ни миокардиофиброз [64].

Учитывая антагонизм спиронолактона в отношении неблагоприятных эффектов альдостерона у больных с ХСН, было предпринято рандомизированное плацебо-контролируемое исследование RALES Mortality Trial. Целью этого исследования было оценить влияние низких доз спиронолактона на смертность больных с ХСН III-IV ФК и с фракцией выброса левого желудочка менее 35%, которые получали стандартную терапию, включавшую ингибиторы АПФ, петлевые диуретики и сердечные гликозиды. После рандомизации 822 больных дополнительно получали спиронолактон (25 мг/сут) и 841 больной – плацебо. Срок наблюдения составил 2 года.

В августе 1998 г. по решению Наблюдательного Совета исследование RALES Mortality Trial было досрочно приостановлено после того, как была обнаружена значительно более низкая смертность в группе больных, леченных спиронолактоном, по сравнению с контрольной группой. Смертность от всех причин в группе больных, леченных спиронолактоном, была на 27% ниже, чем среди больных, получавших плацебо (95%-й доверительный интервал от 14 до 37%; $P=0,0001$). Смертность от сердечных причин снизилась на 31%, общее число госпитализаций – примерно на 17%, а госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН – примерно на 36%. Общее число случаев смерти и госпитализаций при добавлении спиронолактона уменьшилось примерно на 22% ($P<0,0002$). Не было значительных различий между группами в средних уровнях калия или частоте выраженной гиперкалиемии. Лишь у 15% больных, леченных спиронолактоном, отмечались признаки гиперкалиемии, которые потребовали снижения дозы препарата.

Таким образом, в исследовании RALES Mortality Trial было показано, что применение блокатора альдостероновых рецепторов спиронолактона позволяет значительно улучшить выживаемость больных с тяжелой ХСН.

Кроме способности предупреждать задержку

ионов натрия и выведение ионов калия, показан благоприятный эффект спиронолактона на миокард, редукцию сосудистого фиброза и доказан эффект альдостерона в повышении миокардиального уровня норэпинефрина, обуславливающего спазм коронарных артерий [27].

Хотя спиронолактон высокоэффективен в предупреждении неблагоприятных эффектов альдостерона, его применение в клинической практике ограничено из-за способности вызывать гинекомастию, импотенцию у мужчин и нарушения менструального цикла, боли в молочной железе у женщин. Эти неблагоприятные эффекты спиронолактона обусловлены сродством с прогестероновыми и андрогенными рецепторами и являются причиной отмены препарата. В исследовании RALES сообщается о том, что гинекомастия и боли в молочной железе развились у 10 % пациентов при приеме 25-50 мг спиронолактона, этот процент значительно выше, чем в группе плацебо (10% и 1 % соответственно, $P < 0,001$) и является наиболее важной причиной прекращения лечения (2% против 0,2%, $P=0,006$). X. Jeunemaitre и соавт. показали, что данный побочный эффект носит дозозависимый характер [65]. При применении спиронолактона в дозе ≤ 50 мг/день гинекомастия уменьшалась до 6,9% и повышалась до 52% при увеличении дозы до 150 мг/день и выше. Работы M. de Gasparo и соавт. показывают, что неблагоприятный эффект спиронолактона чаще проявляется при приеме высоких доз [66].

Первым селективным блокатором альдостерона, прошедшим III фазу клинических испытаний, оказался эплеренон (эпоксимексренон), представляющий собой 9- α , 11- α эпокси-дериват спиронолактона. Эплеренон примерно в 20 раз менее активен в отношении минералкортикоидных рецепторов, чем спиронолактон, однако в значительно меньшей степени связывается с белками плазмы. В итоге это обеспечивает сравнимый со спиронолактоном эффект в отношении минералкортикоидных рецепторов [67].

Эплеренон связывает минералкортикоидные рецепторы более длительно и сильно, чем их естественный агонист альдостерон и блокирует их. При этом наблюдается увеличение плазменной концентрации альдостерона, особенно в начале применения препарата, в последствии синтез альдостерона подавляется по механизму отрицательной обратной связи. Хотя сродство эплеренона к минералкортикоидным рецепторам меньше, чем у спиронолактона, он обладает высокой степенью селективности в отношении этих рецепторов, по сравнению с рецепторами андрогенов и прогестерона. Этим объясняется его лучшая, по сравне-

нию со спиронолактоном, переносимость и меньшая частота развития побочных эффектов.

Эплеренон разрушается печенью, период полувыведения препарата – 4-6 часов, активных метаболитов нет. Почками выводится менее 5% дозы. Эплеренон метаболизируется цитохромом CYP3A4, поэтому его концентрация может возрастать при совместном применении с кетоконазолом, эритромицином и верапамилом. Эплеренон не влияет на другие системы цитохромов, поэтому при совместном применении с лозартаном, амиодароном, метопрололом, симвастатином и другими препаратами, метаболизирующимися печенью, не требуется коррекции дозировок. Не выявлены и межлекарственные взаимодействия с варфарином, дигоксином, оральными контрацептивами. Пиковая концентрация в крови достигается через 1,5 часа после приема препарата. С белками плазмы эплеренон связывается на 50%.

Противопоказаниями к назначению эплеренона являются: уровень калия крови выше 5,5 мэкв/л, сахарный диабет II типа при наличии микроальбуминурии, уровень креатинина крови выше 2,0 мг/дл у мужчин и 1,8 мг/дл у женщин или клиренс креатинина ниже 50 мл/мин. Нельзя применять эплеренон вместе с калийсберегающими диуретиками – амилоридом, триамтереном, а также спиронолактоном. Следует учитывать, что при применении эплеренона совместно с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II наблюдается нарастание уровня калия в плазме крови, поэтому у больных с нарушением функции почек эти препараты не рекомендуется комбинировать. Частота побочных эффектов при применении эплеренона, как правило, не превышает их частоту при приеме плацебо. Такие побочные эффекты, как гинекомастия у мужчин и вагинальные кровотечения у женщин, при приеме эплеренона встречаются менее чем в 1% случаев. Нарастание уровня калия у больных с сохранной функцией почек наблюдается только при приеме высоких доз эплеренона – свыше 200 мг/сут. При лечении эплереноном может наблюдаться увеличение уровня триглицеридов, общего холестерина, креатинина, а также печеночных трансаминаз. Все эти эффекты зависят от доз препарата. Явлений передозировки не описано. Обычная доза (для лечения артериальной гипертензии) составляет 50 мг 1-2 раза в сутки, максимальная – 200 мг/сут.

Протективное действие эплеренона в отношении основных органов-мишеней (сердце, почки, мозг) было показано в ряде экспериментальных исследований на животных.

Экспериментальные исследования по применению эплеренона. Проведен ряд эксперимен-

тальных исследований по изучению влияния блокаторов альдостероновых рецепторов на основные патогенетические звенья сердечно-сосудистой, почечной и церебральной патологии. R. Rocha и соавт. провели два эксперимента на SHRSP крысах, в которых оценено воздействие селективного блокатора альдостерона эплеренона на течение почечной сосудистой патологии [68].

В первом из них изучено влияние эплеренона на почечную экскрецию белка и уровень артериального давления. При назначении эплеренона животным, получающим инфузию альдостерона или ангиотензина II, отмечалось снижение протеинурии (15 мг/день в группе эплеренона и 92 мг/день в контрольной группе, $P < 0,001$) и предупреждалось структурное повреждение почек (2% в группе эплеренона и 40% в контрольной группе, $P < 0,0005$). Уровень артериального давления не имел значительных различий между группами (226 и 234 мм.рт.ст. соответственно), т.е. защитные эффекты эплеренона имеют место независимо от неблагоприятного воздействия гипертонии.

Во втором исследовании сравнивались пять групп животных: контрольная группа, группа каптоприла, группа каптоприла с последующей инфузией альдостерона, группа каптоприла с последующей инфузией ангиотензина II и группа комбинации каптоприла и эплеренона с последующей инфузией ангиотензина II. Через 2 недели сравнили контрольную группу, группу каптоприла с последующей инфузией альдостерона, группу каптоприла с последующей инфузией ангиотензина II с группой каптоприла. Протеинурия (158 мг/день, 121 мг/день, 96 мг/день и 16 мг/день соответственно, $P < 0,001$), гломерулярные поражения (18%, 15%, 16%, и 0 % соответственно, $P < 0,0001$) и почечные сосудистые поражения (24%, 26%, 17% и 0% соответственно, $P < 0,001$) были значительно менее выражены, либо отсутствовали в группе каптоприла.

Из результатов наблюдения видно, что инфузия как альдостерона, так и ангиотензина II нивелирует нефропротективный эффект каптоприла. Однако, когда сравнили группу каптоприла с инфузией ангиотензина II с группой каптоприла, эплеренона и инфузией ангиотензина II, оказалось, что добавление эплеренона существенно снижает протеинурию (96 мг/день и 28 мг/день соответственно, $P < 0,001$) гломерулярные (16% и 4% соответственно, $P < 0,001$) и почечные сосудистые поражения (17% и 4 % соответственно, $P < 0,001$). Т.е., в противоположность ангиотензину II, добавление эплеренона даже на фоне инфузии ангиотензина II значительно снизило протеинурию и структурные поражения почек. В уровне систолического арте-

риального давления статистически значимого различия между пятью группами не установлено.

У соль-чувствительных крыс с тяжелой артериальной гипертонией лечение эплереноном в течение 28 дней значительно уменьшало степень микроальбуминурии и, кроме того, приводило к снижению титров маркеров воспаления интерлейкинов, отмечалась меньшая выраженность нефросклероза, чем в контроле. Можно предположить, что терапия эплереноном может предотвращать развитие нефропатии при тяжелой артериальной гипертонии [69].

У крыс с соль-зависимой артериальной гипертонией лечение эплереноном приводило к улучшению эластических характеристик сонных артерий, уменьшению жесткости сосудистой стенки, причем этот эффект не зависел от уровня АД [70]. У этих животных лечение эплереноном вызывало также уменьшение продукции коллагена в стенке коронарных артерий. Фиксировалась меньшая, по сравнению с контролем, выраженность локального воспаления и некроза; степень макрофагальной инфильтрации и синтез циклооксигеназы-2 также снижались [71].

У крыс с тяжелой соль-зависимой артериальной гипертонией эплеренон снижал плотность коллагена в сердце и уменьшал экспрессию мРНК коллагена. Однако у крыс с экспериментальным инфарктом миокарда лечение эплереноном не приводило ни к уменьшению зоны инфаркта, ни к предотвращению процессов ремоделирования миокарда. Незначительное улучшение сократительной функции левого желудочка отмечалось только после 28 дней лечения эплереноном [72].

У кроликов, получавших избыток холестерина в пищу, применение эплеренона в течение 6 недель улучшало реакцию аорты на эндотелий-зависимые стимулы (ацетилхолин), т.е. предотвращало развитие эндотелиальной дисфункции, характерной для атеросклеротического поражения аорты [73].

У минисвиней, перенесших ангиопластику, лечение эплереноном на протяжении 28 дней после оперативного вмешательства вызывало существенное (на 60% по сравнению с плацебо) возрастание общей протяженности артерий, существенное увеличение их просвета. Отмечалось менее выраженное формирование неоинтимы и уменьшение средней плотности коллагена [74].

У собак, перенесших инфаркт миокарда, терапия эплереноном в течение 3 месяцев приводила к значительному улучшению систолической и диастолической функций левого желудочка, по сравнению с контролем, и предотвращала развитие сердечной недостаточности [75].

Клинические исследования. В 2003 г. были опубликованы результаты многоцентрового плацебо-контролируемого исследования EPHESUS (Eplerenone Post-Acute myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study), в котором изучалось влияние терапии эплереноном, назначаемой в дополнение к стандартному лечению, на прогноз больных, перенесших острый инфаркт миокарда, сопровождавшийся развитием сердечной недостаточности с фракцией выброса левого желудочка не выше 40%.

В исследовании принимали участие 674 центра из 37 стран мира, в т.ч. из России. В отличие от участников исследования RALES, в данном испытании больные получали оптимальную немедикаментозную и медикаментозную терапию (реперфузия коронарных сосудов, ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, диуретики, бета-блокаторы).

На 3-14 день после перенесенного острого инфаркта миокарда больные рандомизировались относительно приема эплеренона 25 мг/сут (3319 человек), либо плацебо (3313 человек).

Через 4 недели доза эплеренона увеличивалась до 50 мг/сут.

За 16 месяцев наблюдения в группе эплеренона отношение рисков смерти или госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии составило 0,87 по сравнению с группой плацебо. Положительный эффект был в основном связан с уменьшением частоты внезапной смерти от сердечно-сосудистых причин в группе эплеренона (на 21%) и снижением частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности (на 23%).

Эплеренон, являясь селективным антагонистом альдостероновых рецепторов, дает эффективную блокаду альдостерона и его неблагоприятных воздействий без развития гинекомастии, импотенции и нарушений менструального цикла [76-80].

Интересно отметить, что смертность и влияние на нее эплеренона в исследовании EPHESUS оказались меньшими, чем смертность и влияние на нее спиронолактона в исследовании RALES. Возможно, это обусловлено тем, что в исследовании EPHESUS наблюдались пациенты с менее выраженной систолической дисфункцией (фракция выброса в среднем 33% против 25% в исследовании RALES). Кроме того, указанные различия могут быть связаны с более широким использованием бета-адреноблокаторов при сердечной недостаточности и положительным влиянием реваскуляризации, проводимых после перенесенного инфаркта миокарда.

Эплеренон снижает уровень общей смертности, по крайней мере, у больных с сердечной недо-

статочностью после перенесенного инфаркта миокарда. Среди несомненных преимуществ данного препарата перед неселективными блокаторами рецепторов альдостерона предыдущего поколения – очень хорошая переносимость и низкая частота развития побочных эффектов.

Механизмы позитивного влияния эплеренона на уровень смертности больных с сердечной недостаточностью до настоящего времени не вполне ясны. Эффект препарата, вероятно, не может быть объяснен только блокадой классических эффектов альдостерона в отношении водно-электролитного баланса. Дискутируется его воздействие на процессы постинфарктного ремоделирования, функцию эндотелия сосудов, процессы воспаления и агрегацию тромбоцитов. Уточнить механизмы, за счет которых терапия эплереноном влияет на прогноз у больных с сердечной недостаточностью, возможно, позволит ряд подисследований, проведенных в рамках EPHESUS, которые рассматривают фармакокинетику препарата, влияние терапии эплереноном на состояние сосудистой стенки, уровень нейrogормонов, параметры системы гемостаза и фибринолиза, вариабельность сердечного ритма и процессы ремоделирования миокарда у больных с сердечной недостаточностью.

Таким образом, анализ литературных источников показывает, что альдостерон оказывает действие как на классические эпителиальные минералкортикоидные рецепторы, так и на неэпителиальные минералкортикоидные рецепторы миокарда, сосудов, почек, центральной нервной системы. Это углубило понимание сложных патогенетических механизмов развития и прогрессирования кардиоваскулярной и почечной патологии. Вместе с тем, внедрение в клиническую практику селективных блокаторов альдостерона позволит существенно улучшить эффективность стандартной терапии, снизить риск развития и прогрессирования почечной и сердечной недостаточности, а также влиять на процессы ремоделирования в органах и тканях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Foster RH, MacFarlane CH, Bustamante MO. Recent progress in understanding aldosterone secretion. *Gen Pharmacol* 1997; 28: 647-651
2. Fuller PJ. Aldosterone's effects and mechanism of action. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1997; 4: 218-224
3. Karin M. New twists in gene regulation by glucocorticoid receptor: is DNA binding dispensable? *Cell* 1998; 93: 487-490
4. Helman SI, Liu X, Baldwin K et al. Time-dependent stimulation by aldosterone of blocker-sensitive ENaCs in A6 epithelia. *Am J Physiol Cell Physiol* 1998; 274: C 947-C 957
5. Booth E, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. *Adv Physiol Educ* 2002; 26: 8-20
6. Rossier BC. Mechanisms of action of mineralocorticoid hormones. *Endocr Res* 1989; 15: 206-226

7. Duprez D, de Buyzere M, Rietzchel ER, Clement DL. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 327-334
8. Wehling M. Non-genomic actions of steroid hormones. *Trends Endocrinol Metab* 1994; 5: 347-353
9. Wehling M, Spes CH, Win N et al. Rapid cardiovascular action of aldosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3517-3522
10. Christ M, Douwes K, Eisen C et al. Rapid non-genomic effects of aldosterone on sodium transport in rat vascular smooth muscle cells: involvement of the Na^+/H^+ antiport. *Hypertension* 1995; 25: 117-123
11. Wehling M, Neylon CB, Fullerton M et al. Non-genomic effects of aldosterone on intracellular calcium in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995; 76: 973-979
12. Ebata S, Muto S, Okada K et al. Aldosterone activates Na^+/H^+ exchange in vascular smooth muscle cells by non-genomic and genomic mechanisms. *Kidney Int* 1999; 56: 1400-1412
13. Gekle M, Freudinger R, Mildenerberger S, Silbernagl S. Rapid actions of aldosterone on cells from renal epithelium: the possible role of EGF-receptor signaling. *Steroids* 2002; 67: 499-504
14. Epstein M. Aldosterone receptor blockade and the role of eplerenone: evolving perspectives. *Nephrol Dial Transpl* 2003; 18: 1984-1992
15. Silvestre J-S, Heymes C, Oubenaissio A et al. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction. Effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation* 1999; 99: 2694-2701
16. Stier Jr CT, Benter IF, Ahmad S et al. Enalapril prevents stroke and kidney dysfunction in salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1989; 13: 115-121
17. Stier Jr CT, Chander PN, Gutstein WH et al. Therapeutic benefit of captopril in salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats is independent of hypotensive effect. *Am J Hypertens* 1991; 4: 680 - 687
18. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1689 - 1697
19. Camargo MJ, von Lutterotti N, Campbell Jr WG et al. Control of blood pressure and end-organ damage in maturing salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats by oral angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 1993; 11: 31-40
20. Stier Jr CT, Adler LA, Levine S, Chander PN. Stroke prevention by losartan in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1993; 11 [Suppl 3]: S37-S42
21. Jalil JE, Janicki JS, Pick R, Weber KT. Coronary vascular remodeling and myocardial fibrosis in the rat with renovascular hypertension: response to captopril. *Am J Hypertens* 1991; 4: 51-55
22. Laragh JH, Sealy JE. The renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive disorders: a key to two forms of arteriolar constriction and a possible clue to risk of vascular injury (heart attack and stroke) and prognosis. In: Laragh JH, Brenner BM (eds) *Hypertension* 1990; Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Raven Press, New York, 1329-1348
23. Rossi GP, Sachetto A, Visentin P et al. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1996; 27: 1039-1045
24. Halimi J-M, Mimram A. Albuminuria in untreated patients with primary aldosteronism or essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1801-1802
25. Takeda R, Matsubara T, Miyamori I et al. Research Committee of Disorders of Adrenal Hormones in Japan. Vascular complications in patients with aldosterone producing adenoma in Japan: comparative study with essential hypertension. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 370-373
26. Nishimura M, Uzu T, Fuji T et al. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 261-266
27. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717
28. Oberleithner H, Ludwig T, Riethmuller C et al. Human endothelium: target for aldosterone. *Hypertension* 2004; 43 (5): 952-957
29. Arima S, Kohagura K, Xu HL et al. Nongenomic vascular action of aldosterone in glomerular microcirculation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (9): 2255-2253
30. Todd-Turla KM, Schnermann J, Fejes-Toth G et al. Distribution of mineralocorticoid and glucocorticoid receptor mRNA along the nephron. *Am J Physiol* 1993; 264 (5, Pt 2): F 781-F 789
31. Komel L. Colocalisation of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase and mineralocorticoid receptors in cultured vascular smooth muscle cells. *Am J Hypertens* 1994; 7 (2): 100-103
32. Jucknevičius I, Segal Y, Kren S et al. Effect of aldosterone on renal transforming growth factor-beta. *Am J Physiol* 2004; 286 (6): F 1059-F 1062
33. Krug AW, Grossmann C, Schuster C et al. Aldosterone stimulates epidermal growth factor receptor expression. *J Biol Chem* 2003; 278 (44): 4360-4366
34. Wehling M. Looking beyond the dogma of genomic steroid action: insights and facts of the 1990s. *J Mol Med* 1995; 73: 439-447
35. Eddy AA. Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney. *Am J Physiol* 2002; 283 (2): F 209-F 223
36. Lai LJ, Gu Y, Chen J et al. Production of aldosterone by rat mesangial cell and accumulation of extracellular matrix induced by aldosterone. *Zhonghua Yi Xu* 2003; 83 (21): 1900-1905
37. Nishiyama A, Abe Y. Aldosterone and renal injury. *Folia Pharmacol Jap* 2004; 124 (2): 101-109
38. Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: Pathogenetic and clinical implications. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 677-688
39. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 1986; 77: 1993-2000
40. Ritz E, Orth S, Weinreich T, Wagner J. Systemic hypertension versus intraglomerular hypertension in progression. *Kidney Int* 1994; 45: 438-442
41. Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury. *Kidney Int* 1987; 31: 752-759
42. The GISEN Study Group: Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in GFR and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group. *Lancet* 1997; 349: 1857-1863
43. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462
44. Greene E, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest* 1996; 98: 1063-1068
45. Berl T, Katz FH, Henrich WL, de Torrente A, Schrier RW. Role of aldosterone in the control of sodium excretion in patients with advanced chronic renal failure. *Kidney Int* 1978; 14: 228-235
46. Hene RJ, Boer P, Koomans HA, Dorhout Mees EJ. Plasma aldosterone concentrations in chronic renal disease. *Kidney Int* 1982; 21: 98-101
47. Quan ZY, Walser M, Hill GS. Adrenalectomy ameliorates ablative nephropathy in the rat independently of corticosterone maintenance level. *Kidney Int* 1992; 41: 326-333
48. Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Am J Surg* 1964; 107: 159-172
49. Rovner DR, Conn JW, Knopf RF et al. Nature of renal escape from the sodium-retaining effect of aldosterone in primary aldosteronism and in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25: 53-64

50. Rocha R, Chander PN, Khanna K et al. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 31: 451-458
51. Brown NJ, Kim KS, Chen YQ et al. Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 336-344
52. Brown NJ, Nakamura S, Ma L et al. Aldosterone stimulates plasminogen activator inhibitor-1 and glomerulosclerosis *in vivo*. *Kidney Int* 2000; 58: 1219-1227
53. Sun Y, Zhang J, Zhang JQ, Ramirez FJ. Local angiotensin II and transforming growth factor-beta 1 in renal fibrosis of rats. *Hypertension* 2000; 35: 1078-1084
54. Кузьмин ОБ, Пугаева МО, Бучнева НВ. Блокада почечных минералокортикоидных рецепторов: новый подход к нефропротективной терапии гипертензивных больных с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2005; 9 (1) 19-24
55. Young M, Fullerton M, Dilley R, Funder J. Mineralocorticoids, hypertension and cardiac fibrosis. *J Clin Invest* 1994; 93: 2578-2583
56. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Antifibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 12A-16A
57. Schiffrin EL, Franks DJ, Gutkowska J. Effect of aldosterone on vascular angiotensin II receptors in the rat. *Can J Physiol Pharmacol* 1985; 63: 1522-1527
58. Weber KT, Anversa P, Armstrong PW et al. Remodeling and reparation of the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 3-16
59. Rocha R, Martin-Berger CL, Yang P et al. Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt-induced vascular inflammation in the rat heart. *Endocrinology* 2002; 143: 4828-4836
60. Brown NJ, Vaughan DE, Fogo AB. The renin-angiotensin-aldosterone system and fibrinolysis in progressive renal disease. *Semin Nephrol* 2002; 22: 399-406
61. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH et al. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-I. *Hypertension* 1998; 32: 965-971
62. Brown NJ, Vaughan DE, Fogo AB. Aldosterone and PAI – 1: implications for renal injury. *J Nephrol* 2002; 15 (3): 230-235
63. Weber K.T., Brilla C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-1865
64. Weber K.T., Brilla C.G., Campbell S.E. et al. Pathological hypertrophy with fibrosis: the structural basis for myocardial failure. *Blood Pressure* 1992; 1: 75-85
65. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60: 820-825
66. de Gasparo M, Whitebread SE, Preiswerk G et al. Antialdosterones: incidence and prevention of sexual side effects. *J Steroid Biochem* 1989; 32: 223-227
67. Delyani J, Myles K, Funder J et al. Eplerenone (SC 66110), a highly selective aldosterone antagonist. *Am J Hypertens* 1998; 11: 94A.
68. Rocha R, Chander P, Zuckerman A et al. Role of mineralocorticoids in renal injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 32: 598
69. Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE, et al. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int* 2003; 63: 1791-1800
70. Lacolley P, Labat C, Pujol A et al. Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosterone-salt-treated rats: effects of eplerenone. *Circulation* 2002; 106: 2848-2853
71. Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 83: H 1802-1810
72. Delyani JA, Robinson EL, Rudolph AE. Effect of a selective aldosterone receptor antagonist in myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H647-654
73. Rajagopalan S, Duquaine D, King S et al. Mineralocorticoid receptor antagonism in experimental atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 2212-2226
74. Ward M, Kanellakis P, Ramsey D. Eplerenone suppresses constrictive remodeling and collagen accumulation after angioplasty in porcine coronary arteries. *Circulation* 2001; 104: 467-472
75. Suzuki G, Morita H, Mishima T, et al. Effects of long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Circulation* 2002; 106: 2967-72
76. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321
77. Epstein M, Alexander JC, Roniker B. Efficacy and safety of eplerenone, a novel and selective aldosterone receptor antagonist (SARA), in patients with mild to moderate hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 1075
78. Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 709-716
79. Krum H, Nolly H, Workman D et al. Efficacy of eplerenone added to rennin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension* 2002; 40: 117-123
80. Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* 2005; 46: 1227-1246

Поступила в редакцию 14.12.2005 г.

© В.В.Белов, О.Е.Ильичева, 2006
УДК 616.61-036-08:616.12-005.3

В.В. Белов, О.Е. Ильичева

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ПРИ ПОЧЕЧНО-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

V.V. Belov, V.V. Ilyicheva

DYNAMICS OF THE INDICES OF CHRONIC HEART FAILURE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS WITH RENAL REPLACEMENT THERAPY

Кафедра внутренних болезней и военно-полевой терапии Челябинской государственной медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Изучить динамику клинических проявлений хронической сердечной недостаточности (ХСН) и структурно-функциональных изменений миокарда у больных с хронической болезнью почек (ХБП) на додиализном этапе и в первый год проведения программного гемодиализа. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** 65 больным (29 мужчин и 36 женщин, средний возраст $43,1 \pm 11,1$ лет) ХБП IV-V стадии (NKF, 2002): на додиализном этапе и в первый год гемодиализа проведена оценка данных клинического и ЭхоКГ – исследований, согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению ХСН (2003). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** ХСН на додиализном этапе ХБП установлена у 56 больных (86, 2%): I стадия – у 19 (33, 9%), IIА – у 28 (50,0%), IIБ – у 9 (16,1%) человек. В первый год программного гемодиализа у 14 больных (25%) диагноз ХСН был снят, у 42 больных (75%) – подтвержден: I стадия – у 22 (52,4%), IIА стадия – у 17 (40,5%), IIБ стадия – у 3 (7,1%) человек. Во всех случаях ХСН проявлялась диастолической дисфункцией миокарда, в ряде случаев – в сочетании с систолической (16,1% и 7,1% на додиализном этапе и в первый год гемодиализа соответственно). В первый год почечно-заместительной терапии произошло снижение частоты ХСН на 21,6% и составило 64,6% случаев. В структуре ХСН стала преобладать I стадия, доли II А и II Б стадий уменьшились в 1,2 и 2,3 раза. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Обратимость основных проявлений ХСН у больных почечной кардиопатией подчеркивает необходимость своевременного выявления и адекватной коррекции факторов риска кардиальных осложнений. Использование критериев тяжести почечной кардиопатии целесообразно в оценке адекватности лечения ХБП и в решении вопроса о своевременности назначения программного гемодиализа.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, эхокардиография, гемодиализ.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to study the dynamics of clinical manifestations of chronic heart failure (CHF) and structural-functional alterations in the myocardium in patients with chronic kidney disease (CKD) at the predialysis stage and during the first year of program hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS.** The work included 65 patients (29 men and 36 women, mean age 43.1 ± 11.1 years) with the IV-V stage CKD (NKF, 2002): the estimation of the findings of clinical and echocardiographic investigations was made at the predialysis stage and during the first year of hemodialysis according to the national recommendations on diagnostics and treatment of CHF (2003). **RESULTS.** At the predialysis stage of CKD CHF was diagnosed in 56 patients (86.2%): I stage in 19 (33.9%), IIА – in 28 (50.0%), IIВ – in 9 (16.1%) patients. During the first year of program hemodialysis the diagnosis of CHF was abolished in 14 patients (25%), in 42 patients (75%) it was confirmed: I stage – in 22 (52.4%), IIА stage – in 17 (40.5%), IIВ stage – in 3 (7.1%) patients. In all cases CHF became apparent as a diastolic dysfunction of the myocardium, in some cases – in combination with systolic (16.1% and 7.1% at the predialysis stage and in the first year of hemodialysis respectively). During the first year of renal-substitutive therapy the incidence of CHF was 21.6% less and made up 64.6% of cases. In the structure of CHF the 1st stage was prevailing, the shares of the IIА and IIВ became 1.2 and 2.3 times less. **CONCLUSION.** The reversibility of main manifestations of CHF in patients with renal cardiopathy stresses the necessity of timely detection and adequate correction of risk factors of cardiac complications. It is expedient to use the criteria of severity of renal cardiopathy in the assessment of adequacy of treatment of CKD for solving the question of timely administration of program hemodialysis.

Key words: chronic kidney disease, chronic heart failure, echocardiography, hemodialysis

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленными исследованиями доказано, что хроническая болезнь почек (ХБП) является экстракардиальным фактором повреждения миокарда [1,2]. Независимо от причин, исходом любого поражения сердца, согласно современным представлениям непрерывного развития сердечно-сосудистых заболеваний, является развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3].

По данным различных авторов, частота ХСН у больных с ХБП варьирует от 15 до 56% [4, 5], что можно объяснить в известной мере использованием критериев функционального класса в диагностике ХСН, которые не являются специфичными для данного состояния. Для постановки диагноза ХСН, согласно национальным рекомендациям 2003 г., необходимо наличие характерных симптомов ХСН (одышки, утомляемости и ограничения физичес-

кой активности) и объективного доказательства того, что эти симптомы связаны с повреждением сердца, а не каких-либо других органов (заболеваниями легких, анемией, почечной недостаточностью) [6].

Представляется важным изучить динамику клинических и структурно-функциональных показателей ХСН у больных ХБП на додиализном этапе и в первый год проведения программного гемодиализа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе обследованы 65 больных ХБП в додиализной стадии. На втором этапе эта группа больных была обследована в течение первого года проведения программного гемодиализа (средняя длительность диализного лечения $6,6 \pm 1,8$ мес.). Средний возраст больных составил $43,1 \pm 11,1$ лет (от 18 до 63 лет); 29 мужчин и 36 женщин. У 35 больных (53,8%) величина скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определенная по формуле Cockcroft – Gault, была от 15 до 29 мл/мин, что соответствует IV стадии ХБП по классификации Национального Почечного Фонда США [7]; у 30 больных (46,1%) – менее 15 мл/мин (ХБП V стадии). Причинами поражения почек у 32 больных (49,2%) был гломерулонефрит, у 16 (24,6%) – пиелонефрит, у 13 (20,1%) – кистозная болезнь, у 4 (6,1%) – врожденные аномалии почек. Из исследования были исключены больные с ИБС, сахарным диабетом, пороками клапанов сердца, системными заболеваниями соединительной ткани. Гемодиализ проводился по стандартной методике три раза в неделю сеансами по 210 ± 30 мин на аппарате А 4008 Е (Frezenius, Германия). Всем больным проведено обследование, согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению ХСН (2003). Это прежде всего выявление основных симптомов ХСН, включающих одышку, быструю утомляемость, сердцебиение, кашель, ортопноэ. Клиническими признаками считали застой в легких, периферические отеки, тахикардию, набухшие яремные вены, гепатомегалию, ритм галопа. Признаки систолической и диастолической дисфункции миокарда выявляли при проведении ЭхоКГ, которое проведено на аппарате «HP Sonos 100 CF» (Германия) в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц, согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества [8]. Определяли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), конечный систолический (КСР) и конечный диастолический размеры левого желудочка (КДР). По

формуле L.E. Teichholz рассчитывали объем левого желудочка в систолу (КСО) и в диастолу (КДО). Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле R. B. Devereux [9]. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ 134 г/м^2 и более у мужчин, 110 г/м^2 и более у женщин [10]. Относительную толщину стенки (ОТС) левого желудочка рассчитывали по формуле: $\text{ОТС} = 2 \times \text{ЗСЛЖ/КДР}$. Геометрию левого желудочка считали неизменной при $\text{ОТС} < 0,45$ и нормальном ИММЛЖ, концентрическое ремоделирование при $\text{ОТС} \geq 0,45$ и нормальном ИММЛЖ, концентрическую гипертрофию левого желудочка при $\text{ОТС} \geq 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ, эксцентрическую гипертрофию при $\text{ОТС} < 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ [11]. Оценку систолической функции ЛЖ проводили, определяя фракцию выброса (ФВ), фракцию укорочения (ФУ). Систолическую дисфункцию диагностировали при $\text{ФВ} < 45\%$ [1]. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали, определяя с помощью доплер-эхокардиографии, максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е см/с), максимальную скорость диастолического наполнения в систолу предсердий (А см/с), время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT мс), время замедления раннего диастолического потока (DT мс).

Оценка артериального давления проводилась согласно Российским рекомендациям ВНОК 2004 г. [12]. Всем больным на додиализном этапе и во время лечения гемодиализом проводился стандартный диагностический набор лабораторных исследований, включавший определение гемоглобина, концентрации электролитов плазмы, креатинина, глюкозы, печеночных ферментов, С-реактивного белка, альбуминов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы «Statistica for Windows 6.0». В зависимости от вида распределения использовали t-критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни. Результаты исследования представлены как выборочное среднее $\bar{X} \pm \text{SD}$, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные жалобы и клинические признаки ХСН, выявленные у обследуемой группы больных на додиализном этапе и в первый год гемодиализа, представлены в табл. 1.

Артериальная гипертония (АГ) наблюдалась у 59 больных (90,7%). Средний уровень систолического артериального давления на додиализном эта-

**Симптомы и клинические признаки ХСН у больных
ХБП на додиализном этапе и в первый год гемодиализа**

Клинические проявления	Додиализный этап (n =65)		Этап гемодиализа (n =65)	
	абс.	%	абс.	%
Одышка	45	62,9	17	26,1
Быстрая утомляемость	47	72,3	37	56,9
Сердцебиение	38	58,4	18	27,6
Ортопноэ	12	18,4	–	–
Ночное удушье	6	9,2	–	–
Периферические отеки	34	52,3	3	4,6
Тахикардия	21	32,3	2	3,0
Пульсация яремных вен	4	6,1	–	–
Ритм галопа	3	4,6	1	1,5
Хрипы в легких	3	4,6	–	–

пе составлял $163,5 \pm 20,4$ мм рт. ст., диастолического артериального давления – $95,4 \pm 12,1$ мм рт. ст. Уже в первые месяцы проведения программного гемодиализа показатели достоверно снизились ($p < 0,05$) – $142,1 \pm 12,3$ мм рт. ст. и $89,5 \pm 7,5$ мм рт. ст. соответственно. Средний уровень гемоглобина на додиализном этапе лечения и при проведении гемодиализа также различался ($p < 0,05$) и составил $100,1 \pm 8,7$ г/л, и $118,5 \pm 13,2$ г/л соответственно.

Результаты исследования функционального и структурного состояния миокарда представлены в табл. 2.

Нормальная структура левого желудочка обнаружена у 10 больных (15,3%). Гипертрофия левого желудочка миокарда (ГЛЖ) концентрического типа выявлена у 32 больных (61,5%), эксцентрического типа – у 17 (13,4%), концентрическое ремоделирование – у 3 (5,7%) больных.

**Показатели эхокардиографического
и доплер-эхокардиографического исследований
у больных ХБП на додиализном этапе лечения
и в первый год гемодиализа**

Показатели	Додиализный этап ($\bar{X} \pm SD$)	Этап гемодиализа ($\bar{X} \pm SD$)	P
Количество больных	65	63	
КДР, см	$5,5 \pm 1,6$	$5,2 \pm 0,6$	0,083
МЖП, см	$1,5 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2$	$< 0,001$
ЗСЛЖ, см	$1,5 \pm 0,8$	$1,3 \pm 0,6$	0,056
ФВ %	$61,0 \pm 7,7$	$68,7 \pm 6,9$	$< 0,001$
ФУ %	$47,8 \pm 6,9$	$45,3 \pm 12,5$	0,081
ИММЛЖ, г/м ²	$194,4 \pm 21,6$	$183,8 \pm 11,9$	$< 0,001$
ОТС, см	$0,55 \pm 0,11$	$0,54 \pm 0,10$	0,296
Е, см/с	$103,1 \pm 19,3$	$77,4 \pm 12,6$	$< 0,001$
А, см/с	$75,3 \pm 7,4$	$67,2 \pm 9,5$	$< 0,001$
Е/А	$1,46 \pm 0,46$	$1,2 \pm 0,34$	0,002
IVRT, см/с	$110,4 \pm 22,0$	$98,6 \pm 15,3$	0,003

Примечание. КДР - конечный диастолический размер левого желудочка; МЖП - толщина межжелудочковой перегородки; ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка; ФВ - фракция выброса; ФУ - фракция укорочения; ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС - относительная толщина стенки левого желудочка; Е - максимальная скорость раннего диастолического наполнения; А - максимальная скорость раннего диастолического наполнения в систолу предсердий; IVRT - время изоволюмического расслабления левого желудочка.

Таблица 1

У большинства пациентов как на додиализном (86%), так и в первый год программного гемодиализа (64,6%) преобладала диастолическая дисфункция ЛЖ (тип замедленной релаксации – у 19 и 22, псевдонормальный – у 28 и 22, рестриктивный – у 9 и 3 больных соответственно). Признаков изолированной систолической дисфункции ЛЖ у обследованной группы больных не было выявлено. Систолическая дисфункция ЛЖ в сочетании с диастолической

была выявлена у 9 больных (16,0%) на додиализном этапе и у 3 (7,1%) – в первый год гемодиализа. По данным клинического и ЭхоКГ-исследований на додиализном этапе ХСН была выявлена у 56 больных (86,1%). Обследование той же группы пациентов в первый год программного гемодиализа подтвердило наличие клинко-инструментальных критериев ХСН у 42 больных (64,6%). Распределение больных ХСН в зависимости от характера дисфункции миокарда на разных этапах лечения представлено в табл. 3.

Очевидно, что структура функциональных признаков тяжести ХСН у больных ХБП за период проведения гемодиализа существенно изменилась по сравнению с додиализным этапом. Наиболее выраженные изменения структурно-функциональных показателей обнаружены при бессимптомной дисфункции и адаптивном ремоделировании миокарда ЛЖ, то есть при потенциально обратимых стадиях почечной кардиопатии.

Таблица 2

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика ХСН у больных на разных этапах ХБП в значительной степени затруднена из-за симптомосходных проявлений этих состояний [13]. Известно, что наиболее частые клинические признаки ХСН – одышка, отеки, тахикардия, быстрая утомляемость, рекомендованные для диагностики, обладают низкой специфичностью и чувствительностью у больных с ХБП [1]. Наиболее частыми жалобами обследованных нами на додиализном этапе пациентов были одышка (62,9%), быстрая утомляемость (72,3%), сердцебиение (58,4%). При обследовании той же группы больных в первый год лечения гемодиализом частота этих жалоб значительно снизилась (26,1%, 56%, 27,6%, соответственно). Среди объективных клинических признаков ХСН на додиализном этапе чаще всего

Таблица 3

Структура ХСН у больных ХБП по степени дисфункции и характеру ремоделирования миокарда ЛЖ

Характер дисфункции и ремоделирования ЛЖ	Додиализный этап (n =56)		Этап гемодиализа (n=42)	
	Абс.	%	Абс.	%
Бессимптомная дисфункция ЛЖ (соответствует I стадия ХСН)	19	33,9	22	52,4
Адаптивное ремоделирование ЛЖ (соответствует II А стадии ХСН)	28	50,0	17	40,5
Деадаптивное ремоделирование ЛЖ (соответствует II Б стадии ХСН)	9	16,1	3	7,1

наблюдались периферические отеки (52,3%) и тахикардия в покое (32,3%), пульсация яремных вен, ритм галопа, хрипы в легких отмечались лишь у 9 больных (16%). Эти симптомы на этапе лечения программным гемодиализом подверглись обратному развитию.

Известно, что у больных ХБП клинические симптомы обусловлены прежде всего гипертрофией и дилатацией ЛЖ, наличием АГ, анемии, увеличения внеклеточного объема жидкости, диастолической и систолической дисфункцией миокарда [14]. При проведении обследования на додиализном этапе повышенные цифры АД выявлены у 90,7% больных, гипертрофия ЛЖ – у 74,7%, концентрический тип гипертрофии – у 61,5% пациентов.

Как на додиализном, так и в первый год гемодиализа преобладала диастолическая дисфункция ЛЖ (86% и 64,6%, соответственно), которой в последнее время придается определяющее значение в развитии ХСН [15]. Систолическая дисфункция (снижение ФВ <45%) в сочетании с признаками диастолической дисфункции, обнаружена у 9 больных на додиализном этапе, которая сохранилась у 3 больных в первый год проведения программного гемодиализа. Преобладание у обследованных нами больных ХБП диастолической дисфункции ЛЖ, вероятно, связано с наличием у них гипертрофии ЛЖ, анемии, гипергидратации. Указанные факторы, по мнению ряда исследователей, определяют прогрессирование диастолической дисфункции миокарда [16].

При определении стадии ХСН согласно рекомендациям ОССН (2003) наряду с клиническими критериями и этиологическими факторами, необходимо оценивать данные ЭхоКГ-исследования. На додиализном этапе ХБП бессимптомная дисфункция миокарда, характеризующаяся отсутствием клинических проявлений ХСН в покое и наличием диастолической дисфункции с нарушенной релаксацией (I стадия ХСН), выявлена у 19 (29,2%) больных. В течение первого года лечения гемодиализом у 14 (25%) больных этой группы структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ не было обнаружено, и диагноз ХСН был снят.

У 28 (53,8%) больных додиализного этапа была обнаружена адаптивная дисфункция – умеренные

клинические проявления в сочетании с диастолической дисфункцией с признаками псевдонормализации трансмитрального кровотока (II А стадия ХСН). При лечении гемодиализом у 11 больных этой группы изменений показателей дисфункции миокарда не произошло, тогда как у 17 – показатели функционального состояния миокарда изменились и стали соответствовать диастолической дисфункции с нарушенной релаксацией или I стадии ХСН.

Больных с деадаптивной дисфункцией ЛЖ, то есть с выраженными клиническими проявлениями и наличием сочетания систолической и диастолической дисфункции рестриктивного типа (II Б стадия) на первом этапе обследования было 9 (16%). В первый год гемодиализа – у 6 пациентов этой группы показатели стали соответствовать II А стадии ХСН (псевдонормализация трансмитрального кровотока, а также увеличение ФВ до 50%), у 3 – сохранились прежние структурно-функциональные изменения миокарда, вероятно имевшие необратимую стадию.

Таким образом, начало проведения программного гемодиализа сопровождалось снижением как клинических проявлений, так и структурной перестройкой миокарда ЛЖ в сторону снижения функционального класса и стадии ХСН. Известно, что процедура гемодиализа существенно влияет на трансмитральный кровоток, изменяя тип диастолической дисфункции ЛЖ, а также снижает выраженность систолической дисфункции. Чаще всего это связано с коррекцией гипергидратации, АГ и анемии, достигнутые процедурой гемодиализа [15]. В первый год проведения программного гемодиализа у больных существенно уменьшилось действие факторов, повреждающих миокарда: показатели артериального давления, степень выраженности анемии и гипергидратации, улучшились данные водно-электролитного баланса.

Обратимость клинических и структурных проявлений почечной кардиопатии очевидно связана с поэтапным ремоделированием структуры и функции миокарда, нарастающих по мере прогрессирования ХБП [17]. Можно полагать, что большинство обследованных больных не имели необратимых структурных изменений кардиомиоцитов и были

обусловлены некоронарогенными факторами развития почечной кардиопатии, морфологически проявляющейся на данных стадиях ХБП диффузным реактивным интермиокардиальным фиброзом [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В первый год программного гемодиализа у обследованной группы больных произошло снижение частоты ХСН на 21, 6% и составила 64,6% случаев.

В структуре ХСН стала преобладать I стадия, доли II А и II Б стадий уменьшились в 1,2 и 2, 3 раза, в значительной части случаев клинические и структурно-функциональные признаки ХСН полностью редуцировались.

Обратимость основных проявлений ХСН у больных почечной кардиопатией подчеркивает необходимость своевременного выявления и адекватной коррекции факторов риска кардиальных осложнений.

Использование критериев тяжести почечной кардиопатии целесообразно в оценке адекватности лечения ХБП и в решении вопроса о своевременности начала почечно-заместительной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцева АШ и соавт. Факторы риска ИБС у больных, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология* 2003; 7: 30-35
2. Nitta K, Akiba T, Ucbida K et al. Left ventricular hypertrophy is associated with arterial stiffness and vascular calcification in hemodialysis patients. *Hypertens Res* 2004; 1: 47-52
3. Беленков ЮН, Мареев ВЮ. Сердечно-сосудистый континуум. *Сердечная недостаточность* 2002; 3: 7-13
4. Багрий АЭ. Сердечно-сосудистые нарушения при хронической почечной недостаточности. *Тер арх* 1998; 11: 83-86
5. Levey AS, Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 828-833

6. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (утвержденные съездом кардиологов РФ в октябре 2003 г.). *Сердечная недостаточность* 2003; 6: 276-297

7. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39[Suppl.1]: S17-S31

8. Scibiller NB, Sbab PM, Crawford M et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367

9. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-458

10. Abergel E, Tase M, Bohlader J. Which definition echocardiographic left ventricular hypertrophy? *Am J Cardiol* 1995; 75: 489-503

11. Canau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550-1558

12. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция артериальной гипертензии ВНОК. Москва: MEDIA MEDICA; 2005

13. Шутов АМ, Мардер НЯ, Хамидулина ГА и др. Хроническая сердечная недостаточность у больных с хронической болезнью почек. *Нефрология и диализ* 2005; 2: 140-144

14. Partbenakis FI, Kanopakis EM, Kocbidiakis GR et al. Left ventricular diastolic filling pattern predicts cardiopulmonary determination of functional capacity in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2000; 140: 338-344

15. Шутов АМ, Кондратьева НИ, Ивашкина ТН и др. Диастолическая дисфункция и клинические проявления сердечной недостаточности у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология* 2001; 4:30-34

16. Coben-Solar A. Left ventricular diastolic dysfunction: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl. 4]: 3-5

17. Amann K, Tyralla K. Cardiovascular changes in chronic renal failure-pathogenesis and therapy. *Clin Nephrol* 2002; 7: 62-72

18. Amann K, Ritz E. Cardiac disease in chronic uremia: pathophysiology. *Adv Ren Replace Ther* 1997; 7: 212-224

Поступила в редакцию 18.09.2005 г.

© Л.М.Ткалич, Л.И.Зибницкая, Е.В.Калюжина, А.А.Гейниц, В.В.Калюжин, 2005
УДК 616.61-008.64-036.12:616.092.12

Л.М. Ткалич, Л.И. Зибницкая, Е.В. Калюжина, А.А. Гейниц, В.В. Калюжин

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

L.M. Tkalic, L.I. Zibnitskaya, E.V. Kalyuzhina, A.A. Geinits, V.V. Kalyuzhin

FACTORS INFLUENCING THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Кафедра терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Сибирского государственного медицинского университета, отделение хронического гемодиализа областной клинической больницы, г. Томск, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Выявление с помощью метода главных компонент факторов, наиболее существенно влияющие на качество жизни пациентов с хронической почечной недостаточностью. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 100 пациентов с хронической почечной недостаточностью в возрасте от 16 до 60 лет: 70 больных с терминальной стадией заболевания, получающих лечение хроническим программным гемодиализом, и 30 больных с консервативно-курабельной стадией хронической почечной недостаточности. Наряду с полным клиническим и инструментальным обследованием, принятым в специализированной нефрологической клинике, проводилось изучение качества жизни (анкета EORTC QLQ CORE 30), оценивалось состояние эмоционально-личностной сферы (тест СМОЛ, шкала реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Факторный анализ переменных, полученных после всестороннего обследования пациентов (общее число – 73), позволил выделить 3 общих фактора: астенический, ремоделирования сердца и тревожный. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В наибольшей степени качество жизни больных с хронической почечной недостаточностью снижается под влиянием указанных факторов.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, качество жизни, факторный анализ.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to detect the factors substantially influencing the quality of life of patients with chronic renal failure using the method of main components. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation included observation of 100 patients with chronic renal failure aged from 16 through 60 years: 70 patients with terminal stage of the disease treated by chronic program hemodialysis and 30 patients with conservatively curable stage of chronic renal failure. In addition to a complete clinical and instrumental examination used in the specialized nephrological clinic, the quality of life was investigated using questionnaire EORTC QLQ CORE 30, the state of the emotional-personal sphere was assessed by an abbreviated multifactorial inquirer test, by the scale of reactive and personal anxiety by Spilberger. **RESULTS.** The factor analysis of the variables obtained after a thorough examination of the patients (total number -73) allowed establishment of 3 general factors: asthenic, remodeling of the heart and anxious. **CONCLUSION.** The quality of life of patients with chronic renal failure deteriorated under the influence of the above factors.

Key words: chronic renal failure, quality of life, factor analysis.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы достигнуты впечатляющие успехи в продлении жизни больным с хронической почечной недостаточностью (ХПН) за счёт широкого внедрения в клиническую практику методов внепочечного очищения крови, в частности программного гемодиализа, а также благодаря увеличению числа успешных операций трансплантации почки. В прошлое ушло представление об однозначно неблагоприятном прогнозе для жизни, неизбежном характере инвалидизации и безусловной необходимости ухода пациентов с ХПН от активной полноценной социальной и профессиональной деятельности [1-2]. Одновременно с этим наступило понимание того, что в ходе заместительной терапии ХПН важно не только продлить жизнь, но и обеспечить её высокое качество, следствием ко-

торого стало появление на страницах научных медицинских журналов значительного числа сообщений, отражающих результаты исследований различных аспектов качества жизни (КЖ) пациентов диализных центров [3-9].

КЖ – это многогранное понятие, в котором интегрированы оценки социальных, психологических и физических аспектов жизнедеятельности, характеризующих способность индивидуума функционировать в обществе соответственно своему положению и получать удовлетворение от жизни [10]. Поэтому при всестороннем анализе КЖ исследователи получают значительное количество объясняющих переменных (последние обычно обозначаются как «факторы»), часто с наличием статистически значимой линейной связи (от слабой до почти функциональной) между многими из них. При

Таблица 1

Характеристика больных, вошедших в исследование

Показатель	1-я группа (n=70)	2-я группа (n=30)	P
Возраст (лет)*	43,0 (31,0; 52,0)	48,0 (40,0; 53,0)	0,532
Пол (м/ж)**	40/30	15/15	0,638
Длительность заболевания (лет)*	11,0 (6,0; 18,0)	7,0 (3,0; 18,0)	0,081
Заболевания, послужившие причиной развития ХПН: ^			
- Хронический гломерулонефрит	42 (60)	12 (40)	0,105
- Хронический пиелонефрит	11 (15,7)	5 (16,7)	0,863
- Поликистоз и другие "урологические" болезни почек	17 (24,3)	13 (43,3)	0,097

Примечание. * – указана медиана, в скобках 25-й и 75-й процентиля; ** – число случаев в группе; ^ – число больных с данным признаком в выборке, в скобках – доля, выраженная в процентах; P – статистическая значимость различия между группами.

этом вариации в исходных данных перестают быть

независимыми и установить степень воздействия каждого анализируемого параметра в отдельности на КЖ в целом с помощью описательной статистики и регрессионного анализа бывает до-

вольно трудно [11]. Особенно важно отличать действительно значимые независимые факторы, влияющие на КЖ, от случайно выявляемых и не несущих дополнительной информации. Известно, что избавиться от явления мультиколлинеарности, наиболее полно раскрыть связи между анализируемыми показателями и выделить общие факторы, детерминирующие КЖ, может факторный анализ [12]. Однако до настоящего времени последний не стал рутинным инструментом научных исследований нефрологов, и если и применяется, то исключительно для анализа структуры пограничных психических (депрессивных) расстройств у больных с ХПН [13, 14].

Целью настоящего исследования было выявить с помощью метода главных компонент факторы, наиболее существенно влияющие на КЖ пациентов с ХПН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в отделении хронического гемодиализа областной клинической больницы города Томска. Для решения поставленных перед исследованием задач обследовано 100 пациентов с ХПН в возрасте от 16 до 60 лет: 70 больных с терминальной стадией ХПН (1-я группа), получающих лечение хроническим программным гемодиализом (медиана продолжительности активной заместительной терапии 29,5 месяца), и 30 больных с консервативно-курабельной стадией ХПН (2-я группа). В исследование не вовлекались дети, больные, которые не дали информированного согласия на участие (работа выполнена в соответствии с Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации и одобрена этическим комитетом Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»), а также пациенты с вторичными нефропатиями (системные

заболевания соединительной ткани, сахарный диабет и др.). Пациенты изучаемых групп были сопоставимы по основным демографическим показателям, характеру нозологии, явившейся причиной развития ХПН, стажу заболевания (табл. 1).

Программа исследования включала рутинное клинико-лабораторное обследование, принятое в специализированной нефрологической клинике, ультразвуковую диагностику почек, регистрацию электрокардиограммы, эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки. Наряду с этим проводилось изучение КЖ с помощью анкеты EORTC QLQ CORE 30 [15, 16]. Этот опросник, состоящий из 30 пунктов, позволял выразить в баллах оценку больным своего физического состояния, настроения и общего КЖ в течение недели, предшествующей анкетированию, а также установить причину снижения КЖ и, суммировав отдельные показатели, представить результаты в виде одного числа (суммарный балл симптоматики). Высокий уровень каждого показателя соответствовал высокому уровню КЖ (суммарный балл симптоматики выражали со знаком минус). Для оценки эмоционально-личностной сферы применяли тест СМОЛ [17], шкалу реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера [18].

Статистический анализ полученных научных данных проводился при помощи пакетов статистических программ (STATISTICA for Windows 5.0 StatSoft, Inc.; БИОСТАТИСТИКА 4.03) [19, 20]. Количественные признаки представлены в работе в виде медианы и процентилей (25-го и 75-го), качественные признаки – в виде доли в выборочной совокупности. Статистическую значимость различий между значениями двух независимых количественных переменных оценивали, используя Т-критерий Mann-Whitney. Для выявления различий между группами по выделенным качественным градациям какого-либо признака использовались точный критерий Fisher, критерий χ^2 и критерий Z. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Главные факторы, лимитирующие качество жизни больных ХПН

Показатель	Гипотетические факторы и факторы нагрузки		
	F1	F2	F3
Нарушение сна, балл	0,727	-0,099	0,032
Слабость, балл	0,795	-0,093	0,043
Конечный диастолический объем, мл	0,049	0,898	0,017
Конечный систолический объем, мл	0,011	0,802	0,021
Конечный диастолический размер, см	0,073	0,853	-0,021
Левое предсердие, см	0,039	0,703	0,025
ИММЛЖ, г/м ²	-0,013	0,868	0,051
Потребность в отдыхе, балл	0,727	-0,099	0,031
Суммарный балл симптоматики	-0,856	-0,014	-0,189
Ощущение внутренней напряженности, балл	0,164	0,184	0,705
Переживание, балл	-0,023	-0,027	0,714
Реактивная тревожность, балл	0,575	0,041	0,703
Личностная тревожность, балл	0,483	-0,030	0,710
2-я шкала теста СМОЛ, Т-баллы	0,264	-0,161	0,701

Примечание. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, * – отмечены наиболее значимые показатели (нагрузка > 0,7).

Для выявления скрытых (гипотетических) общих факторов, объясняющих связи между наблюдаемыми признаками, применяли метод главных компонент [12, 20]. Основная идея метода заключается в редукции числа исходных переменных до наиболее существенно влияющих независимых факторов. Это достигалось путем линейного преобразования всех объясняющих переменных в новые переменные, так называемые главные компоненты. При этом выделенной 1-й главной компоненте (F₁) соответствовал максимум общей дисперсии анализируемых показателей КЖ, 2-й (F₂) – максимум оставшейся дисперсии и т.д. В качестве критерия оптимальности использовали минимум расхождения между ковариационной матрицей исходных признаков и той, которая получается после оценивания факторных нагрузок. Использовали процедуру вращения системы координат (Varimax) после нормализации факторных нагрузок (исходные значения делили на корень квадратный из соответствующей общности).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе оценки полученного в ходе исследования материала проводили вычисление корреляционной матрицы. Последняя включала субъективные показатели физического, психо-эмоционального и социального благополучия, параметры, отражающие социальный статус и уровень образования пациентов 1, 2-й групп, структурно-функциональное состояние сердца, а также основные анамнестические, клинические, лабораторные переменные и возраст больных (показатели с распределением признака, значительно отличающимся от нормального, предварительно подвергали логарифмированию). При этом анализе были выявлены статистически значимые корреляционные связи между многими параметрами КЖ, с одной стороны, и показателями, характеризующими соматический статус, а также особенности течения заболевания, – с другой. Так как у каждого пациента анализировали 73 показателя, размеры матрицы получились достаточно большими, и возможности ее непосредственного, визуального анализа (не говоря уже об интерпретации) были весьма ограниченными. Если бы мы изобразили графически каждый случай точкой, то имели бы 100 точек в многомерном пространстве (по числу показателей!). Разумеется, понять чрезвычайно сложные связи между изучаемыми переменными

в пространстве такой размерности невозможно. Поэтому наша задача состояла в том, чтобы представить наблюдаемые признаки в виде комбинации небольшого числа скрытых общих факторов, которые позволяли бы описывать взаимосвязи между показателями КЖ.

Критерий «каменистой осыпи» (scree-test) помог нам определиться в оптимальном числе факторов – интерпретируемое решение искали в 3-мерном пространстве. Факторное решение, полученное методом главных компонент при вращении системы координат (Varimax normalized), представлено в виде таблицы факторных нагрузок (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что при первом факторе наибольшая нагрузка приходилась на следующие признаки: слабость, нарушение сна, потребность в отдыхе. Первый фактор оказался биполярным – балльная оценка выраженности симптоматики заболевания занимала позицию в отрицательной стороне оси факторного отображения. Отрицательному отображению суммарного балла симптоматики легко дать объяснение, если напомнить, что последний выражали со знаком минус, с тем чтобы высокому уровню каждого показателя анкеты EORTC QLQ CORE 30 соответствовал высокий уровень КЖ.

Максимальными нагрузками при втором факторе, которому соответствовал максимум общей дисперсии всех объясняющих переменных, после того как влияние первого фактора исключили, характеризовались следующие показатели: конечный систолический и диастолический объемы, конечный диастолический размер левого желудочка, диаметр левого предсердия и индекс массы миокарда левого желудочка.

По следующей оси данного факторного решения наибольшее значение имеет выраженность расстройств так называемого тревожного ряда (ощущение внутренней напряженности, переживание), уровень реактивной и личностной тревожности (тест Ч.Д. Спилбергера), а также степень тревожно-депрессивных расстройств (2-я шкала теста СМОЛ).

Низкие факторные нагрузки переменных, не вошедших в указанные выше факторы с высокими собственными значениями, не позволяют рассматривать их в отдельности в качестве определяющих неудовлетворенность жизнью (по этой причине мы не включили их в таблицу).

ОБСУЖДЕНИЕ

Метод факторного анализа представляет собой неэлементарную обработку статистических данных и требует интерпретации в терминах предметной области. Адресуясь к этой проблеме, мы провели анализ полученного решения и пришли к выводу, что 1-й общий гипотетический фактор естественно назвать астеническим (неврастеническим). Как известно, астенический симптомокомплекс включает в себя повышенную утомляемость, раздражительность, вегетативные расстройства и нарушения сна [21]. Проблема расстройств засыпания и поддержания сна, в том числе связанных с появляющимся во сне ночным (ноктуральным) миоклонусом и «беспокойством ног», у больных с ХПН в последнее время находится в центре внимания исследователей различных специальностей, поскольку продолжительность и качество сна являются важными детерминантами оценки КЖ в целом [22-26]. При этом далеко не во всех научных работах выраженность бессонницы тесно коррелировала с выраженностью симптомов и признаков ХПН. Результаты настоящего исследования позволяют говорить о связи астенических расстройств с симптомами заболевания, то есть о тех аспектах КЖ, которые определяются главным образом субъективным восприятием больного состояния своего здоровья, и в англоязычной литературе обозначаются как «health-related quality of life» [8, 27, 28].

Особено следует отметить, что среди показателей, вошедших в факторное решение, не оказалось ни одного лабораторного теста, хотя априорно итоги метода главных компонент не мыслились без таких переменных, как уровень гемоглобина, креатинина, мочевины, концентрация электролитов крови, скорость клубочковой фильтрации (расчет в модифицированном уравнении D.W. Cockcroft, M.H. Gault), показатель адекватности гемодиализа

за (индекс Kt/V) и других. У нас нет тривиального объяснения этому факту.

Второй фактор, где наибольшая нагрузка приходилась на следующие признаки: конечный систолический и диастолический объемы, конечный диастолический размер левого желудочка, диаметр левого предсердия и индекс массы миокарда левого желудочка – можно назвать фактором ремоделирования сердца. Нет ничего удивительного в том, что ремоделирование сердца существенно снижает КЖ больных с ХПН, так как клиническое и прогностическое значение дилатации, сферификации и гипертрофии левого желудочка в конечной стадии заболеваний почек хорошо известно и многократно описывалось в специальной литературе [29-33]. Так, Г.И. Строжаков и соавт. [34], обнаружили у больных с ХПН связь значения индекса массы миокарда левого желудочка со степенью анемизации и показателями адекватности гемодиализа. При этом, ассоциированная с гипертрофией левого желудочка сердечная недостаточность являлась важным фактором снижения КЖ и повышения смертности. В англоязычной литературе для обозначения у пациентов с ХПН и низким КЖ состояния, характеризующегося связанной с анемией сердечной недостаточностью, используют следующие термины: синдром кардио-ренальной недостаточности («cardio-renal failure») [35] и синдром кардио-ренальной анемии («cardio-renal anaemia syndrome») [36].

Оставшийся фактор мы назвали фактором тревожности. Только с учетом этого невротического фактора можно объяснить причину порой столь значительных различий в оценке КЖ у больных с, казалось бы, одинаковой выраженностью ХПН. Следовательно, лечение и профилактика тревожного синдрома с помощью методов психотерапии, психофармакотерапии логично представляются перспективным подходом для улучшения КЖ больных с ХПН [6, 37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, из 73 исходных параметров, которые теоретически могли оказывать влияние на КЖ больных с ХПН, выделено 3 общих фактора: астенический, ремоделирования сердца и тревожный. Выделенные факторы называются общими, потому что они существенным образом воздействуют на все измеряемые параметры КЖ, а не на какой-то один. Можно сделать вывод, что в наибольшей степени КЖ больных с ХПН снижается под влиянием трех указанных факторов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ермоленко ВМ. Хроническая почечная недостаточность. В: Тареева И.Е. (ред) *Нефрология: Руководство для*

врачей. М: Медицина; 2000: 596-657

2. Henrich WL. (ed.). *Principles and practice of dialysis. Third edition.* Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2004

3. Рябов СИ, Петрова НН, Васильева ИА. Качество жизни больных, находящихся на лечении гемодиализом. *Клинич медицина* 1996; 8: 29-31

4. Петрова НН, Васильева ИА, Гаврик СЛ. Качество жизни больных при лечении перманентным гемодиализом и перитонеальным диализом. *Нефрология* 1999; 2: 88-92

5. Петрова НН. Концепция качества жизни у больных на заместительной почечной терапии. *Нефрология и диализ* 2002; 1: 9-14

6. Горин АА, Денисов АЮ, Шило ВЮ. Комплексный подход к оценке качества жизни больных, находящихся на программном гемодиализе. *Нефрология и диализ* 2001; 2: 128-131

7. Kutner NG, Zhang R, Barnhart H, Collins AJ. Health status and quality of life reported by incident patients after 1 year on haemodialysis or peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2159-2167

8. Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int* 2003; 64: 339-349

9. Covic A, Seica A, Gusbeth-Tatomir P et al. Illness representations and quality of life scores in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2078-2083

10. Katz S. The science of quality of life. *J Chron Dis* 1987; 40 (6): 459-463

11. Unruh M, Yan G, Radeva M et al. Bias in assessment of health-related quality of life in a hemodialysis population: a comparison of self-administered and interviewer-administered surveys in the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2132-2141

12. Харман Г. *Современный факторный анализ.* М: Статистика; 1972

13. Петрова НН. *Психическая адаптация больных с хронической почечной недостаточностью к болезни и лечению гемодиализом:* Автореф. дис... д-ра мед. наук. СПб; 1997

14. Петрова НН. Особенности депрессивных расстройств как проявления психической дезадаптации у больных с хронической почечной недостаточностью в условиях лечения гемодиализом. Материалы V конференции нефрологов Северо-Запада России. СПб; 1997: 40-48

15. Переводчикова НИ. Обеспечение качества жизни больных в процессе противоопухолевой химиотерапии. *Тер арх* 1996; 10: 37-41

16. Schwarz R, Hinz A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1345-1351

17. Зайцев ВП. Вариант психологического теста Mini-Mult. *Психол журн* 1981; 3: 118-123

18. Ханин ЮЛ. *Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилберга.* Л: ЛНИИТЕК; 1976

19. Гланс С. *Медико-биологическая статистика.* Пер. с англ. М: Практика; 1999

20. Боровиков ВП, Боровиков ИП. *Statistica. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows.* М: Информационно-издательский дом «Филин»; 1997

21. Александровский ЮА. *Пограничные психические расстройства.* М: Медицина; 1993

22. Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C et al. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 571-577

23. Mucsi I, Molnar MZ, Rethelyi J et al. Sleep disorders and illness intrusiveness in patients on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1815-1822

24. Sabbatini M, Minale B, Crispo A et al. Insomnia in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 852-856

25. Sabbatini M, Crispo A, Pisani A et al. Sleep quality in renal transplant patients: a never investigated problem. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 194-198

26. Parker KP, Bliwise DL, Bailey JL, Rye DB. Polysomnographic measures of nocturnal sleep in patients on chronic, intermittent daytime haemodialysis vs those with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1422-1428

27. Iliescu EA, Coe H, McMurray MH et al. Quality of sleep and health-related quality of life in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 126-132

28. Wit GA, Mercus MP, Krediet RT, Charro FT. Health profiles and health preferences of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 86-92

29. Duman D, Tokay S, Toprak A et al. Elevated cardiac troponin T is associated with increased left ventricular mass index and predicts mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 962-967

30. Yildiz A, Memisoglu E, Oflaz H et al. Atherosclerosis and vascular calcification are independent predictors of left ventricular hypertrophy in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 760-767

31. Vanholder R, Massy Z, Argiles A et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1048-1056

32. London GM. Left ventricular hypertrophy: why does it happen? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 8): 2-6

33. Paoletti E, Specchia C, Maio GD et al. The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10 year survey. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1829-1834

34. Строжаков ГИ, Томилина НА, Шило ВЮ, Гендлин ГЕ. Хроническая сердечная недостаточность у больных с хронической почечной недостаточностью в преддиализной стадии и на программном гемодиализе. Материалы симпозиума «Хроническая сердечная недостаточность – неизвестные аспекты известной проблемы» М: 2005; 11-14

35. Gil P, Justo S, Caramelo C. Cardio-renal failure: an emerging clinical entity. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1780-1783

36. Silverberg D, Wexler D, Blum M et al. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 8): 7-12

37. Петрова НН, Саввина НН, Васильева ИА. Психологическая характеристика и качество жизни больных с хроническими заболеваниями почек. *Тер арх* 2003; 6: 31-37

Поступила в редакцию 18.09.2005 г.

© Т.С.Сметанникова, А.А.Гумерова, А.С.Хайруллов, А.П.Киясов, 2005
УДК 616.61-002-036.12:612.119

Т.С. Сметанникова, А.А. Гумерова, А.С. Хайруллов, А.П. Киясов

УЧАСТИЕ КРОВЕТВОРНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК В РЕГЕНЕРАЦИИ ПОЧКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

T.S. Smetannikova, A.A. Gumerova, A.S. Khajrullova, A.P. Kiyasov

INVOLVEMENT OF HEMOPOIETIC STEM CELLS IN REGENERATION OF THE KIDNEY IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Кафедра нормальной анатомии Казанского государственного медицинского университета, Татарстан, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить возможность участия кроветворных стволовых клеток в регенерации почки при хроническом гломерулонефрите (ХГН) с различной степенью морфологической активности ХГН. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследования проведены на материале 64 нефробиопсий больных ХГН. Патоморфологическую оценку активности ХГН и выраженности (склероза) осуществляли полуколичественным методом. Иммуногистохимическое исследование нефробиоптатов проводили с использованием моноклональных антител против α -ГМА, CD31, CD34 стрептовидинбиотиновым методом (LSAB-kit компании, DAKO). α -ГМК-актин-маркер миофибробластов, синтезирующих компоненты соединительной ткани. CD31-маркер эндотелия, CD34 – эндотелия и гемопоэтических стволовых клеток. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При минимальной степени активности ХГН, количество клеток, экспрессирующих CD34 в 18,75% случаев превышало количество клеток, экспрессирующих CD31. Экспрессия α -ГМА миофибробластам выявлена в 28%. При умеренной степени активности повышенная экспрессия CD34 встречалась в 46,15% случаев. Миофибробласты α -ГМА+ выявлены во всех нефробиопсиях. При средней активности ХГН клеточная экспрессия CD34 превышала CD31 в 50%. При высокой степени активности уровень экспрессии CD34 был равен уровню экспрессии CD31. Возможное участие в регенераторном ответе кроветворных стволовых клеток определяли по разнице экспрессии CD31 и CD34. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Кроветворные стволовые клетки с фенотипом CD34+ могут принимать участие в регенерации почки при ХГН.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, регенерация почки, CD31, CD34, стволовые клетки.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study possible involvement of hemopoietic stem cells in regeneration of the kidney in chronic glomerulonephritis (CGN) with different degrees of morphological activity of CGN. **MATERIALS AND METHODS.** The investigations were performed with the material of 64 nephrobiopsies of CGN patients. Pathomorphological assessment of CGN activity and degree of sclerosis was fulfilled by a semiquantitative method. The immunohistochemical investigation of nephrobiopsates was carried on using monoclonal antibodies against α -smooth muscle actin (α -SMA), CD31, CD34 streptavidinbiotin method (LSAB-kit company, DAKO), α -SMC-actin marker of myofibroblasts synthesizing components of the connective tissue, CD31-marker of endothelium, CD34 – of the endothelium and hemopoietic stem cells. **RESULTS.** The number of cells expressing CD34 in 18.75% of cases under condition of minimal degree of CGN activity exceeded the number of cells expressing CD31. Expression of α -SMA by myofibroblasts was detected in 28%. In cases of mild degree of activity the higher expression of CD34 took place in 46.15% of cases. Myofibroblasts of α -SMA+ were found in all nephrobiopsies. In average activity of CGN the cell expression of CD34 was 50% higher than CD31. In high degree of activity the level of CD34 expression was equal to that of CD31. Possible participation in the regenerative response of hemopoietic stem cells was determined by difference of expression of CD31 and CD34. **CONCLUSION.** Hemopoietic stem cells with phenotype CD34+ can be involved in regeneration of the kidney in CGN.

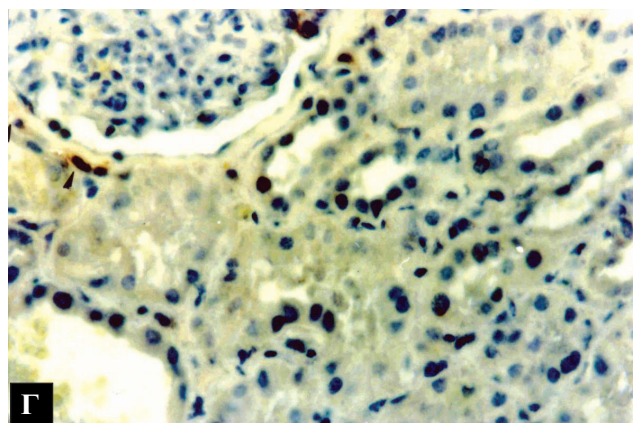
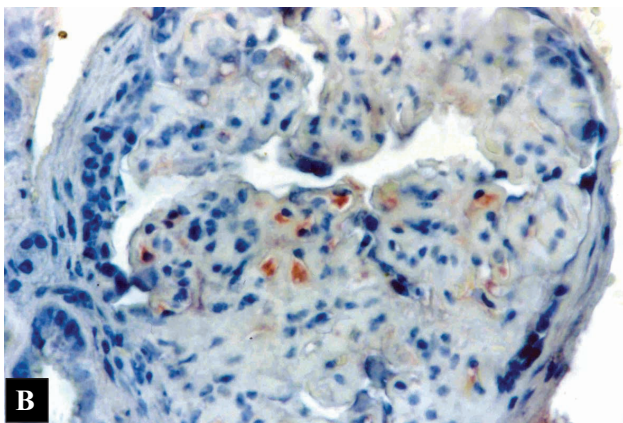
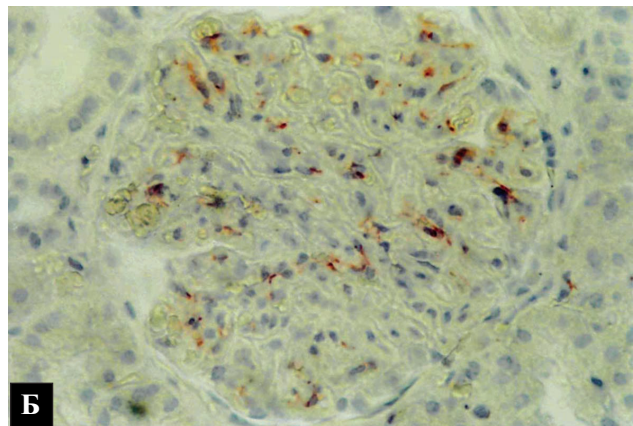
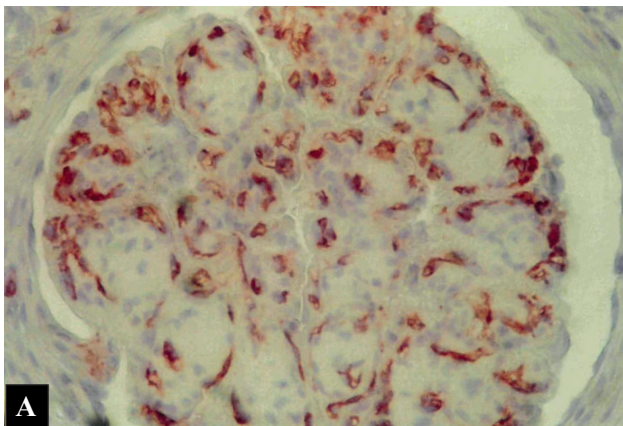
Key words: chronic glomerulonephritis, regeneration of the kidney, CD31, CD34, stem cells.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический гломерулонефрит (ХГН) – это хроническое иммуновоспалительное заболевание почек с первоначальным и преимущественным поражением клубочков и прогрессирующим течением, исходом которого являются нефросклероз и почечная недостаточность [1].

Одной из важнейших функций организма является его способность замещать поврежденные или погибшие клетки. Регенерация почки обычно происходит за счет деления специализированных клеток органа [2] и завершается восстановлением нормальной структуры ткани (регенерация по типу

реституции). Однако в ряде случаев, тканевого регенераторного резерва не хватает и в органе появляются миофибробласты, экспрессирующие альфа-гладкомышечный актин (α -ГМА) и синтезирующие макромолекулы соединительной ткани [3], что может привести к формированию склероза почечной ткани (регенерация по типу субституции). В настоящее время показано, что при остром повреждении в регенерации почки у лабораторных животных принимают участие не только специализированные клетки, но и стволовые клетки, циркулирующие в периферической крови и имеющие фенотип CD34+, CD38-, Lin- [4–7].



Нефробиопсии больных ХГН, окрашенных иммуногистохимически антителами к CD34 (А), CD31 (Б), α -ГМА (В, Г). Продукт иммуногистохимической реакции красного цвета. х 400. А – Экспрессия CD34 клетками клубочка; Б – экспрессия CD34 клетками клубочка; В – умеренный склероз клубочков. Миофибробластическая трансдифференцировка мезангиальных клеток; Г – выраженный склероз клубочков. Единичные миофибробласты в клубочке.

Основной целью данного исследования было установить, участвуют ли кроветворные стволовые клетки в регенерации почки при ХГН, и существует ли зависимость между активацией стволового компонента и степенью морфологической активности ХГН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на материале 64 нефробиопсий больных ХГН, выполненных в нефрологическом и патологоанатомических отделениях РКБ МЗ РТ. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин, готовили серийные срезы толщиной 5-6 мкм. Патоморфологическую оценку активности ХГН и выраженности склероза осуществляли полуколичественным методом [8]. При оценке индекса активности ХГН учитывали следующие признаки: интракапиллярная инфильтрация, полулуния, мезангиальная пролиферация, пролиферация подоцитов, нейтрофильная инфильтрация, депозиты, наличие тромбоцитов, кариорексис. При оценке индекса склероза учитывали наличие сморщенных клубочков, сегментарный склероз, синехии, перигломерулярный склероз и гиалиноз. Каждый признак оценивали в баллах (0 – отсутствие изменений, 1 – минимальные изме-

нения, 2 – умеренные изменения, 3 – максимальные).

Иммуногистохимическое исследование нефробиоптатов проводили с использованием моноклональных антител против альфа-гладкомышечного актина (маркер миофибробластов), CD31 (маркер эндотелиальных клеток) и CD34 (маркер эндотелиальных и стволовых клеток) стрептовидинбиотиновым методом с использованием LSAB-kit компании DAKO [9].

Полуколичественную оценку выраженности экспрессии CD31, CD34, α -ГМК-актин проводили на серийных срезах три независимых морфолога по схеме: высокая активность – около 70% клеток экспрессируют искомый антиген, средняя активность – около 50%, ниже средней – 35%, низкая – менее 15% клеток экспрессируют искомый антиген.

Возможное участие в регенераторном ответе кроветворных стволовых клеток определяли по разнице экспрессии CD31 и CD34.

Статистический анализ результатов исследований проводили с помощью вариационной статистики с вычислением средних величин ($\bar{X}$), среднего квадратического отклонения (SD) и средней ошибки (m) средней величины. Для оценки достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нефробиопсии были поделены на 4 группы в зависимости от степени активности ХГН.

В первой группе (n=29) с индексом активности 1-2 балла (минимальная активность) в 18,75% случаев уровень экспрессии CD34 в клубочках был выше уровня экспрессии CD31. В 28% случаев выявлена экспрессия α -ГМА (рис. А, Б). Индекс склероза составил 1-2 балла (минимальный склероз).

Во второй группе (n=12) с индексом активности 3-4 балла (умеренная активность) повышенная экспрессия CD34 по сравнению с CD31 наблюдалась в 46,15% случаев. Экспрессия α -ГМА выявлена во всех случаях. Индекс склероза составил 3-5 баллов (умеренный склероз) (рис. В, Г).

В третьей группе (n=13) с индексом активности ХГН 5-6 баллов (средняя активность) в 50% случаев экспрессия CD34 превышала экспрессию CD31. В 88% случаев наблюдали экспрессию α -ГМА. Индекс склероза – 7 баллов (выраженный склероз).

В четвертой группе с индексом активности более 7 баллов (10 биопсий), уровень экспрессии CD34 был равен уровню экспрессии CD31 во всех случаях. В этой группе экспрессия α -ГМА выявлена в 29% случаев. Индекс склероза составил 10-18 баллов (выраженный склероз).

ОБСУЖДЕНИЕ

Долгое время считалось, что восстановление целостности почечной ткани происходит только за счет деления клеток самой почки. Однако недавно было установлено, что регенерация почки происходит не только в результате стимуляции миграции и пролиферации резидентных мезангиальных и эндотелиальных клеток, но и за счет вовлечения в регенераторный ответ кроветворных стволовых клеток [4-7,10,11]. Эти данные были получены при моделировании острой почечной патологии на различных животных (повреждением гетерологическими антипочечными сыворотками, либо путем нарушения перфузии почечной ткани). Нас же заинтересовал вопрос, что происходит с кроветворными стволовыми клетками при хроническом гломерулонефрите у человека? Участвуют ли они в регенерации при данной патологии?

Результаты исследования окрашенных на CD31 и CD34 серийных срезов показали, что из 64 нефробиопсий в 22 случаях экспрессия CD34 более интенсивна, чем экспрессия CD31, т.е. только в трети случаев можно предположить участие в регенерации почки кроветворных стволовых клеток. Поскольку в исследованной группе были разные

по степени активности и стадии ХГН, мы решили проверить, зависит ли вовлечение стволовых клеток в регенераторный ответ от морфологической активности ХГН (т.е. выраженности некроза и воспаления в почке)?

Мы установили, что уже при минимальной активности ХГН наблюдается участие кроветворных стволовых клеток (CD34+) в регенераторном ответе. Это участие становится более выраженным при умеренной и средней степени активности ХГН. Однако при высокой степени активности ХГН разница между уровнем экспрессии CD31 и CD34 не определяется, т.е. при помощи антител выявляются только эндотелиальные клетки. Т.о. при максимальной степени активности ХГН кроветворные стволовые клетки не принимают участия в регенерации клубочка. Можно предположить, что отсутствие кроветворных стволовых клеток в регенераторном процессе при высокой степени активности связано с тем, что регенерация в этом случае протекает не по пути реституции с полным восстановлением структуры и функции почечной паренхимы, а по пути субституции, когда погибшие клетки заменяются соединительной тканью и формируется гломерулосклероз с прогрессирующей почечной недостаточностью [12]. Наше предположение подтверждается результатами исследований функций почек. Скорость клубочковой фильтрации у 70% таких больных была резко снижена и составила в среднем $48,69 \pm 3,2$ мл/мин, тогда как у больных с меньшей степенью активности скорость клубочковой фильтрации была в пределах нормы.

Современные представления о регуляции фиброгенеза указывают на то, что различия между заживлением с восстановлением нормальной структуры и функции и развитием фиброза ткани являются следствием локального дисбаланса в сложной цепи событий, происходящих в ходе репарации. Последняя представляет собой взаимодействие между гломерулярными и инфильтрирующими клубочек клетками, выделение ряда медиаторов, стимулирующих дальнейшее повреждение клеток и их пролиферацию, накопление матрикса и недостаточную утилизацию его избытка. Особая роль в этом процессе принадлежит таким факторам роста, как трансформирующий фактор роста β , тромбоцитарный фактор роста β , основной фактор роста фибробластов, интерлейкины 6, 1 β , ангиотензин-2 [13].

Учитывая вышесказанное, мы проанализировали индекс склероза в группе биопсий со степенью активности ХГН более 7 баллов, и установили, что индекс склероза данных биопсий находится в пределах от 10 до 18 баллов, что соответствует

выраженному склерозу клубочков. То есть, как мы и предполагали, при высокой степени активности регенерация клубочков протекает по пути субституции, и этот процесс происходит без участия как региональных, так и кроветворных стволовых клеток. По всей вероятности, это связано с тяжестью эндотелиального повреждения, развитием склероза микрососудов, снижением выработки тромбоцитарного фактора роста и фактора роста фибробластов, играющих большую роль в миграции кроветворных стволовых клеток, а также со снижением выработки фактора стволовых клеток, ответственного за привлечение и созревание КСК [13].

Известно, что основным клеточным источником компонентов соединительной ткани в почке при развитии нефросклероза являются миофибробласты [12]. Миофибробласты представляют собой не что иное, как трансформированные мезангиальные клетки. В период прогрессирования гломерулосклероза, мезангиальные клетки под воздействием трансформирующего фактора роста $\beta 1$ начинают пролиферировать и продуцировать интерстициальный коллаген 1 и 3 типов, который не обнаруживается в здоровых клубочках [13,14], в результате чего происходит изменение состава матрикса с появлением нехарактерных для нормальной почки матриксных белков.

Мы проанализировали зависимость между степенью активности ХГН и участием миофибробластов (активированных мезангиальных клеток) в регенераторном процессе. Оказалось, что в группах с индексом активности 3-4 и 5-6 баллов миофибробластическая трансдифференцировка была максимальной (88-100%), по сравнению с группами с более низким и высоким индексами активности ХГН. Соответственно, можно сделать вывод, что при умеренной и средней степени активности трансдифференцировка мезангиальных клеток в миофибробласты происходит наиболее интенсивно. Это можно объяснить следующим образом: при минимальной степени активности регенерация происходит за счет деления специализированных клеток и необходимости в активации миофибробластов не возникает. При более тяжелом и/или длительном повреждении появление миофибробластов, обладающих ярко выраженными сократительными способностями и синтезирующих макромолекулы межклеточного вещества, необходимо для уменьшения размеров образовавшихся в результате некрозов клеток нефрона «пустот». Сократительная активность миофибробластов приводит к уменьшению дефектов ткани, а синтезируемые ими компоненты соединительной ткани заполняют эти дефекты, после чего необходимость в их деятель-

ности исчезает, и миофибробласты не обнаруживаются в очагах склероза [12,13].

При анализе полученных результатов также было отмечено, что увеличение экспрессии α -ГМА происходит параллельно с увеличением количества кроветворных стволовых клеток и индекса активности ХГН. При минимальной степени активности процесс гломерулярной репарации и восстановление нормальной архитектуры клубочка происходит за счет деления специализированных клеток повышенной продукции физиологического матрикса; трансдифференцировка при этом незначительная. В дальнейшем происходит постепенное снижение тканевого регенераторного резерва, что приводит с одной стороны к миофибробластической трансдифференцировке мезангиальных клеток, с другой стороны к вовлечению в процесс регенерации кроветворных стволовых клеток. Активация миофибробластов и стволовых клеток максимальна при умеренной и средней степенях активности ХГН (3-6 баллов). Мы предполагаем, что именно в это время решается вопрос, пойдет процесс восстановления по пути реституции, либо по пути субституции. Если резерв стволовых клеток будет достаточным и мезангиальные клетки будут синтезировать преимущественно нормальные матриксные белки, то будет восстанавливаться нормальная структура ткани. Если же повреждение будет продолжаться, количество стволовых клеток будет недостаточным и мезангиальные клетки будут трансдифференцироваться и синтезировать нефизиологичный коллаген 1 и 3 типов, в результате чего будет формироваться склероз почки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе наших исследований мы выявили, что кроветворные стволовые клетки участвуют в регенерации почки при ХГН. ХГН умеренной и средней активности это тот рубеж в регенерации нефрона, когда идет явная борьба между тем, пойдет процесс восстановления по пути реституции, либо по пути субституции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тареева И.Е. (ред.) *Нефрология: Руководство для врачей*. Медицина, М., 2000; 215-239
2. Nahas AMEI, Muchaneta-Kubara EC, Essaway M, Soylemezoglu O. Renal fibrosis: Insights into pathogenesis and treatment. *Int J Biochem Cells Biol* 1997; 29(1): 55-62
3. Gonlusen G, Ergin M, Paydas S, Tunali N. The expression of cytoskeletal proteins (alpha-SMA, vimentin, desmin) in kidney tissue: a comperison of fetal, normal kidneys, and glomerulonephritis. *New Engl J Med Int Urol Nephrol* 2001; 33(2): 299-305
4. Ito T. Stem cells of adult kidney; where are you from? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 641-644
5. Rookmaaker MB, Smits A, Tolboon M et al. Bone-marrow-derived cells contribute to glomerular endothelial repair

in experimental glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2003; 163: 553-562

6. Maeshima A, Yamashita S, Nojima Y. Identification of renal progenitor-like tubular cells that participate in the regeneration processes of the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3138-3146

7. Imai E, Ito T. Can bone marrow differentiate into renal cells? *Pediatr Nephrol* 2002; 17(10): 790-794

8. Polenakovic M. Glomerular sclerotic area and severity of tubulointerstitial changes – their prognostic significance in IgA nephropathy. XXXV Congress of the European Renal Association European Dialysis and Transplant Association June 6-9, Italy, 1998; 112

9. Киясов АП. *Современные технологии морфологических исследований*. Казань, Казанский государственный медицинский университет, 2001

10. Suzuki A, Iwatani H, Ito T et al. Platelet-derived growth factor plays a critical role to convert bone marrow cells into glomerular mesangial-like cells. *Kidney Int* 2004; 65: 15-24

11. Al-Awgati Q, Oliver JA. Stem cells in the kidney. *Kidney Int* 2002; 61:382

12. Badid C, Mounier N, Costa AM, Desmouliere A. Role of myofibroblasts during tissue repair and excessive scarring: interest of their assessment in nephropathies. *Histol Histopathol* 2000; 15(1): 269-80

13. Nahas AMEI. Plasticity of kidney cells: Role in kidney remodeling and scarring. *Kidney Int* 2003; 64: 1553-1563

14. Sasaki S, Nishihira J, Ishibashi T et al. Transgene of MIF induces podocyte injury and progressive mesangial sclerosis in the mouse kidney. *Kidney Int* 2004; 65: 469-481

Поступила в редакцию 12.07.2005 г.

© Т.А.Гвозденко, М.В.Антонюк, Т.П.Новгородцева, 2006
УДК 616.61-002.3-036:612.015.32

Т.А.Гвозденко, М.В.Антонюк, Т.П.Новгородцева

К ВОПРОСУ О ЛИПИДНЫХ НАРУШЕНИЯХ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

T.A.Gvozdenko, M.V.Antonyuk, T.P. Novgorodtseva

ON THE PROBLEM OF LIPID DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS

Лаборатория медицинских проблем сердечно-сосудистой и выделительных систем Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения – Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ настоящего исследования явилось изучение состояния сывороточных, мембранных липидов, процессов липопероксидации у больных хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Для решения поставленных задач у 267 больных хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии липидный обмен оценивался по количеству в сыворотке крови холестерина, триглицеридов, ХС липопротеинов высокой плотности с последующим расчетом ХС липопротеинов низкой и очень низкой плотности, уровню эритроцитарных фосфолипидов и их жирнокислотного состава с расчетом показателей их метаболических превращений; а также по состоянию ПОЛ-АОЗ с определением малонового диальдегида, общей антиоксидантной активности плазмы крови. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии выявлена легкая гиперхолестеринемия, повышение процессов пероксидации, перераспределение мембранных фосфолипидов, которое сопровождалось снижением доли фосфатидилхолина и сфингомиелина, повышением фосфатидилэтанолamina и фосфатидилсерина. В составе жирных кислот отмечалось увеличение пальмитиновой, стеариновой кислот, $\omega 6$ ПНЖК на фоне снижения $\omega 3$ ПНЖК и общей ненасыщенности мембраны. Методами кластерного и факторного анализа выделены варианты липидных нарушений, в каждом из которых определены специфические и наиболее значимые показатели липидного обмена и степень их весовой нагрузки, позволяющей оценить уровень метаболических поломок у пациентов с хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Исследование показателей липидного обмена сыворотки крови, процессов липопероксидации, выявление дефектов фосфолипидного спектра эритроцитов и его жирнокислотного состава позволяет оценить глубину липидных нарушений у больных хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, липидные нарушения, фосфолипиды, жирные кислоты.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the state of serum, membrane lipids, processes of lipid peroxidation in patients with chronic pyelonephritis in the stage of remission. **PATIENTS AND METHODS.** In 267 patients with chronic pyelonephritis in the stage of remission lipid metabolism was assessed according to the amount of blood serum cholesterol, triglycerides, cholesterol of high density lipoproteins followed by a calculation of cholesterol of low and very low density lipoproteins, the level of the erythrocyte phospholipids and their fatty acid composition with a calculation of the indices of their metabolic transformations as well as by the state of LPO-AOD with determination of malonic dialdehyde, general antioxidant activity of blood plasma. **RESULTS.** Patients with chronic pyelonephritis in the remission stage were found to have mild hypercholesterolemia, higher peroxidation processes, redistribution of membrane phospholipids were accompanied by reduced portion of phosphatidylcholine and sphingomyelin, increased phosphatidyl ethanolamine and phosphatidyl serine. In the composition of the fatty acids there was increased amount of palmitic, stearic acids, $\omega 6$ polyunsaturated fatty acids against the background of $\omega 3$ polyunsaturated fatty acids and general unsaturation of the membrane. Methods of clustered and factor analysis were used for the variants of lipid impairments being found. In each of them specific and most valuable indices of lipid metabolism and the degree of their weight load were determined that allowed assessment of the level of metabolic breakages in patients with chronic pyelonephritis in the remission stage. **CONCLUSION.** An investigation of indices of lipid metabolism in blood serum, lipid peroxidation processes, detection of the defects of the erythrocyte phospholipids spectrum and its fatty acid composition allows an assessment of the degree of lipid disorders in patients with chronic pyelonephritis in the stage of remission.

Key words: chronic pyelonephritis, lipid disorders, phospholipids, fatty acids.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность изучения метаболизма липидов в нефрологии обусловлена доказанным участием почек в липидном обмене, увеличением удельного веса атеросклероза среди причин инвалидизации и смерти больных заболеваниями почек, возможнос-

тью отрицательного воздействия на обмен липидов ряда препаратов (глюкокортикоидов, цитостатиков, диуретиков, гипотензивных, и др.), используемых для лечения нефрологических больных [1]. Как известно, развившаяся дислипотеинемия (ДЛП) приводит к повреждению эндотелия капилляров

клубочков и отложению липидов в мезангиальных клетках, которые связывают и окисляют липопротеины низкой плотности (ЛПНП), что стимулирует пролиферацию мезангия и развитие гломерулосклероза. Помимо этого, фильтрующиеся в клубочках липопротеины, осаждаются в канальцах, индуцируют тубулоинтерстициальные процессы, склероз интерстиция и развитие хронической почечной недостаточности (ХПН) [2, 3]. Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах эндотелиальных структур клеток, приводящая к потере их функциональной активности, изменения состава фосфолипидных (ФЛ) фракций, также является одним из механизмов развития заболевания почек и определяет степень уремической интоксикации при ХПН [4, 5]. Необходимо отметить, что при нефропатиях страдают и энергетические потребности почек, покрываемые в основном за счет окисления липидов, где основным источником энергии для цельной перфузируемой почки являются свободные жирные кислоты (ЖК) [6]. Очевидно, что основные почечные синдромы (нефротический, гипертензивный) определяют формирование и течение ДЛП, однако таковые часто диагностируются на поздних стадиях заболевания, когда имеются проявления ХПН [7, 8]. Остаются открытыми вопросы о состоянии липидного обмена, включающие не только изучение сывороточных липидов с выделением типа ДЛП по классификации Фридрикса, но и мембранных липидов, процессов липопероксидации у пациентов с хронически протекающей нефропатией, в частности хроническим пиелонефритом (ХП), в доазотемической стадии, в период ремиссии, что и явилось целью настоящего исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 267 больных ХП в возрасте 25-55 лет, среди которых 37% составили мужчины и 63% – женщины, средний возраст пациентов $47,3 \pm 2,4$ года. Среди обследованных первичный пиелонефрит верифицирован у 86 человек (32,2%), вторичный пиелонефрит – у 181 пациента (67,8%) (классификация Пытеля А.Я., 1977), из них обусловленный мочекаменной болезнью (МКБ) – у 152 больных, дисметаболическими нарушениями – у 29 пациентов, в том числе врожденными аномалиями почек (удвоение почек и мочеточников, «подковообразная почка») – у 72 больных. Длительность основного заболевания варьировала от 3 до 15 лет. Данные клинико-лабораторного обследования свидетельствовали, что у 40,6% пациентов ХП находился в стадии частичной клинико-лабораторной ремиссии. Критериями включения

в исследование являлось наличие изменений в липидном обмене, отсутствие ХПН и сопутствующей ишемической болезни сердца. Контрольную группу составили 38 здоровых лиц.

У больных исследован липидный спектр сыворотки крови: уровень холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли на биохимическом анализаторе «Cobas mira» («Hoffman la Roche», Австрия-Швейцария) с последующим расчетом холестерина липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП), индекса атерогенности (ИА). Содержание малонового диальдегида (МДА) оценивали по образованию окрашенного триметинового комплекса с 2-тиобарбитуровой кислотой, максимум поглощения 532 нм, выражали в мкмоль/гНв [9]. О состоянии системы антиоксидантной защиты (АОЗ) судили по интегральному показателю антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови, определяемому величиной торможения перекисления липидов в модельной системе желточных липопротеидов и выражали в процентах [10]. Проведен анализ состава ФЛ и ЖК липидов эритроцитов с последующим расчетом показателей их метаболических превращений. Экстракцию липидов из эритроцитов проводили модифицированным методом E.G.Bligh [11]. Разделение ФЛ по классам осуществляли методом двумерной микротонкослойной хроматографии [12]. Количественный анализ отдельных классов ФЛ проводили по методу В.Е.Васильковского [13]. Содержание каждого компонента представляли в процентах от суммы общих ФЛ эритроцитов. Газожидкостную хроматографию метиловых эфиров ЖК выполняли на газожидкостном хроматографе «Shimadzu-9A» (Япония) с пламенно-ионизационным детектором. Метиловые эфиры ЖК липидов эритроцитов получали по методу J.P.Caillaud, очищали с помощью тонкослойной хроматографии. Идентификацию проводили с помощью стандартных смесей ЖК и по значениям эквивалентной длины цепи. Результаты выражали в относительных процентах от общей суммы ЖК.

Статистическая обработка материала включала методы расчета обобщающих коэффициентов; методы сравнения различных статистических совокупностей – критерий Стьюдента; методы многомерной статистики (факторный, кластерный анализ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке средних значений изучаемых липидов сыворотки крови и показателей системы ПОЛ-АОЗ в группах больных ХП выявлено, что

Таблица 1

Показатели липидов сыворотки крови и системы ПОЛ-АОЗ здоровых лиц и больных хроническим пиелонефритом, $\bar{X} \pm m$

Показатели	Группа здоровых, n=38	Группа больных ХП, n=267
ХС, ммоль/л	4,55±0,07	5,78±0,1**
ТГ, ммоль/л	1,31±0,05	1,97±0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,21±0,03	0,87±0,04
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,59±0,02	0,90±0,03
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,74±0,09	4,01±0,11**
ИА	2,76±0,11	5,64±0,17*
МДА, мкмоль/гНб	6,3±0,09	8,36±1,86
АОА %	54,18±0,91	43,25±1,58
МДА/АОА	0,15±0,003	0,19±0,008**

Примечание: достоверность рассчитана относительно группы здоровых: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблица 2

Состав фосфолипидов эритроцитов больных хроническим пиелонефритом, $\bar{X} \pm m$

Показатели, относительный %	Группа здоровых, n=38	Группа больных ХП, n=267
ФС	10,47±0,07	11,69±0,51*
СМ	29,14±0,53	26,79±0,7**
ФХ	35,04±0,09	31,39±0,39***
ФЭ	25,34±0,55	30,08±0,79***
ФХ/ФЭ	1,41±0,03	1,06±0,041***

Примечание: ФИ и ФК присутствовали в следовых количествах. Достоверность рассчитана относительно группы здоровых: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

большинство анализируемых показателей отличается от значений в группе здоровых (табл. 1). У больных, страдающих заболеваниями почек в сравнении со здоровыми, ОХС был повышен на 27,0% ($p < 0,01$), ХС ЛПНП на 46,4% ($p < 0,01$), при этом атерогенный потенциал сыворотки крови, оцениваемый по ИА, был увеличен в 2 раза ($p < 0,05$). Состав системы ПОЛ-АОЗ в группе больных с нефропатией характеризовалось повышением процессов пероксидации, обусловленных увеличенным содержанием МДА на 32,7% и снижением АОА крови. О нарушении компенсаторных возможностей системы свидетельствовало и увеличение коэффициента МДА/АОА в 1,3 раза ($p < 0,01$), отражающий уровень взаимодействия процессов пероксидации и АОЗ.

Количественное определение отдельных классов ФЛ показало, что главным компонентом в эритроцитах больных хроническим пиелонефритом является ФХ (табл.2). При анализе данных выявлено, что у больных с нефропатией в стадии ремиссии отмечалось перераспределение мембранных ФЛ и входящих в их состав ЖК. Направленность изменений в составе эритроцитарных фосфолипидов при хроническом пиелонефрите выражена снижением доли фосфатидилхолина (ФХ) и СМ, увеличением ФЭ и ФС. Анализ состава жирных кислот фосфоли-

пидов эритроцитов больных позволил выделить 48 компонентов с длиной углеродной цепи от С10 до С22, как четных, так и нечетных, нормального и изо-строения, моноеновых и полиеновых (табл.3). При анализе количественного состава выявлено, что у больных преобладающими изменениями в составе ЖК явились возрастание уровней отдельных представителей насыщенных ЖК (пальмитиновой 16:0, стеариновой 18:0), суммарного содержания $\omega 6$ полиненасыщенных (ПНЖК), снижение кислот изо- и антеизо-строения, суммарного уровня $\omega 3$ ПНЖК (преимущественно за счет низкого относительного содержания докозагексаеновой). Структурное состояние клеточных мем-

Таблица 3

Состав жирных кислот липидов эритроцитов больных хроническим пиелонефритом, $\bar{X} \pm m$

Показатели, относительный %	Группа здоровых, n=38	Группа больных ХП, n=267
14:0	0,69±0,02	0,73±0,05
15:0a	0,24±0,03	0,16±0,03
15:0	0,37±0,01	0,34±0,18
15:1	0,07±0,005	0,19±0,03**
16:0i	1,18±0,15	0,11±0,014***
16:0	20,31±0,25	21,93±0,38***
16:1 $\omega 9$	1,20±0,07	1,33±0,08
17:0i	0,22±0,02	0,13±0,02**
17:0a	0,37±0,06	0,13±0,01***
17:0	0,51±0,03	0,37±0,01***
17:1	0,15±0,01	0,31±0,07*
18:0i	1,77±0,2	0,3***
18:0	15,71±0,15	16,63±0,41*
18:1 $\omega 9$	14,11±0,21	14,45±0,29
18:1 $\omega 7$	0,55±0,11	1,96±0,06***
18:2 $\omega 6$	11,65±0,22	14,16±0,45***
18:3 $\omega 6$	0,15±0,01	0,25±0,02**
18:3 $\omega 3$	0,16±0,01	0,27±0,03**
18:4 $\omega 3$	0,51±0,08	0,41±0,05
20:2 $\omega 6$	0,57±0,06	0,81±0,13
20:3 $\omega 6$	1,13±0,04	1,24±0,07
20:4 $\omega 6$	11,06±0,22	12,35±0,24***
20:5 $\omega 3$	1,18±0,10	1,31±0,16
22:4 $\omega 6$	1,81±0,07	2,03±0,07*
22:5 $\omega 6$	0,21±0,03	0,18±0,06
22:5 $\omega 3$	2,28±0,03	2,26±0,07
22:6 $\omega 3$	8,80±0,29	5,86±0,2***
$\Sigma \omega 3$	13,05±0,30	9,78±0,39***
$\Sigma \omega 6$	26,61±0,47	30,56±0,57***
$\omega 3/\omega 6$	0,50±0,01	0,32±0,01***
ИН	170,67±1,54	163,93±2,24*

Показатели метаболических превращений ЖК

18:2 $\omega 6/22:5 \omega 6$	55,48±1,0	78,70±2,21***
18:3 $\omega 3/22:6 \omega 3$	0,02±0,01	0,05±0,01
18:4/18:3	4,94±1,18	1,72±0,38**
20:4 $\omega 6/20:3 \omega 6$	10,21±0,37	10,57±0,54
22:6 $\omega 3/22:5 \omega 3$	3,88±0,13	2,61±0,076***
20:4 $\omega 6/22:6 \omega 3$	1,30±0,04	2,17±0,11***
20:3+20:5/22:6 $\omega 3$	0,27±0,01	0,43±0,031***
20:4 $\omega 6/20:5 \omega 3$	11,27±0,70	12,06±1,22
20:4 $\omega 6/22:4 \omega 6$	6,39±0,26	5,84±0,34
20:5 $\omega 3/22:5 \omega 3$	0,51±0,04	0,48±0,05

Примечание: в таблицу не внесены минорные компоненты, содержание которых не превышает 0,1%. Достоверность относительно группы здоровых: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 4

Состояние липидного обмена по результатам кластерного анализа в группе больных хроническим пиелонефритом

Переменные	Среднее значение переменной в кластере		
	1-й кластер n=88	2-й кластер n=102	3-й кластер n=77
ХС	4,94	5,37	5,60
ТГ	0,83	1,03	1,24
ХС ЛПВП	1,56	1,36	1,64
ХС ЛПОНП	0,60	0,48	0,45
ХС ЛПНП	2,71	3,03	3,51
МДА	7,61	7,64	6,53
АОА	54,51	56,23	42,91
МДА/АОА	0,14	0,13	0,16
фосфатидилсерин	13,18	11,58	10,58
сфингомиелин	27,95	25,3	28,5
фосфатидилхолин	30,53	31,23	32,4
фосфатидилэтанолламин	28,3	31,55	29
ФХ/ФЭ	1,10	0,99	1,15
$\Sigma\omega 3$	11,2	9,39	8,4
$\Sigma\omega 6$	32,57	31,10	28,43
$\Sigma_{C20-22}\omega 3$	10,83	8,95	8,2
$\Sigma_{C20-22}\omega 6$	16,75	16,60	15,65
$\Sigma\omega 3/\Sigma\omega 6$	0,65	0,54	0,53
ИН	176,8	162,7	152,3
18:4 $\omega 3$ /18:3 $\omega 3$	4,0	4,03	1,72
20:4 $\omega 6$ /20:3 $\omega 6$	10,1	10,35	10,5
22:6 $\omega 3$ /22:5 $\omega 3$	3,65	3,02	2,76
20:4 $\omega 6$ /20:5 $\omega 3$	11,6	10,9	12,4

бран при хроническом пиелонефрите менялось в сторону увеличения плотности упаковки фосфолипидного бислоя, снижения общей ненасыщенности мембран, о чем свидетельствовал низкий уровень интегрального показателя (ИН) и соотношения $\omega 3/\omega 6$. Выявленная модификация фосфолипидного бислоя эритроцита может отражать процессы мембранодеструкции, нарушение барьерных функций, проницаемости, трансмембранного переноса веществ.

Для выявления наиболее часто встречающихся сочетаний нарушений среди показателей липидного обмена у больных хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии на фоне мочекаменной болезни и кристаллурии (уратурии, оксалатурии) проведена классификация объектов по сходству исследуемых признаков с использованием кластерного анализа (табл.4). Число кластеров определено в процессе разделения множества на группы по их схожести. В результате классификации представленных наблюдений было получено 3 группы больных, существенно отличающихся по уровню диагностируемых нарушений липидов сыворотки, мембранных фосфолипидов, процессов ПОЛ-АОЗ, составивших определенные варианты ДЛП. На основании факторного анализа, проведенного в каждом кластере, выделены наиболее значимые параметры, определена степень весовой нагрузки каждого из них. Используемые методы математического анализа позволили получить варианты наиболее часто встречающихся нарушений липидного обмена у больных ХП в стадии ремиссии.

Первый вариант липидных нарушений характеризовался изменением фосфолипидного спектра эритроцитов за счет повышения доли ФС (выше 13%), суммарного содержания $\omega 3$ (выше 11%) и $\omega 6$ (выше 32%) жирных кислот, обеспечивающих высокий уровень ненасыщенности (ИН > 176), при этом содержание сывороточных липидов и показатели системы ПОЛ-АОЗ сохранялись в пределах нормальных значений. При изучении клинической характеристики пациентов, составивший данный кластер было выявлено, такой вариант липидных нарушений был характерен для больных хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии на фоне кристаллурии (уратурия, оксалатурия) молодого возраста (39,8±3,5 лет) с давностью заболевания более 5 лет, редкими рецидивами (1 раз в 1,5-2 года).

Для второго варианта липидных нарушений была характерна гиперхолестеринемия (ГХС) легкой степени (ХС 5,37 ммоль/л) на фоне значений ХС ЛПНП выше 3,0 ммоль/л, сбалансированных процессов липопероксидации и выраженного сни-

жения СМ (до 25,3%), соотношения ФХ/ФЭ (менее 1,0), свидетельствующих о дезорганизации липидной компоненты мембраны эритроцита. Встречался данный вариант ДЛП преимущественно у больных хроническим пиелонефритом в стадии частичной и полной ремиссии на фоне мочекаменной болезни в возрасте 48,7±3,6 лет с давностью заболевания более 5 лет и ежегодными обострениями.

При третьем варианте липидных нарушений выявлялась умеренная ГХС (ХС 5,6 ммоль/л), высокая насыщенность мембран за счет выраженного дефицита $\omega 3$ (менее 9%), $\omega 6$ (менее 29%) ЖК, коррелирующих с низким стационарным уровнем процессов липопероксидации (МДА менее 7 нмоль/г Нб, АОА менее 50%). Такой вариант липидных нарушений, оцениваемый как наиболее тяжелый, был характерен для больных хроническим пиелонефритом осложненным МКБ в стадии частичной клинико-лабораторной ремиссии старших возрастных групп (54,5±2,6 лет) с давностью заболевания более 8 лет и частыми рецидивами (2-3 раза в год).

ОБСУЖДЕНИЕ

В большинстве случаев клинические симптомы обострения хронического пиелонефрита исчезают быстрее, чем ликвидируются метаболические и

морфофункциональные нарушения. Выявленные изменения сывороточных, мембранных фосфолипидов и входящих в их состав жирных кислот в период ремиссии свидетельствуют о сохраняющихся у больных ХП в стадию ремиссии нарушениях липидного метаболизма. При заболеваниях почек формирование липидных нарушений является не только количественным изменением содержания в сыворотке крови липидов, а результатом синтеза в клетках интерстиция почек разных по химической структуре неполярных липидов – этерифицированных ЖК [14]. Длительный эндогенный дефицит полиеновых ЖК в клетках активирует комплекс компенсаторных процессов, приводящих в конечном итоге к развитию гиперлипидопроteinемии, гипертензии, активации тромбообразования, повышению чувствительности к воспалению [3]. Поскольку ФХ обладает способностью ингибировать ПОЛ, истощение его пула может быть одним из элементов ослабления антиоксидантной защиты эритроцитарных мембран у больных. Вероятно, что нарушение соотношения между ФХ и ФЭ (снижение показателя ФХ/ФЭ) и ослабление на этом фоне антиоксидантной защиты организма является патогенетическим феноменом мембранно-деструктивных процессов при хроническом пиелонефрите в стадии ремиссии. При этом, выявленное у больных обеднение эритроцитов ФХ и увеличение доли ФЭ, формирующим внешнюю оболочку липидного матрикса клетки, также свидетельствует о структурно-функциональной несостоятельности эритроцитарной клетки. Подобные изменения происходили на фоне низких значений СМ (менее 25,5%), которому отводится важная роль в регуляции процессов гемокоагуляции. Снижение его доли в плазматических мембранах больных может стать дополнительным метаболическим звеном при развитии и прогрессировании заболеваний почек. Такого рода дисбаланс плазменных липидов, структурно-функциональные дефекты фосфолипидного матрикса эритроцита, перераспределение ЖК липидов эритроцита, происходящие и в мембранах других клеток организма, являются существенным фактором деструкции мембраны [4]. В клинической практике такое состояние называется «жесткостью» клетки и означает для эритроцита уменьшение или утрату деформируемости, т. е. способности к микроциркуляции. Установленные дефекты мембранопроницаемости имеют патогенетическое значение при заболеваниях почек в стадии ремиссии.

Постоянная функциональная потребность почек в поступлении полиненасыщенных жирных кислот определяет специфику развивающихся осложнений. Это подтверждает актуальность и информатив-

ность исследования состояния липидного обмена у больных ХП, включая как параметры спектра липопротеинов, так и мембранных ФЛ и ЖК. Последние не только дают дополнительную информацию для установления диагноза, позволяют оценить степень тяжести заболевания, но и выступают как маркеры при изучении новых методов лечения [9]. Выбранный подход позволяет установить глубину нарушений липидного метаболизма у больных хроническим пиелонефритом. Метаболические нарушения при хроническом пиелонефрите в стадии ремиссии можно рассматривать как липидный дистресс-синдром, представляющий собой системную патологическую реакцию организма, возникающую на основе нарушений липидного обмена и способствующую возникновению новых или прогрессированию имеющихся заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии сохраняются нарушения липидного обмена, характеризующиеся повышением атерогенного потенциала сыворотки крови, интенсивностью процессов пероксидации, увеличением плотности фосфолипидного бислоя эритроцитов за счет перераспределения мембранных ФЛ и увеличением уровней отдельных представителей насыщенных ЖК (пальмитиновая, стеариновая), суммарного содержания $\omega 6$ ПНЖК и снижением $\omega 3$ ПНЖК (докозагексаеновая). Исследование метаболитов липидного обмена в сыворотке крови, процессов липопероксидации и выявление структурно-функциональных дефектов фосфолипидного матрикса эритроцитов позволяет оценить глубину липидных нарушений у больных хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мухин НА. Современная нефропротективная стратегия лечения хронических прогрессирующих заболеваний почек. *Клин фарм и тер* 2002; 11 (2): 58-62
2. Тареева ИЕ. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита. *Тер арх* 1996; (6): 5-10
3. Титов ВН. Атеросклероз как патология жирных кислот. *Биологические основы теории атерогенеза*. Фонд «Клиника XXI века», М., 2002; 495
4. Казеко НИ. Клинико-биохимические и иммунологические аспекты нестабильности цитомембран у больных с мочекаменной болезнью и вторичным пиелонефритом. Методы коррекции: *Автореф. дис. ... д-ра мед. наук* М., 2002: 42
5. Куликова АИ, Тугушева ФА, Митрофанова ОВ. Фосфолипидный спектр и антиоксидантный статус крови больных с хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек. Сообщение II. *Нефрология* 2005; 4 (2): 41-47
6. Vaziri ND. Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2003; (63):1964-76
7. Колина ИБ, Ставровская ЕВ, Шилов ЕМ. Дислипиде-

мия и хронические прогрессирующие заболевания почек *Тер арх* 2004; 76 (9): 75-78

8. Монова Д. Дислипидемии у больных заболеваниями почек. *Нефрология, гемодиализ и трансплантология* 1997; (3-4): 12-22

9. Гончаренко МС. Метод оценки перекисного окисления липидов *Лаб. дело* 1985; (1): 60-61

10. Клебанов ГИ, Бабенкова ИВ, Теселкин ЮО. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов *Лаб дело* 1988; (5): 59-62

11. Bligh EG, Dyer WJ. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Biochem Physiol* 1959; 37: 911-917

12. Svetashev VI, Vaskovsky VE. A simplified technique for thinlayer chromatography of lipids. *J Chromatogr* 1972; (67): 376-378

13. Vaskovsky VE, Kostetsky EY, Vasendin JM. A universal reagent for phospholipids analysis. *J Chromatogr* 1975; (111): 129-141

14. Эндакова ЭА, Новгородцева ТП, Светашев ВИ. *Модификация состава жирных кислот крови при сердечно-сосудистых заболеваниях*. «Дальнаука», Владивосток, 2002; 296

Поступила в редакцию 18.09.2005 г.

© О.Н.Береснева, М.М.Парастаева, Г.Т.Иванова, А.Г.Кучер, И.Г.Каюков, 2006
УДК 616.63-008.6.001.5]-08

О.Н. Береснева, М.М. Парастаева, Г.Т. Иванова, А.Г. Кучер, И.Г. Каюков
РОЛЬ КЕТОСТЕРИЛА В НЕФРОПРОТЕКЦИИ И КАРДИОПРОТЕКЦИИ
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ УРЕМИИ

O.N. Beresneva, M.M. Parastaeva, G.T. Ivanova, A.G. Kucher, I.G. Kayukov
THE ROLE OF KETOSTERIL IN NEPHROPROTECTION AND
CARDIOPROTECION IN EXPERIMENTAL UREMIA

Научно- исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, лаборатория экспериментальной и клинической кардиологии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Целью настоящей работы являлось исследование влияния малобелковой диеты (МБД), дополненной кетостерилом, на биохимические показатели сыворотки крови, артериальное давление, гипертрофию миокарда левого желудочка крыс с экспериментальной уремией. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследование выполнено на самцах крыс линии Wistar, подвергнутых 5/6 нефрэктомии (НЭ). Через 2 недели после НЭ одна группа крыс получала стандартную диету (20, 16% животного белка), вторая – диету, содержащую 10% кетостерила и 90% растительной пищи. Контролем служили ложнооперированные крысы, содержащиеся на стандартной диете. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Применение диеты, включающей кетостерил, снижает выраженность уремии, фосфатемии, предотвращает развитие гипокальциемии у крыс с НЭ. У животных, получавших кетостерил, среднее артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) через 2 месяца после НЭ не превышали показатели контрольной группы. Гипертрофия левого желудочка сердца (ГЛЖС) проявлялась в меньшей степени, чем у крыс с НЭ на стандартной диете. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные результаты подтверждают факт ренопротективного воздействия МБД с добавлением кетостерила. Данные о кардиопротективном влиянии диеты, включающей кетостерил, могут служить дополнительным обоснованием целесообразности применения препарата в нефрологической практике.

Ключевые слова: экспериментальная уремия, кетостерил, среднее артериальное давление, левый желудочек сердца.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to study the influence of low-protein diet (LPD) with added ketosteril on biochemical indices of blood serum, arterial pressure, hypertrophy of the left ventricle myocardium of rats with experimental uremia. **MATERIAL AND METHODS.** The investigation was fulfilled in male Wistar rats subjected to 5/6 nephrectomy (NE). In two weeks after NE one group of the animals was given a standard diet (20. 16% of animal protein), the other group was given a diet containing 10% ketosteril and 90% vegetable food. The control group contained sham-operated rats receiving a standard diet. **RESULTS.** The diet containing ketosteril was found to reduce the degree of uremia, phosphatemia, and prevents the development of hypocalcemia in rats with NE. In the animals given ketosteril the average arterial pressure and heart rate in 2 months after NE were not higher than those of control animals. Hypertrophy of the heart left ventricle was less pronounced than in the rats with NE given a standard diet. **CONCLUSION.** The results obtained confirm the fact of renoprotective effects of LPD with ketosteril. The data on cardioprotective influence of the diet including ketosteril are thought to be an additional ground in favor of expedience to use the substance in nephrological practice.

Key words: experimental uremia, ketosteril, average arterial pressure, left ventricle of the heart.

ВВЕДЕНИЕ

Кардиоваскулярные нарушения часто являются причиной смерти людей с хронической болезнью почек (ХБП) как в додиализный период, так и во время диализной терапии [1-3]. К началу диализа почти половина пациентов имеет признаки сердечно-сосудистой патологии. Патологические процессы в миокарде при ХБП включают развитие гипертрофии, интерстициального миокардиального фиброза, изменение капиллярного ложа [4, 5]. Гипертрофия и фиброз миокарда рассматриваются как важнейшие причины нарушений коронарного кровообращения и расслабления левого желудочка [5].

Повреждению миокарда и сосудов при почечной патологии способствуют различные факторы: гипертензия, анемия, гиперлипидемия, атеросклероз, уремические токсины, изменение фосфорно-кальциевого гомеостаза [6, 7]. Обсуждается роль изменения метаболизма оксида азота в формировании сердечно-сосудистых осложнений ХБП [8].

Сердечно-сосудистым заболеваниям при ХБП посвящены многие клинические исследования, но ясности в механизмах формирования этих нарушений до настоящего времени нет. Проблема их выяснения остается актуальной и на сегодняшний день. Возможности патогенетического подхода к

коррекции сердечно-сосудистых повреждений также далеко не исчерпаны. В этой связи наиболее перспективными являются экспериментальные исследования, дающие возможность более детально подойти к решению ряда вопросов клинической нефрологии.

При нарушении функции почек особое значение придается лечебному питанию. Широкое распространение получило использование малобелковой диеты (МБД). Положительное влияние МБД на течение ХБП связывают в первую очередь с уменьшением гиперперфузии и гиперфилтрации в оставшихся нефронах. При этом нарастание скорости клубочковой фильтрации в ответ на белковую нагрузку у людей с патологией почек при сниженном функциональном резерве способствует склерозированию клубочков [9, 10]. Клинические исследования и эксперименты на животных, подвергнутых 5/6 нефрэктомии, показали, что МБД способствует сохранению остаточной функции почек, замедляет развитие метаболических изменений в организме [11-13]. В экспериментах на животных показано, что малобелковая диета (6% белка) снижает выраженность гломерулярного склероза и нарушений гломерулярной проницаемости. Предполагают, что одним из механизмов, вовлеченных в этот процесс, является изменение активности инсулиноподобного фактора роста, регулируемой посредством содержания белка в рационе [14]. Однако при длительном применении диеты с низким содержанием белка у пациентов часто развивается дефицит незаменимых аминокислот (АК), что требует возмещения их в виде специальных препаратов.

Для предотвращения дефицита незаменимых АК используют препараты, включающие аминокислоты и их кетоаналоги: кетостерил, кетоперлен, ультрамин, аминесс и другие [15-18]. Применение этих препаратов позволяет значительно уменьшить содержание протеинов в пищевом рационе и снизить гломерулярную гиперфилтрацию [19]. Кроме того, установлено, что часть незаменимых АК более эффективна в дезаминированной форме, в виде кетоаналогов, что позволяет одновременно уменьшить потребление азота в составе АК [15].

Тем не менее, для дальнейшей объективизации оценки эффективности МБД, дополненной АК и их кетоаналогами, уточнения ее места среди других методов терапии ХБП необходимы как дополнительные клинические исследования, так и эксперименты на животных.

Целью настоящей работы являлось исследование влияния МБД, дополненной кетостерилом, на биохимические показатели сыворотки крови, ар-

териальное давление, гипертрофию миокарда левого желудочка крыс с экспериментальной почечной недостаточностью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на взрослых самцах крыс линии Wistar (масса 190-220 г). Модель почечной недостаточности создавали посредством 5,6 нефрэктомии (НЭ). Операцию выполняли под эфирным наркозом в два этапа с интервалом в одну неделю. Перед резекцией с целью сохранения надпочечников почки декапсулировали.

Через 14 дней после второго этапа НЭ животные были разделены на две группы. Крысы первой группы получали стандартный корм (производитель «Информ-корм», Россия). В его состав входят: 20,16% белка животного происхождения, 1,03% кальция, 0,8% фосфора, 75,3% углеводов. Таким образом, крысы получали ежедневно 3 г белка/ 100 г массы тела в сутки. Животные второй группы получали после НЭ малобелковую диету, включающую 10% кетостерила («Фрезениус Каби», Германия; 1,5 г/ 100 г массы) и 90% растительной пищи (перловая крупа). В препарате «Кетостерил» триптофан, гистидин, лизин, треонин и тирозин используются в виде L- форм аминокислот. В виде кетоаналогов представлены разветвленные аминокислоты валин, лейцин, изолейцин и фенилаланин. Причем кетокислоты присутствуют в виде кальциевых солей, поэтому служат хорошим источником кальция и дают фосфорсвязывающий эффект.

Контрольную группу составляли ложнооперированные животные, получавшие стандартный пищевой рацион.

Перед забоем у всех крыс измеряли среднее системное артериальное давление (АД) манжеточным методом, подсчитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС). Электрограмма и кривая давления в окклюзионной манжетке регистрировались на самописце Н-338-2П при скорости протяжки бумажной ленты 10 мм/с. Уровень АД соответствовал величине давления в манжетке в момент прекращения пульсовых колебаний. Для каждого животного выполняли 4-5 измерений. Забой проводили через 2 месяца после второго этапа НЭ.

Во время забоя у крыс собирали кровь и определяли уровни мочевины, общего кальция, фосфора, альбумина, общего белка, щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке. Исследование выполняли на автоанализаторе «Cobas E Mira».

Степень гипертрофии органов (левого желудочка сердца (ЛЖС), печени, селезенки, легких) оценивали по индексу гипертрофии (ИГ).

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови крыс с экспериментальной уреимией ($\bar{X} \pm m$)

Группы крыс	n	Мочевина ммоль/л	Са общ ммоль/л	Фосфор ммоль/л	Общ.белок г/л	Альбумин г/л	Холестерин ммоль/л	Щелочная фосфатаза U/l
Контроль (станд.диета)	18	4,88±0,64	2,35±0,15	1,72±0,10	56,7±2,5	26,44±1,18	1,34±0,08	333,9±30,4
НЭ 2мес. (станд.диета)	13	16,20±0,36*	1,92±0,09***	2,59±0,09**	56,5±1,3	23,29±0,74***	1,60±0,12***	594,9±33,9**
НЭ 2мес. (10% кетостерил)	9	7,53±0,75***	2,39±0,15	2,09±0,07*	63,6±2,3(*)	29,30±1,59	1,44±0,17	370,1±34,2

Примечание. * – различия достоверны относительно контроля, $p < 0,001$; ** – $p < 0,0001$; *** – $p < 0,01$; (*) – $p < 0,05$; n – количество животных в группе.

Статистический анализ полученных данных проводили общепринятыми методами параметрической и непараметрической статистики с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.5.0). Межгрупповые различия оценивали по t-критерию Стьюдента, а также U-критерию Вилкоксона-Манна-Уитни. За достоверные принимались различия, при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование показало, что у крыс с НЭ, получавших стандартную диету, наблюдаются отличия биохимических показателей сыворотки крови по сравнению с контролем (табл. 1). Через 2 месяца после операции у них увеличиваются в сыворотке крови уровни мочевины (развивается уремия II степени), фосфора, холестерина, щелочной фосфатазы. Содержание общего кальция и альбумина в сыворотке крови снижается. Концентрация общего белка значимо от контроля не отличается. В то же время использование в течение 6 недель диеты, включающей в качестве заменителя белка 10% кетостерила, замедляет изменение биохимических показателей сыворотки крови у крыс с НЭ (см. табл. 1). Так, у животных, получавших МБД кетостерил, уровень мочевины в крови хотя и превышал значение показателя контрольной группы, но был существенно ниже (в 2 раза), чем у крыс с НЭ на стандартной диете ($p < 0,0001$). Общий кальций и сывороточный альбумин не отличались от нормы. Концентрация общего белка в сыворотке крови у крыс, потреблявших кетостерил, была выше, чем в контроле. Это свидетельствует об отсутствии белково-энергетической недостаточности, которая может развиваться у экспериментальных животных и людей при длительном использовании диеты с низким содержанием белка или неполноценной по аминокислотному составу.

Примечательно, что МБД, включающая 10% кетостерила, замедляет развитие фосфатемии, отмеченной через 2 месяца после НЭ, у крыс, получавших стандартный рацион питания (в среднем на 19,3%, $p < 0,005$). Однако полной нормализации

содержания фосфора в сыворотке крови у данной экспериментальной группы по сравнению с контролем все же не наблюдалось. Уровень сывороточного холестерина у животных, получавших кетостерил, не отличался от нормы и был значительно ниже, чем у крыс, потреблявших после НЭ стандартную диету. Кроме того, применение кетостерила на фоне МБД предотвращало повышение активности ЩФ в сыворотке крови, обычно наблюдаемое после НЭ у животных на стандартной диете ($p < 0,001$).

Перед забоем у всех экспериментальных животных измеряли величину среднего АД и подсчитывали ЧСС. Результаты представлены на рис. 1 и 2. В ходе исследования выявлено повышение уровня АД и ЧСС у крыс с НЭ, получавших стандартную диету по сравнению с контролем. В то же время через 2 месяца после НЭ у животных, потреблявших 10% кетостерила, АД и ЧСС значимо от соответствующих показателей контрольной группы не отличались. Таким образом, МБД, включающая в качестве белкового заменителя кетостерил, предотвращает существенное повышение среднего АД, отмеченное у крыс на стандартном варианте питания через 2 месяца после НЭ ($p < 0,05$).

После забоя у животных оценивали изменение массы ЛЖС, селезенки, печени, легких. Для этого

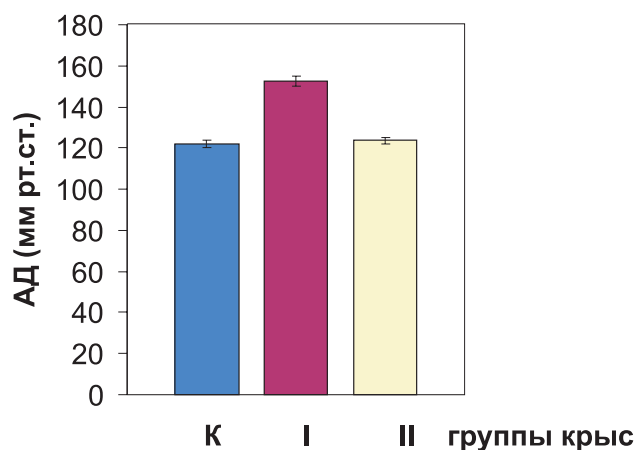


Рис. 1. Среднее артериальное давление у крыс с уреимией, получавших кетостерил. * – $p < 0,0001$ – различия достоверны относительно контроля; К – контрольная группа (стандартная диета), І – НЭ 2 месяца (стандартная диета), ІІ – НЭ 2 месяца (10% кетостерила).

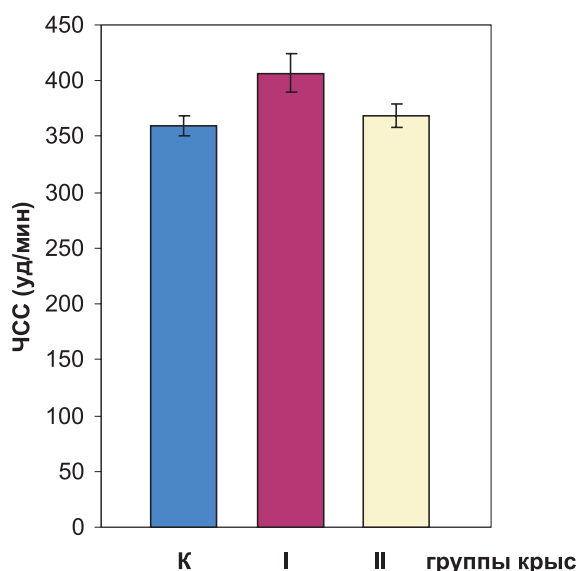


Рис. 2. Частота сердечных сокращений у крыс с уреимией, получавших кетостерил. * - $p < 0,05$ – различия достоверны относительно контроля; К – контрольная группа (стандартная диета), I – НЭ 2 месяца (стандартная диета), II – НЭ 2 месяца (10% кетостерил).

использовали индексы гипертрофии органов. Результаты представлены в табл. 2. Следует отметить, что во время проведения эксперимента наблюдалось сопоставимое увеличение массы тела крыс во всех исследуемых группах. Индексы гипертрофии печени и легких оставались стабильными у всех животных с НЭ. Однако через 2 месяца после НЭ у крыс, получавших как стандартную диету, так и кетостерил, регистрировалось увеличение индекса гипертрофии селезенки. Кроме того, у животных с уреимией, находившихся на стандартной диете, развивалась ГЛЖС. Индекс гипертрофии ЛЖС данной экспериментальной группы почти на 24% превышал значение аналогичного показателя контрольной группы. Использование МБД, содержащей 10% кетостерил, не предотвращало в полной мере увеличение массы ЛЖС у крыс с экспериментальной уреимией. Однако гипертрофия была выражена в меньшей степени (в среднем на 9,0%), чем у животных, получавших после НЭ стандартный корм.

Таким образом, применение рациона, содержащего 10% кетостерил, замедляет прогрессиру-

ние экспериментальной уремии, предотвращает рост среднего АД и ЧСС, снижает выраженность гипертрофии ЛЖС у крыс через 2 месяца после НЭ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что течение экспериментальной уремии у крыс сопровождается существенным изменением биохимических показателей сыворотки крови, повышением АД и ЧСС, увеличением массы миокарда левого желудочка.

Патогенез гипертрофии миокарда при уремии недостаточно ясен. На начальном этапе развития почечной недостаточности она может рассматриваться в качестве компенсаторной реакции на увеличение прессорной нагрузки на сердце. Однако последствия ее проявления могут быть неблагоприятными, так как известно, что гипертрофия является одной из основных причин нарушения функции ЛЖ при уремии [20]. Исследования, проведенные ранее в нашей лаборатории, не выявили признаков гиперволемии у крыс через 2 месяца после нефрэктомии. Вероятнее всего, существенный вклад в развитие гипертрофии миокарда у животных с уреимией вносит повышение уровня АД. Однако, учитывая важную роль артериальной гипертензии в развитии гипертрофии миокарда, следует все же отметить, что это не единственная причина ее возникновения при патологии почек. Увеличению массы миокарда при уремии могут способствовать анемия, электролитные нарушения, гипергомоцистеинемия [21, 22, 3]. Существенное внимание уделяется вторичному гиперпаратиреозу как фактору развития гипертрофии миокарда при ХБП [23]. В наших предыдущих исследованиях также было выявлено значительное повышение уровня ПТГ в сыворотке крови крыс через 2 месяца после нефрэктомии [24]. Увеличивая содержание кальция в кардиомиоцитах или активируя протеинкиназу C, ПТГ влияет на инсулин-подобный фактор роста, стимулирует синтез kontraktilных и неkontraktilных белков, которые определяют гипертрофию [25]. Таким образом, увеличение массы миокарда при уремии имеет

комплексную природу. В литературе единого мнения об определяющем влиянии той или иной причины до настоящего времени нет.

Существенным фактором, ускоряющим прогрессирование уремии, является нарушение фосфорно-кальциевого обмена. В наших исследованиях у крыс, получавших стандартную диету, через 2 месяца

Таблица 2

Индексы гипертрофии органов крыс с экспериментальной уреимией ($X \pm m$)

Группы крыс	n	Индексы гипертрофии органов (мг/г)			
		ЛЖС	печень	селезенка	легкие
Контроль (станд.диета)	18	2,23±0,05	33,60±0,96	3,03±0,10	5,20±0,15
НЭ 2 мес. (станд.диета)	13	2,75±0,08*	32,32±0,58	3,69±0,17**	5,27±0,40
НЭ 2 мес. (10% кетостерил)	9	2,53±0,09**	32,73±1,37	3,96±0,20*	4,94±0,19

Примечание. * – различия достоверны относительно контроля, $p < 0,001$; ** – $p < 0,005$; n – количество животных в группе.

после НЭ выявлено существенное повышение уровня фосфора и снижение содержания общего кальция в сыворотке крови. Задержка фосфора с возникновением гиперфосфатемии, как и уменьшение концентрации кальция в крови приводит к росту синтеза и секреции ПТГ. Гиперпаратиреоз, в свою очередь, усугубляет нарушения метаболизма кальция, вызывая кальцификацию тканей, способствует развитию гипертензии, дислипидемии, диффузного интерстициального фиброза, ускоряя прогрессирование уремии.

Следует отметить, что белки животного происхождения являются основным источником фосфатов [26]. Следовательно, высокое содержание их в рационе может приводить к развитию гиперфосфатемии. МБД содержит в 2-3 раза меньше фосфатов, чем свободная диета, в результате чего снижается выраженность гиперфосфатемии и в какой-то мере предотвращается развитие вторичного гиперпаратиреоза [27]. В то же время при ограничении потребления белка уменьшается и поступление кальция. Поэтому возникает необходимость добавления кальция в пищевую рацион с целью предотвращения его дефицита [28]. Используемая в наших экспериментах МБД с добавлением кетостерила соответствует этому требованию.

Данная диета замедляла темпы нарастания уремии у животных с НЭ, предотвращая повышение уровней мочевины и фосфора, снижение содержания общего кальция в сыворотке крови крыс. Положительное влияние препарата на фосфорно-кальциевый гомеостаз может быть обусловлено тем, что кетокислоты и метионин присутствуют в виде кальциевых солей, в связи с чем служат хорошим источником кальция и дают фосфатсвязывающий эффект. Литературные данные свидетельствуют о том, что МБД с добавлением аминокислот и их кетоаналогов способствует предотвращению развития вторичного гиперпаратиреоза и кальцификации почечной паренхимы, усугубляющих течение ХБП. Наши исследования применения МБД в сочетании с приемом кетостерила также показали, что помимо поддержания белкового баланса, кетоаналоги АК замедляют прогрессирование уремии, способствуют нормализации регуляции фосфорно-кальциевого обмена, АД и ЧСС у крыс после НЭ. Кроме того, МБД с добавлением кетостерила противодействует повышению холестерина в сыворотке крови и снижает выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ у экспериментальных животных, что может свидетельствовать об уменьшении риска сердечно-сосудистых осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные в данной работе результаты подтверждают факт ренопротективного воздействия МБД с добавлением кетостерила. Более того, данные о кардиопротективном влиянии диеты, включающей кетостерил, могут служить дополнительным обоснованием целесообразности применения препарата в нефрологической практике. Однако для объективной оценки эффективности МБД с добавлением кетостерила и выявления ее места среди других методов консервативной терапии ХБП необходимы дополнительные длительные и разносторонние клинические и экспериментальные исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Волгина ГВ. Клиническая эпидемиология кардиоваскулярных нарушений при ХПН (обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2000; 2(1-2): 25-32
2. Шишкин АН. Современные проблемы уремии кардиопатии. *Нефрология* 2003; 7(1): 14-20.
3. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 [Suppl 5]: 11-17
4. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ и др. Факторы риска ИБС у больных, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология* 2003; 7[Приложение 1]: 7-13
5. Шутков АМ, Куликова ЕС, Кондратьева НИ. Гипертрофия левого желудочка у больных в диализном периоде хронической почечной недостаточности, не связанной с сахарным диабетом. *Нефрология* 2001; 5(5): 49-53
6. London GM. Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population. *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16[2 Suppl]: 3-6
7. McCullough PA, Sandberg KR, Dumler F, Yanez JE. Determinants of coronary vascular calcification in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review. *J Nephrol* 2004; 17(2): 205- 215
8. Varizi ND. Effect of chronic renal failure on nitric oxide metabolism. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4): S74-79
9. Бреннер БМ. Механизмы прогрессирования болезней почек. *Нефрология* 1999; 3(4): 23-27
10. Pozoni P, Del Vecchio L, Locatelli F. Pharmacological prevention of kidney diseases. *G Ital Nefrol* 2003; 20(Suppl 22): 3-11
11. Schaefer L, Meier K, Hafner C et al. Protein restriction influences glomerular matrix turnover and tubular hypertrophy by modulation on renal proteinase activities. *Mineral Electrol Metab* 1996; 22(1-3): 162-167
12. Kopple JD, Levey AS, Greene T et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the modification of diet in renal disease study. *Kidney Int* 1997; 52(3): 778-791
13. Polzin D J, Osborne CA, Ross S, Jacob F. Dietary management of feline: where are we now? In what direction are we headed? *J Feline Med Surg* 2000; 2: 75-82
14. Doi SQ, Rasaiah S, Tack J et al. Low-protein diet suppresses serum insulin-like growth factor-1 and decelerates the progression of growth hormone-induced glomerulosclerosis. *Am J Nephrol* 2001; 21(4): 331-339
15. Лифшиц НИ, Николаев АЮ. Применение диеты различным содержанием белка в сочетании с кетоаналогами незаменимых аминокислот при лечении хронической почечной недостаточности. Современное состояние проблемы. *Тер архив* 1999; 71(1): 74-77
16. Ayli M, Ensari C, Mandiroglu F, Allioglu M. Effect of low-ptotein diet supplemented with keto acids on progression of disease in patients with chronic renal failure. *Nephron* 2000; 84(3): 288-289
17. Druml W. Supplemets of keto acids in patients with

chronic renal failure – more than modulators of nitrogen economy. *Wien Klin Wochenscher* 2001; 113(17-18): 638-640

18. Passey C, Bunker V, Jackson A, Lee H. Energy balance in predialysis patients on a low-protein diet. *J Ren Nutr* 2003; 13(2): 120-125

19. Prakash S, Pande DP, Sharma S et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of ketodiet in predialytic chronic renal failure. *National Kidney Foundation* 2004; 14(2): 89-96

20. Foley RN, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: clinical outcome and risk factors. *Adv Renal Replace Ther* 1997; 14: 234-248

21. Lim U, Cassano PA. Homocystein and blood pressure in the Third National Health Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 2002; 156(12): 105-113

22. Amann K, Tornig J, Kugel B et al. Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int* 2003; 63(4): 1296-1301

23. Smogorzewski M. PTG, chronic renal failure and myocardium. *Miner Electrol Metab* 1995; 21(1-3): 55-62

24. Барабанова ВВ, Береснева ОН. Является ли паратиреоидный гормон основным повреждающим фактором сосудов печени при экспериментальной почечной недостаточности. *Нефрология* 1998; 2(1): 99-104

25. Qing DP, Ding H, Vadgama J et al. Elevated myocardial cytosolic calcium impairs insulin-like growth factor-1-stimulated protein synthesis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(1): 84-92

26. Combe C, Aparicio M. Phosphorus and protein restriction and parathyroid function in chronic renal failure. *Kidney Int* 1994; 46: 1381-1386

27. Lafage-Proust MH, Combe C, Barthe N, Aparicio M. Bone mass and dynamic parathyroid function according to bone histology in nondialyzed uremic patients after long-term protein and phosphorus restriction. *J Clin Endocrin Metab* 1999; 84(2): 512-519

28. Martinez I, Saracho R, Ocharan J et al. Role of diet in the management of osteodystrophy during progressive renal insufficiency. *Nefrologia* 2003; 23 [Suppl 2]: 57-63

Поступила в редакцию 09.11.2005 г.

© И.С.Шорманов, 2005
УДК 616.61:616.1-005

И.С.Шорманов

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ РАССТРОЙСТВЕ РЕНАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ

I.S.Shormanov

MORPHOLOGICAL BASES OF IMPAIRED KIDNEY FUNCTION IN DISORDERS OF RENAL HEMODYNAMICS

Кафедра урологии с курсом нефрологии и кафедра патологической анатомии Ярославской государственной медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось установление структурных основ нарушения функции почек в условиях затрудненного оттока венозной крови от этих органов. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Моделирование застойного полнокровия почек осуществляли путем создания стеноза легочного ствола у 22 щенков. Животных наблюдали в сроки от 6 месяцев до 2-х лет. Их почки подвергали гистологическому, стереометрическому и морфометрическому исследованию. В качестве контроля использовали материал от 10 собак соответствующего возраста. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что сужение легочного ствола, в связи с венозной гиперемией почек, с течением времени приводит к возникновению комплекса адаптационных и патологических изменений в их сосудистой системе. Первые выражаются в повышении тонуса артерий, перестройке части из них по замыкающему типу, вторые – в развитии склероза и гиалиноза ренальных сосудов. Последнее сопровождается расстройством гемоциркуляции в кровеносном бассейне почек, а вторично страдают гломерулы и несосудистые структуры данных органов. Почечные клубочки подвергаются склерозу, а ренальная паренхима, представленная системой канальцев, дистрофическим и атрофическим изменениям. На ее месте происходит разрастание стромы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Весь этот комплекс морфологических изменений является предпосылкой для нарушения функции почек, что и наблюдается в клинике у больных с тяжелыми формами стеноза легочного ствола.

Ключевые слова: почки, стеноз легочного ствола, морфологическая перестройка, нарушение функции.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to ascertain structural bases of dysfunction of the kidneys under conditions of hampered outflow of venous blood from these organs. **MATERIALS AND METHODS.** Modeling the congested plethora of the kidneys was fulfilled by creation of stenosis of the pulmonary trunk in 22 puppies. The animals were observed in the terms from 6 months through 2 years of age. Their kidneys were investigated histologically, stereometrically and morphologically. Material from 10 dogs of the corresponding age was used as controls. **RESULTS.** It was shown that constriction of the pulmonary trunk because of venous hyperemia of the kidneys with time leads to the appearance of a complex of adaptative and pathological alterations in their vascular system. The first ones manifest themselves as higher tone of the arteries, changes in some of them by a closing type, the second ones – in the development of sclerosis and hyalinosis of the renal vessels. The latter is followed by disturbed hemocirculation in the blood basin of the kidneys, and then glomeruli and non-vascular structures of the organs are impaired. Renal glomeruli are liable to sclerosis, while the renal parenchyma presented by a system of channels – to dystrophic and atrophic changes. On its place stroma grows. **CONCLUSION.** All this complex of morphological alterations is a precondition for disturbance of the kidney functions which is observed in the clinic of patients with severe forms of stenosis of the pulmonary trunk.

Key words: kidneys, stenosis of the pulmonary trunk, morphological alterations, impaired functions.

ВВЕДЕНИЕ

Оптимальный режим кровообращения в сосудистом бассейне почек является необходимым условием их нормальной деятельности [1,2,3]. Между тем, при ряде заболеваний, к которым относятся врожденные и приобретенные пороки сердца, хроническая легочная патология, тромбоз ренальных вен различной этиологии, возникает нарушение венозного оттока от этих органов [4,5], что не может не отразиться на их структуре и функции. Особенности изменения почек при расстройстве гемоциркуляции нашли отражение в ряде работ [3,6,7], однако большинство из них посвяще-

ны изучению только ренального артериального русла и выполнены без широкого использования количественных методов исследования.

Целью настоящей работы является установление морфологических основ нарушения функции почек в условиях затрудненного оттока крови от этих органов, обусловленного моделированием врожденного порока сердца в виде стеноза легочного ствола.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Сужение легочного ствола проводили у 22 щенков в возрасте от 1,5 до 6 месяцев по разработан-

Удельная площадь различных тканевых компонентов почек в контроле и при экспериментальном стенозе легочного ствола ($\bar{X} \pm m$)

Характер серии	ВН	АР	КЛ	КН	СТ
Контроль	4,0±0,2	3,2±0,1	6,0±0,1	70,3±0,3	16,5±0,2
Стеноз	9,2±0,1	2,7±0,1	5,7±0,1	59,2±0,2	23,2±0,2
р	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечания: ВН – вены; АР – артерии; КЛ – клубочки; КН – канальцы; СТ – строма.

ной методике [8]. Последнее приводило к повышению давления крови в правых отделах сердца и затруднению венозного оттока из ренального бассейна [5,8]. Животных наблюдали в сроки 6-12 (10), 12-18 (7) и 18-24 (5) месяцев, после чего умерщвляли кровопусканием под наркозом. Из различных отделов их почек вырезали кусочки, фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. В качестве контроля использовали материал от 10 собак соответствующего возраста. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином, по Ван-Гизон, Массону, Мак-Манусу и Харту; импрегнировали серебром по Гомори. Стереометрию почек проводили методом точечного счета [9,10]. При этом устанавливали удельную площадь вен, артерий, клубочков, канальцев и стромы, этого органа. Морфометрию различных звеньев ренальной сосудистой системы осуществляли с помощью винтового окуляр-микрометра. Артериальные ветви в зависимости от уровня ветвления делили на 5 групп: междольковые (МДЛА), дуговые (ДА) и междольковые (МДА) артерии, а также приносящие (ПАР) и выносящие (ВАР) артериолы гломерул. В них измеряли наружный (D) и внутренний (d) диаметр. Толщину стенки этих сосудов и площадь их поперечного сечения рассчитывали по формулам: $m=(D-d)/2$ и $S=\pi m(D-m)$ [9]. Одновременно фиксировали в процентах количество артерий различного уровня ветвления, имеющих в интиме косо и продольно ориентированные гладкомышечные клетки. Толщину стенки почечных вен определяли как частное от деления результатов двух измерений: в наиболее тонком и толстом участках. Наряду с этим измеряли диаметр клубочков в средней зоне коры почки и количество клеток на их поперечном срезе. Весь цифровой материал подвергали статистической обработке с определением достоверности полученных данных посредством критерия t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследования показали, что создание модели врожденного порока сердца в виде

стеноза легочного ствола с течением времени приводит к выраженным изменениям сосудистого русла почек. В частности, нарушение оттока крови от этих органов сопровождается расширением ренальных вен различного калибра с переполнением их кровью, коллагенизацией стенок и гиперплазией в них гладкомышечных клеток (рисунок, а). Артериальные ветви почек, наоборот, сокращаются, на что указывает уменьшение их просвета и утолщение стенок с гофрированием внутренней эластической мембраны и вытеснением клеток эндотелия на вершины ее складок (рисунок, б). В некоторых артериях выявляются склеротические изменения. Они касаются преимущественно их интимы, которая неравномерно утолщается, приводя к сужению сосудистого просвета (рисунок, в). В артериолах в ряде случаев обнаруживается гиалиноз стенки. Ренальные клубочки характеризуются мозаичностью: одни из них увеличены за счет полнокровия капиллярных петель, а другие – уменьшены и ишемизированы. В части гломерул констатируются признаки сморщивания, склероза и гиалиноза (рисунок, г). Морфологические изменения касаются не только кровеносной системы почек, но также канальцевого аппарата нефронов и стромы изучаемых органов. В эпителии канальцев выявляется зернистая и вакуольная дистрофия, а в просвете их обнаруживаются зернистые цилиндры. В ренальной строме отмечается гиперплазия ретикулиновых и огрубение коллагеновых волокон.

Результаты измерений и подсчетов позволили дать количественную оценку состоянию сосудистого русла, паренхимы и стромы почек в условиях затрудненного оттока венозной крови.

Согласно данным стереометрии отраженным в табл. 1, удельная площадь вен увеличивается в 2,3 раза, а артерий и клубочков снижается соответственно в 1,2 и в 1,1 раза. Площадь почечных канальцев сокращается в 1,2 раза, а аналогичный показатель, характеризующий состояние ренальной стромы, возрастает в 1,4 раза. Приведенные цифры свидетельствуют о том, что в условиях нарушения оттока крови от почек возникает гипер-

Площадь поперечного сечения средней оболочки почечных артерий (в $\mu\text{м}^2$) в контроле и при стенозе легочного ствола ($\bar{X} \pm m$)

Характер серии	Артерии			Артериолы	
	МДЛА	ДА	МДА	ПАР	ВАР
Контроль	25000±500	5700±600	2000±60,0	500±20,0	300±30,0
Стеноз	77300±4819	9040±575	2635±69,0	720±12,0	480±10,0
р	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Таблица 3

Количество артерий почечного бассейна, содержащих косопродольную мускулатуру интимы (в %), в контроле и при стенозе легочного ствола

Характер серии	Артерии			Артериолы	
	МДЛА	ДА	МДА	ПАР	ВАР
Контроль	0	2,3	2,5	0	0
Стеноз	0	4,5	34,0	5,5	0

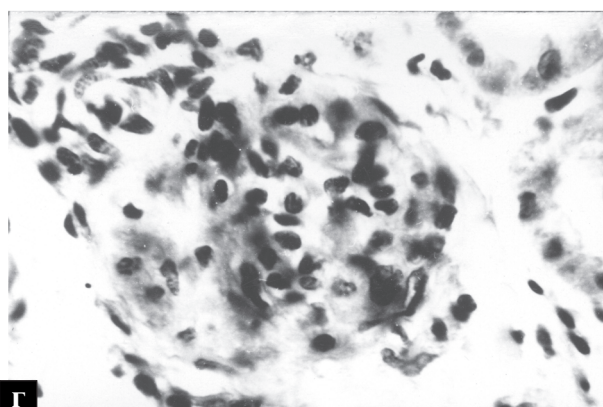
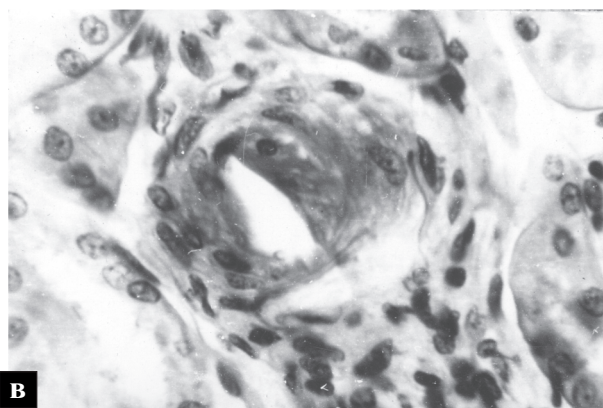
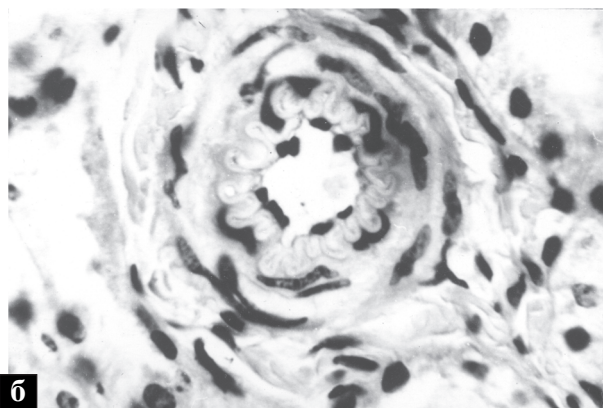
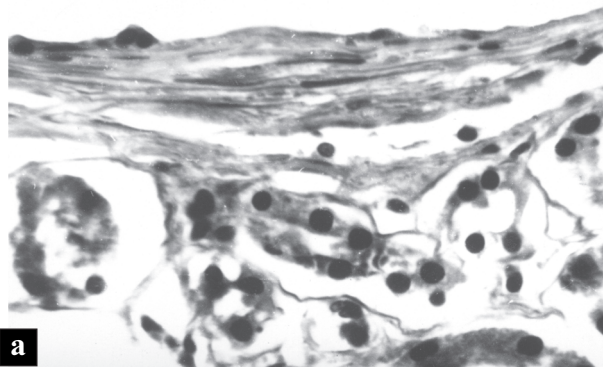


Рисунок. Состояние различных тканевых структур почек при экспериментальном стенозе легочного ствола. а – гиперплазия гладкомышечных клеток в стенке вены коркового слоя почек; б – утолщение стенки междольковой артерии почки с гофрированием ее внутренней эластической мембраны; в – склероз и утолщение интимы междольковой артерии почки с сужением ее просвета; г – сморщивание и склероз почечного клубочка. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 400$.

мия венозного и ишемия артериального отдела сосудистого бассейна этих органов. Гломерулярный аппарат подвергается редукции, хотя и весьма незначительной. Вместе с тем развиваются атрофические изменения паренхимы почек и разрастание ее стромы.

Морфометрия различных отделов сосудистого русла почек при моделируемом расстройстве кровообращения выявила утолщение стенки ренальных вен с $3 \pm 0,5$ мкм до $5 \pm 0,5$ мкм ($p < 0,01$). В направлении увеличения меняется и площадь поперечного сечения стенок артериальных ветвей почек (табл. 2). Так, в МДЛА она возрастает в 3,1 раза, в ДА и ВАР – в 1,6 раза, а в МДА и ПАР соответственно в 1,3 и 1,4 раза. Это свидетельствует о том, что в основе утолщения стенок данных сосудов лежит не только их гипертонус с изменением соотношения между длиной и толщиной гладкомышечных клеток в пользу последней, а прежде всего гипертрофически-гиперпластические изменения циркулярной мускулатуры средней оболочки.

В условиях нарушенного оттока крови из почечного бассейна меняется развитие не только циркулярной, но и косопродольной мускулатуры почечных артерий. Она представлена мышечными пучками расположенными в интиме этих сосудов и ориентированными вдоль их оси. Подобная мускулатура встречается и в почечных артериях контрольных животных, однако в экспериментальном материале распределение ее в ренальном артериальном русле и частота выявления существенно меняются. Из табл. 3 видно, что в контроле среди МДЛА, ПАР и ВАР нет сосудов с такими мышцами; на уровне ДА они составляют 2,3%, а на уровне МДА – 2,5%. В то же время у собак опытной серии число ДА, обладающих ими, возрастает почти в 2 раза, а количество МДА – в 13,6 раз; кроме того, косопродольные мышцы появляются в части ПАР.

Изменяются при экспериментальном стенозе легочного ствола и параметры почечных клубочков. В частности, диаметр этих структур уменьшается с $103 \pm 0,6$ мкм до $94 \pm 0,4$ мкм ($p < 0,001$), а количество клеток на их территории снижается с $131 \pm 0,9$ до $122 \pm 0,7$ ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что после стенозирования легочного ствола, в связи с нарушением оттока крови от почек, развивается комплекс структурных изменений всех тканевых компонентов этих органов. Данный процесс начинается с их сосудистой системы и проявляется в том, что емкость ренального венозного русла резко возрастает. Повышение гемодинамической нагрузки на почечные венозные коллекторы сопровождается мышечной гипертрофией их стенок. Затруднение оттока крови от почек создает угрозу замедления движения ее по сосудам микроциркуляторного русла с последующим расстройством клубочковой фильтрации и возможной органной дисфункцией. В порядке компенсации нарушенной гемодинамики происходит рефлекторное сокращение стенок почечных артерий и емкость данного отдела ренального кровеносного русла существенно снижается. Значение упомянутого рефлекса, который некоторые авторы называют вено-артериальной реакцией [11,12], заключается в том, что при повышении тонуса артерий сопротивление их возрастает [13,14,15]. При этом понижается давление крови, поступающей в систему микроциркуляции, в том числе и в гломерулы почек, что обеспечивает адекватный режим питания их паренхимы и стромы, а также кровенаполнение клубочков. В условиях гипертонуса, как показали наши исследования, развивается гипертрофия циркулярной мускулатуры меди ренальных артерий различного уровня ветвления с увеличением площади их поперечного сечения. В конечном итоге степень развития этой мускулатуры приходит в соответствие с функциональной нагрузкой на стенку данных сосудов. Одновременно включается еще один механизм компенсации направленный на коррекцию нарушенного кровотока, суть которого заключается в увеличении в артериальном русле почек численности сосудов, имеющих во внутренней оболочке пучки косо и продольно ориентированных гладкомышечных клеток. Согласно данным литературы [1,16], они попадают сюда, мигрируя из меди через «окна» в эластической мембране. Этот процесс является результатом реакции артерий на гипертонус [11,17]. Биологический смысл его заключается в том, что сосуды, имеющие косопродольную мускулатуру во внутренней оболочке, обладают способностью за счет гофрирования стенки и образования интимальных выбуханий резко сокращать свой просвет, вплоть до полного закрытия, что дало основание назвать их замыкающими, а сам эффект обтурации обозначить, как подушечное зажатие [11,12].

В условиях нарушенной гемодинамики подобные артерии обеспечивают переключение потоков крови внутри ренального бассейна, поддерживая необходимое для функционирования почек кровенаполнение части клубочков, другая их часть становится малокровной, в той или иной мере спадается и подвергается склерозу. Все описанные изменения, как указывалось выше, являются выражением приспособления почек к нарушенной гемоциркуляции, инициированной стенозированием легочного ствола. Они носят адаптационный характер и направлены на поддержание гомеостаза почечного кровообращения. С течением времени начинают проявлять себя признаки срыва компенсации и в ренальных сосудах появляются и нарастают патологические изменения. Они выражаются в разрастании коллагеновых волокон в стенках переполненных кровью вен почек, соединительнотканном утолщении интимы их артерий, а также гиалинозе артериол. Все это является выражением комплекса изнашивания ренальных сосудов. Они теряют способность к эффективному сокращению и поддержанию на адекватном уровне гемодинамического режима в кровеносном бассейне почек, что приводит к возникновению и постепенному усилению атрофических и склеротических изменений гломерулярного аппарата этих органов. Последнее проявляется уменьшением размеров клубочков почек и снижением количества клеток на их территории. Признаки патологии появляются и в других ренальных тканевых структурах. В частности, в канальцевом эпителии возникают дистрофические изменения, а с течением времени развивается атрофия канальцевой системы нефронов. Одновременно с этим идет процесс разрастания и склероза стромы. Следует отметить, что описанные выше патологические изменения различных тканевых компонентов почек напрямую связаны с продолжительностью эксперимента и степенью расстройств ренальной гемодинамики. Закономерным следствием их прогрессирования является нарушение функции почек, что выявляется и в клинике у больных стенозом легочного ствола с высоким перепадом давления на уровне пре- и постстенотической части этого сосуда [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расстройство ренальной гемодинамики, связанное с сужением легочного ствола, приводит к развитию морфологической перестройки различных тканевых компонентов почек. Первый «удар» принимает на себя сосудистая система этих органов, в которой сначала возникает ряд адаптационных, а затем и патологических изменений. Адаптацион-

ные изменения выражаются в гиперплазии мускулатуры вен, повышении тонуса и гипертрофии стенок артерий с перестройкой части из них по замыкающему типу, патологические – в развитии склероза и гиалиноза ренальных сосудов. Последнее сопровождается нарушением кровообращения в почках с появлением признаков патологии других тканевых структур этих органов. Развивается склероз ренальных гломерул, дистрофия эпителия и атрофия канальцевой системы нефронов, разрастание на их месте стромы. Все это является предпосылкой для нарушения функции почек, что имеет место и в клинике у больных стенозом легочного ствола, сопровождаемым выраженными гемодинамическими нарушениями.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Новиков ЮВ, Яльцев АВ. Регуляторные структуры артерий головного мозга и почек при экспериментальной гипер- и гипотензии. *Бюлл экспер биол мед* 2002; 133 (2): 219-221
- Перов ЮЛ. Морфологическое изучение почки в норме и патологии: возможности и ограничения. *Арх пат* 1984; (7): 78-84
- Соколов ВВ, Каплунова ОА, Хананашвили ЯА и др. Возрастные особенности внутриорганный ангиоархитектоники большого мозга, сердца, почек и селезенки у крыс в норме и при артериальной гипертензии. *Арх анат* 1990; 98 (4): 44-57
- Hibbert J, Hhowlett DC, Greenwood KL et al. The ultrasound appearances of neonatal renal vein thrombosis. *Br J Radiol* 1997; 70 (839): 1191-1194
- Taylor KJW, Burns PN, Wells PNT. *Clinical applications of doppler ultrasound*. Raven Press, New York, 1995; 150-198
- Каплунова ОА. Морфологические аспекты возрастной адаптации артериальных сосудов почек человека при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. *Арх анат* 1988; 95 (8): 36-44
- Bonrgoingnik I, Gavellas G, Marttinez E, Pardo H. Glomerular function and morphology after renal mass reduction in dogs. *J Lab And ain Med* 1987; 109(4): 380-388
- Шорманов СВ, Шорманов ИС, Куликов СВ. Проблема моделирования и создание дозированного стеноза легочного ствола в эксперименте. В: *Актуальные вопросы хирургии и клинической анатомии*. Пермская медицинская академия, Пермь, 2005; 179-181
- Автандилов ГГ. *Медицинская морфометрия*. Медицина, М., 1990
- Гуцол АА, Кондратьев БЮ. *Практическая морфометрия органов и тканей*. Томский университет, Томск, 1988
- Есипова ИК. Морфологические проявления сосудистой компенсации нарушенного кровообращения. В: *Труды 1-го съезда Российского общества патологоанатомов*. ММА им. И.М.Сеченова М., 1996; 69-70
- Струков АИ, Есипова ИК. Нарушения кровообращения. В: Струков АИ, Серов ВВ, Саркисов ДС, ред. *Общая патология человека*. Медицина, М., 1990; 238-394
- Постнов ЮВ. К патогенезу первичной гипертензии: ресетинг на клеточном, органном и системном уровнях. *Кардиология* 1995; 35 (10): 4-13
- Heagerty AM, Alkjaer C, Bund SJ. Small artery structure in hypertension: dual process of remodeling and growth. *Hypertension* 1993; 21: 391-397
- Imig JD, Anderson GL. Small artery resistance increases during the development of renal hypertension. *Hypertension* 1991; 17: 317-322
- Clowes AW, Clowes MM, Eingerle J, Reidy MA. Vintiens of proliferation after arterial injury. V. Role of acute distension in the inometion of smooth muscle proliferation. *Lab Invest* 1989; 60: 360
- Яльцев АВ, Шорманов СВ. Структурная перестройка артерий головного мозга и почек при коарктации аорты в эксперименте. *Морфология* 2000; 117 (1): 29-33
- Шорманов ИС. Функция почек больных стенозом легочного ствола. В: *Новые технологии в медицине (морфологические, экспериментальные, клинические и социальные аспекты)*. Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, 2005; 107-108

Поступила в редакцию 09.11.2005 г.

© А.Ю.Жариков, В.М.Брюханов, Я.Ф.Зверев, В.В.Лампатов, 2006
УДК 615.254.001.5

А.Ю.Жариков, В.М.Брюханов, Я.Ф.Зверев, В.В.Лампатов

ИЗМЕНЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФУРОСЕМИДА НА ФОНЕ ХЛОРАМФЕНИКОЛА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

A.Yu.Zharikov, V.M.Bryukhanov, Ya.F.Zverev, V.V.Lampatov

CHANGES IN PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF FUROSEMIDE AGAINST THE BACKGROUND OF CHLORAMPHENICOL IN EXPERIMENT

Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г.Барнаул, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Установить возможное изменение почечных эффектов длительно применяемого фуросемида на фоне постоянного предварительного введения хлорамфеникола. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В экспериментах на крысах концентрация фуросемида в моче, собранной за 6 и 18 часов после введения, определялась с помощью ВЭЖХ, натрий и калий – методом пламенной фотометрии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** 7-дневное внутрибрюшинное введение фуросемида (20 мг/кг/сутки) на фоне хлорамфеникола (50 мг/кг/сутки внутрь) сопровождалось усилением мочегонного действия диуретика и менее резким ослаблением его натрийуретического эффекта по сравнению с экспериментами без введения хлорамфеникола. Полученные эффекты обусловлены увеличением почечной экскреции диуретика. В ходе экспериментов выяснилось, что длительное введение диуретика не сопровождалось существенными изменениями его экскреции за первые 6 часов суточного цикла. Выделение препарата в последующие 18 часов поступательно увеличивалось на протяжении всего периода наблюдения. Эти изменения суточной динамики обусловили увеличение экскреции фуросемида с мочой в 1,5 раза, что и обеспечило усиление его диуретического эффекта. При этом более 85% суточного выделения натрия осуществлялось в первые 6 часов после введения фуросемида и сопровождалось сопоставимой величиной экскреции последнего. Выделение воды и калия на протяжении суток распределялось более равномерно. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В условиях длительного непрерывного введения фуросемида на фоне постоянного применения хлорамфеникола происходит увеличение суточной экскреции фуросемида с мочой в 1,5 раза, что обеспечивает существенное усиление его диуретического эффекта.

Ключевые слова: фуросемид, хлорамфеникол, совместное длительное применение, функция почек.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to establish possible changes of renal effects of a continuous injection of furosemide against the background of permanently preliminarily administered chloramphenicol. **MATERIALS AND METHODS.** Experiments were performed in rats. The concentration of furosemide collected for 6 and 18 hours after injection was determined using HPLC, sodium and potassium – using the method of flame photometry. **RESULTS.** A 7 days intraperitoneal injection of furosemide (20) against the background of chloramphenicol (50 mg/kg/day per os) was followed by an increased diuretic effect and less strong weakening of its sodium-uretic effect as compared with experiments without chloramphenicol. The effects obtained were due to an increased renal excretion of the diuretic. The experiments have shown that a continuous injection of the diuretic was not followed by substantial changes of its excretion for the first 6 hours of the day cycle. Excretion of the drug during the following 18 hours was gradually increasing for the whole period of observation. These changes of the diurnal dynamics were responsible for the 1.5 times increased excretion of furosemide with urine which in particular resulted in an increase of its diuretic effect. And more than 85% of the diurnal excretion of sodium took place within the first 6 hours after injection of furosemide and was accompanied by a comparable value of its excretion. Excretion of water and potassium during the day was more even. **CONCLUSION.** Under conditions of a continuous long-term administration of furosemide against the background of a permanent using of chloramphenicol there occurred 1.5 times greater diurnal excretion of furosemide with urine which gave its substantially increased diuretic effect.

Key words: furosemide, chloramphenicol, continuous combined administration, kidney function.

ВВЕДЕНИЕ

Ранее нами было показано, что в условиях повторного введения фуросемида крысам на протяжении 7 дней происходит ослабление диуретического, натрийуретического и калийуретического эффектов препарата, что обусловлено снижением его суточной экскреции с мочой. Оказалось, что при этом происходит постепенное снижение его экскреции с мочой за первые 6 часов после введения и последовательный рост этого показателя в последующие 18 ча-

сов. Общее же снижение суточного выделения фуросемида определялось более существенным вкладом 6-часовой экскреции по сравнению с 18-часовой. Известно, что фуросемид подвергается метаболическим превращениям под действием микросомальных ферментов печени. Уменьшение 6-часовой и суточной экскреции диуретика, по всей видимости, могло быть связано с индукцией метаболизма в гепатоцитах [1, 2]. Зафиксированное в последующие 18 часов увеличение экскреции препарата вполне

могло быть обусловлено субстратной стимуляцией канальцевой секреции фуросемида. Это может происходить в результате увеличения числа белков-переносчиков, транспортирующих секреторируемое вещество в просвет канальцев [3]. Не исключено, что оба указанных процесса играют роль в фармакокинетике фуросемида, что, в конечном итоге, определяет изменения его фармакологической активности. С одной стороны, стимуляция микросомальных ферментов печени приводит к уменьшению числа активных молекул препарата, попадающих в просвет почечных канальцев, а с другой – субстратная стимуляция канальцевой секреции сопровождается увеличением концентрации диуретика в канальцах почек. Возможно, от соотношения этих двух процессов и зависит выраженность диуретического эффекта фуросемида в условиях длительного применения. Учитывая это, было интересно выяснить, возможно ли изменение почечных эффектов фуросемида и его концентрации в моче на фоне предварительного введения хлорамфеникола (левомицетина), известного ингибитора синтеза белка и системы микросомального окисления в печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на белых беспородных крысах обоего пола массой 300–350 г, находившихся в индивидуальных клетках для сбора мочи в условиях свободного доступа к воде и пище. Хлорамфеникол вводился в дозе 50 мг/кг внутрь в 9 часов утра. В 12 часов дня животным вводился фуросемид в дозе 20 мг/кг внутривентриально. Сбор мочи производился через 6 часов после введения диуретика и через последующие 18 часов. Концентрация фуросемида в моче определялась методом ВЭЖХ. В качестве элюентов использовались 80%-ный раствор ацетонитрила при градиенте – от 0 до 100% и фосфатный буфер (РН=7). Детектирование проводилось при трех длинах волн – 210 нм, 280 нм, 320 нм. Для расчетов применялся калибровочный график, который строили, используя стандартный раствор фуросемида в концентрации 0,2 мг/мл. Натрий и калий в моче определялись методом пламенной фотометрии.

Полученные результаты обрабатывали статистическим методом вариационных рядов с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика изменений экскреции фуросемида представлена на рис. 1. Оказалось, что за первые 6 часов после введения препарата из организма выделяется в среднем около 35% от введенной су-

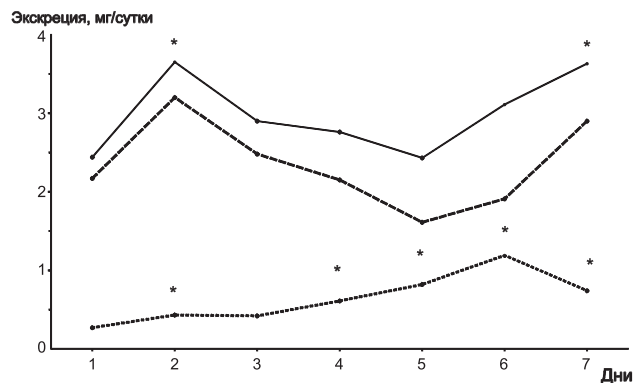


Рис. 1. Экскреция фуросемида в ходе 7-дневного внутрибрюшинного введения крысам в дозе 20 мг/кг/сутки на фоне хлорамфеникола. На горизонтальной оси – дни наблюдения, на вертикальной оси – экскреция фуросемида. Сплошная линия – экскреция за сутки, пунктирная линия – экскреция за первые 6 часов, точечная линия – экскреция за последующие 18 часов. Звездочками отмечены достоверные изменения по отношению к показателям первого введения.

точной дозы фуросемида. Как видно из рисунка, после второй инъекции за эти же 6 часов выделялось несколько больше фуросемида в сравнении с первым введением: $3,22 \pm 0,38$ мг и $2,17 \pm 0,34$ мг соответственно ($p > 0,05$). Затем в течение трех дней наблюдалось определенное последовательное снижение экскреции диуретика, достигавшее максимума после пятого введения. Начиная с 6-го дня, вновь отмечалось увеличение выделения фуросемида, достигавшее максимального значения ($2,89 \pm 0,16$ мг) после последнего седьмого введения. Подчеркнем, что все отмеченные колебания проявлялись лишь в виде тенденции и были статистически недостоверными.

Динамика выделения фуросемида в последующие 18 часов суточного цикла носила иной характер. Как видно из того же рис. 1, начиная со второго введения диуретика, когда величина его экскреции составила $0,43 \pm 0,05$ мг (6% от суточной дозы), наблюдался последовательный рост выделения препарата, достигавший максимума на 6-й день, когда его экскреция составила $1,19 \pm 0,25$ мг, что в 2,8 раза превосходило показатель первого введения ($p < 0,01$). И лишь после седьмого введения вновь отмечено некоторое снижение выделения фуросемида до $0,74 \pm 0,08$ мг, что, впрочем, по-прежнему было значительно выше контрольных значений ($p < 0,01$).

В результате суммарное суточное выделение фуросемида на протяжении 7 дней непрерывного введения поступательно увеличивалось и превосходило исходный уровень к окончанию эксперимента примерно в 1,5 раза ($3,63 \pm 0,14$ мг и $2,44 \pm 0,28$ мг соответственно; $p = 0,001$).

Кроме этого, в условиях длительного введения фуросемида были зафиксированы изменения ди-

Суточная динамика экскреторной функции почек ($\bar{X} \pm m$)

Дни наблюдения	D_6/D_{24}	Na_6/Na_{24}	K_6/K_{24}	Φ_6/Φ_{24}
1	0,69±0,04	0,93±0,02	0,54±0,04	0,81±0,08
2	0,58±0,02	0,89±0,01	0,51±0,01	0,88±0,01
3	0,47±0,04	0,88±0,02	0,50±0,04	0,85±0,02
4	0,36±0,02	0,71±0,05	0,37±0,03	0,73±0,05
5	0,28±0,03	0,61±0,06	0,33±0,04	0,61±0,06
6	0,30±0,02	0,55±0,1	0,35±0,04	0,53±0,1
7	0,34±0,02	0,80±0,02	0,46±0,04	0,79±0,02

Примечание: Приведенные в таблице коэффициенты отражают отношение экскреции за первые 6 часов к суточной экскреции. Д – диурез; Na – натрий; K – калий; Ф – фуросемид.

намики его суточной экскреции. Для объективной оценки экскреторной функции почек были введены коэффициенты, отражающие отношение выделения мочи, электролитов и фуросемида за первые 6 часов к их суточной экскреции. Из таблицы видно, что в первые три дня подавляющее количество фуросемида (более 80% от величины суточной экскреции) выделялось за первые 6 часов, а начиная с 4-го введения происходило последовательное уменьшение этого показателя. На 6-й день экскреция препарата распределялась более равномерно в течение суток, и лишь после последнего введения соотношение вновь несколько смещалось в сторону шестичасового промежутка времени.

Таким образом, в экспериментах на крысах зафиксированы две разнонаправленные тенденции в экскреции фуросемида в условиях многократного его введения на фоне хлорамфеникола. С одной стороны, в первые 6 часов после инъекций диуретика наблюдалось первоначальное увеличение его выделения с последующим снижением вплоть до пятого дня и вновь повышение экскреции, начиная с шестого введения. С другой стороны, начиная со второго дня, и вплоть до конца эксперимента регистрировалось последовательное увеличение выде-

ления диуретика в последующие 18 часов суточного цикла. Общее суточное выделение фуросемида при этом увеличивалось к окончанию введений примерно в 1,5 раза.

На рис. 2 представлены результаты длительного влияния фуросемида на экскреторную функцию почек у крыс на фоне постоянного предварительного введения хлорамфеникола. Из рисунка видно, что после первого применения фуросемида развивался мощный диуретический эффект, сопровождавшийся увеличением мочеотделения с $6,6 \pm 0,5$ мл в контроле до $18,9 \pm 1,4$ мл ($p < 0,001$). Вторая инъекция вызывала снижение диуретического эффекта до $13,4 \pm 1,1$ мл, однако этот показатель все еще существенно превосходил контрольный уровень ($p < 0,001$). Начиная с третьего дня, диурез последовательно увеличивался, достигая максимума на шестой день, когда уровень мочеотделения в 4,3 раза превосходил исходный, достигая $28,7 \pm 2,8$ мл. Наряду с этим, в условиях длительного введения диуретика зафиксированы изменения суточной динамики мочегонного эффекта. Из таблицы видно, что после первого введения больший объем выделившейся мочи (около 69%) приходился на первые шесть часов после инъекции. Однако, начиная со второго дня, наблюдалось последовательное смещение суточного мочеотделения в сторону 18-часового периода.

Иная картина характеризовала длительное влияние фуросемида на почечную экскрецию Na^+ . Возвращаясь к рис. 2, отметим, что после мощного натрийуретического эффекта, характеризующего первое введение препарата, уже второе введение вызывало снижение этого показателя в 1,5 раза. Затем происходило дальнейшее последовательное снижение экскреции натрия, стабилизировавшееся к 6-7 дням. В целом, за семь дней введения почечная экскреция Na^+ снизилась более чем в 4 раза: с 4030 ± 429 мкМ после первого введения до $980 \pm 58,5$ мкМ после 7-го ($p < 0,001$). И все же натрийурез значительно превышал контрольный уровень ($80,7 \pm 6,1$ мкМ). Кроме того, были зафиксированы изменения в динамике суточной экскреции Na^+ . Из таблицы видно, что на протяжении первых трех дней большая часть его суточного выделения (более 88%), приходилась на первые шесть часов после введения фуросемида, в то время как на последующие 18 часов приходилось лишь 7-12%. Затем, начиная с четвертого введения наблюдалось последовательное снижение 6-часового выделения натрия по отношению к его суточной экскреции вплоть до шестого дня, когда натрийурез распределялся равномерно между шестью часами и восемнадцатью часами после введения препарата. И лишь после седьмой инъекции вновь

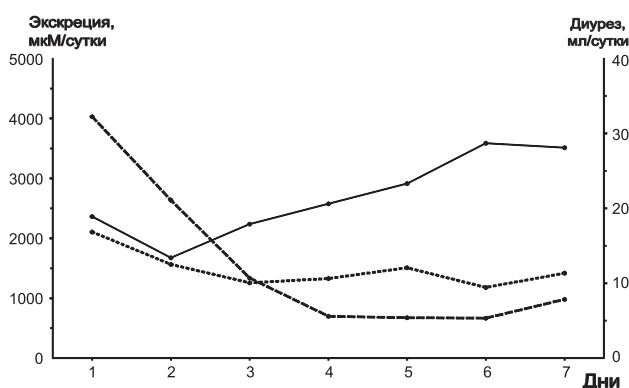


Рис. 2. Влияние 7-дневного введения фуросемида на фоне хлорамфеникола на суточную экскрецию воды и электролитов у крыс. На горизонтальной оси – дни наблюдения, на левой вертикальной оси – экскреция электролитов, на правой вертикальной оси – диурез. Сплошная линия – диурез, пунктирная линия – экскреция натрия, точечная линия – экскреция калия.

несколько увеличился вклад 6-часовой экскреции в общее суточное выделение натрия.

Анализируя влияние длительного введения фуросемида на выделение с мочой калия, следует отметить, что уже первое введение препарата вызывало существенное увеличение экскреции этого иона с 938 ± 68 мкМ в контроле до 2105 ± 182 мкМ ($p < 0,001$). Второе введение сопровождалось существенным снижением выделения K^+ до 1564 ± 84 мкМ ($p < 0,001$ – к контролю и $p < 0,02$ – к первому введению), после чего показатели калийуреза на протяжении всего эксперимента оставались на одном уровне, который, впрочем, был значительно выше, чем в контроле. При этом были зафиксированы различия в суточной динамике экскреции калия. В первые три дня выделение этого электролита распределялось равномерно в течение суток, после чего вклад 18 часов в общую суточную экскрецию последовательно увеличивался, и лишь после седьмого введения доля 6-часового калийуреза вновь несколько возросла.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате многократного внутривенного введения фуросемида крысам на фоне постоянного предварительного введения хлорамфеникола получены результаты, существенно отличающиеся от наших предыдущих экспериментов, в которых животные получали только фуросемид. Эти различия касаются главным образом изменений выраженности диуретического и натрийуретического эффектов препарата. Оказалось, что 7-дневное введение фуросемида сопровождается увеличением его диуретического действия примерно в 1,5 раза, в то время как в опытах без хлорамфеникола наблюдалось уменьшение этого эффекта в 1,7 раза. Наряду с этим зафиксировано менее выраженное падение натрийуреза: в 4 раза в опытах с введением левомицетина против 10-кратного уменьшения в опытах, где он не вводился. Полученные различия являются косвенным подтверждением увеличения количества активного фуросемида, попадающего в просвет канальцев, в сравнении с таковым в опытах, где крысы получали только фуросемид. И лишь динамика экскреции калия в обоих экспериментах носила сходный характер, который заключался в снижении выделения этого иона в 1,5 – 2 раза. Примечательно, что экскреция самого фуросемида за этот период времени увеличилась в 1,5 раза, что кардинально отличается от динамики экскреции препарата в опытах без хлорамфеникола, когда наблюдалось уменьшение выделения диуретика в 1,4 раза.

Следует отметить, что динамика экскреции

фуросемида характеризуется следующими тенденциями: во-первых, наблюдается увеличение 6-часовой экскреции фуросемида после второго введения, затем ее последовательное уменьшение вплоть до пятого дня, и повторное увеличение этого показателя, начиная с 6-го введения. Наряду с этим, зафиксирован последовательный рост выделения диуретика в последующие 18 часов, начавшийся уже со второго введения препарата и достигавший максимума к 6-му дню, когда он превосходил уровень первого дня более чем в 4 раза. Эти данные существенно отличаются от результатов предыдущего эксперимента без введения хлорамфеникола, когда выделение фуросемида за первые 6 часов последовательно уменьшалось в течение семи дней, а увеличение выделения препарата за последующие 18 часов начиналось лишь с 4-го дня введения и было менее выраженным.

Распределение диуретического эффекта, экскреции электролитов и фуросемида на протяжении суточного цикла в обоих наших экспериментах носило схожий характер. Как и в предыдущем опыте, была выявлена прямая зависимость между экскрецией фуросемида с мочой и выделением из организма ионов Na^+ . В среднем около 90% натрия и 85% фуросемида от их общей суточной экскреции приходилось на первые шесть часов после введения препарата. Начиная с четвертого введения, этот показатель последовательно снижался с нарастанием величины выделения натрия и фуросемида в последующие 18 часов и только после седьмого введения вклад первых 6 часов в общую суточную экскрецию заметно увеличивался. В то же время суточная динамика диуретического и калийуретического эффектов существенно отличалась от описанной выше. Так, за первые 6 часов после введения фуросемида выделялось от 50% до 70% от суточного диуреза и от 50% до 55% от суточной экскреции калия. Эта тенденция сохранялась на протяжении первых трех дней, затем вклад 6-часовой экскреции уменьшался до 28-37% и лишь после седьмого введения выделение калия с мочой за первые 6 часов по отношению к общей суточной экскреции вновь увеличилось до 46%, при этом 6-часовая экскреция воды осталась неизменной.

Таким образом, исходя из анализа полученных результатов, можно предположить, что на фоне хлорамфеникола экскреция фуросемида за первые шесть часов после введения диуретика, в отличие от опытов без антибиотика, не снижается, что, по-видимому, обусловлено ослаблением его метаболизма в гепатоцитах, вызванное ингибированием здесь цитохрома P_{450} . Это приводит к сохранению числа активных молекул фуросемида, попадающих

в просвет канальцев. И как следствие этого, не происходило последовательного снижения диуретического эффекта, характерного для длительного применения одного фуросемида, равно как и столь резкого падения натрийуреза в течение семи дней введения по сравнению с экспериментами без хлорамфеникола. В то же время, 18-часовая экскреция фуросемида постоянно нарастала на протяжении эксперимента с параллельным ростом выделения жидкости из организма. Это на фоне отсутствия изменений со стороны 6-часовой экскреции и обеспечило увеличение суточной экскреции фуросемида, а также суточного мочеотделения. Кроме того, последовательное увеличение 18-часовой экскреции фуросемида указывает на то, что в ходе эксперимента не удалось зафиксировать подавления субстратной стимуляции канальцевой секреции диуретика, что, по-видимому, связано с преимущественным угнетающим влиянием хлорамфеникола на метаболизм фуросемида в печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повторное 7-дневное внутрибрюшинное введение фуросемида на фоне постоянного предварительного введения хлорамфеникола сопровождается усилением мочегонного эффекта диуретика. Одновременно с этим происходит менее резкое ослабление его натрийуретического эффекта по сравнению с экспериментом без введения хлорамфеникола.

Полученные эффекты обусловлены увеличением почечной экскреции диуретика.

В данных экспериментальных условиях длительное введение диуретика не сопровождается существенными изменениями его экскреции за первые 6 часов суточного цикла. Выделение препарата в последующие 18 часов последовательно увеличивается на протяжении всего периода наблюдения. Эти изменения суточной динамики обуславливают увеличение экскреции фуросемида с мочой в 1,5 раза, что и обеспечивает усиление его диуретического эффекта.

Динамика суточной экскреции воды, электролитов и фуросемида существенно не отличается от таковой в эксперименте без введения хлорамфеникола. Более 85% суточного выделения натрия осуществляется в первые 6 часов после введения фуросемида и сопровождается сопоставимой величиной экскреции последнего. Выделение воды и калия на протяжении суток распределяется более равномерно.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Prandota J, Pruitt AW. Pharmacokinetic, biliary excretion, and metabolic studies of ^{14}C -furosemide in the rat. *Xenobiotica* 1991; 21 (6): 725-736
2. Sekikawa H, Yagi N, Oda K et al. Biliary excretion of furosemide glucuronide in rabbits. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 18 (3): 447-453
3. Berkhin EB, Humphreys MY. Regulation of renal tubular secretion of organic compounds. *Kidney Int* 2001; 59: 17

Поступила в редакцию 18.09.2005 г.

© А.И.Гоженко, А.Н.Слученко, 2006
УДК 618.2:577.28:661.849.31-12]:611.61.001.5

А.И. Гоженко, А.Н. Слученко

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ВОДНОЙ И СОЛЕВОЙ НАГРУЗОК ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ У КРЫС НА ФОНЕ СУЛЕМОВОЙ НЕФРОПАТИИ

A.I.Gozhenko, A.N.Sluchenko

FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS UNDER CONDITIONS OF WATER AND SALT LOADS IN PREGNANT RATS AGAINST THE BACKGROUND OF SUBLIMATE NEPHROPATHY

Кафедра общей и клинической патофизиологии, кафедра анатомии человека Одесского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ было изучение гомеостатических реакций почек на водную и солевую нагрузки здоровых и беременных с токсической нефропатией крыс. **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДЫ.** У крыс после введения сулемы в дозе 0,4 мг/100 г массы тела изучали функциональное состояние почек на 20-й день у небеременных и 17-20-й дни беременности в условиях индуцированного водного (5% от массы тела) и солевого (3% раствор хлорида натрия в том же объеме) диурезов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показано, что при физиологической беременности у крыс адаптация почек к солевой нагрузке заключается в значительном увеличении скорости клубочковой фильтрации с участием системы оксида азота, судя по увеличению экскреции в 3 раза эндогенных нитритов и нитратов. У крыс при сулемовой нефропатии не происходит увеличение фильтрации и уменьшается экскреция нитритов. Аналогичные и еще большие изменения выявлены у беременных крыс. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Сделан вывод, что при сулемовой нефропатии нарушается реакция почек у небеременных и особенно беременных крыс.

Ключевые слова: беременность, сулемовая нефропатия, оксид азота.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study homeostatic reactions of the kidneys to water and salt loads of healthy and pregnant rats with toxic nephropathy. **MATERIAL AND METHODS.** The functional state of the kidneys was studied in not pregnant rats on the 20th day after injection of sublimate in dose 0.4 mg/100g of body mass and in pregnant rats on the 17-20th days under conditions of induced water (5% of body mass) and saline solution (3% solution of sodium chloride in the same volume). **RESULTS.** It was shown that in rats with physiological pregnancy the adaptation of the kidneys to salt load consisted in an increased rate of glomerular filtration with an involvement of nitrous oxide system judging by a 3 times greater excretion of endogenous nitrites and nitrates. In rats with sublimate nephropathy the filtration was not increased and excretion of nitrites decreased. The similar and even greater changes were detected in pregnant rats. **CONCLUSION.** It is concluded that reaction of the kidneys in non-pregnant and especially in pregnant rats with sublimate nephropathy is disturbed.

Key words: pregnancy, sublimate nephropathy, nitric oxide.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что при физиологической беременности происходят значительные изменения функционального состояния почек [1]. Ранее нами показано, что перестройка функции почек носит адаптационный характер и направлена на ретенцию натрия и воды, что является основой для увеличения объема внеклеточной жидкости и крови [2]. Одновременно при этом сохраняется высокий уровень клубочковой фильтрации, который необходим для эффективного удаления из организма конечных продуктов обмена веществ. Развитие преэклампсии, одного из наиболее тяжелых осложнений, сопровождается нефропатией, причем, нарушения почек являются основным патогенетическим

механизмом этого наиболее грозного осложнения беременности [3]. В литературе обсуждается вопрос о значении исходного состояния почек в развитии нефропатии беременных. Однако в клинике не всегда возможно определить состояние почек до беременности, так как многие из нефропатий в начальный период заболевания, как правило, не диагностируются, особенно это относится к токсическим нефропатиям. В связи с этим имеется необходимость изучения функционального состояния почек в эксперименте на животных, у которых беременность развивается на фоне токсической нефропатии. Изучение гомеостатических реакций почек на водную и солевую нагрузки здоровых и беременных с токсической нефропа-

Таблица 1

Функциональное состояние почек у здоровых небеременных и беременных крыс при водной и солевой нагрузках, ($\bar{X} \pm m$)

	Водная нагрузка		Солевая нагрузка	
	небеременные n=10	беременные n=10	небеременные n=10	беременные n=10
Диурез, мл	1,81±0,09	1,92±0,08	2,29±0,04**	2,11±0,03
Концентрация белка в моче, мг/л	26±2	22±2	32±2**	43±3**
Экскреция белка, мг/ч	0,037±0,002	0,037±0,005	0,074±0,003**	0,089±0,005**
Концентрация креатинина в моче, мкмоль/л	1179±15	1283±24* P<0,95	1404±11**	2064±58**
Экскреция креатинина в моче, мкмоль/ч	2,09±0,12	2,46±0,12* P	3,21±0,06**	4,18±0,23**
Концентрация NO ₂ в моче, мкмоль/л	1,54±0,08	1,49±0,09	2,52±0,03**	2,43±0,07**
Экскреция NO ₂ , мкмоль/ч, $\times 10^{-3}$	1,90±0,27	2,40±0,16	5,91±0,23**	5,11±0,27**
Концентрация NO ₃ в моче, мкмоль/л	8,46±0,36	3,69±0,26*	29,22±0,85**	8,31±0,63**
Экскреция NO ₃ , мкмоль/ч, $\times 10^{-3}$	16,72±0,54	6,8±0,85*	65,84±3,15**	17,9±1,74**
Концентрация креатинина в плазме, мкмоль/л	71±2	97±4*	55±2**	72±3**
Концентрация NO ₂ в плазме, мкмоль/л	3,08±0,12	3,66±0,13*	3,78±0,17**	3,32±0,25
Концентрация MO ₃ в плазме, мкмоль/л	4,66±0,18	4,73±0,15	2,76±0,09**	2,58±0,18**
Клиренс креатинина, мкл/мин	521±51	436±39*	967±42**	1018±20**

Примечание. * – достоверность различий ($P < 0,05$) у крыс при водной нагрузке; ** – достоверность различий ($P < 0,05$) между водной и солевой нагрузками.

тием крыс и было предметом настоящего исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты проведены на белых крысах линии Вистар. Для эксперимента, в котором крысы должны забеременеть, были взяты 51 самка и 13 самцов, которые находились до подсадки в отдельных клетках. Вес каждой из самок 4-5-месячного возраста составлял 150-200 г. К самкам, которые находились по 4-6 в одной клетке, подсаживали на три дня одного самца. После этого периода времени самцов отсаживали. Учитывая сроки подсадки самцов, крысы, которые забеременели на 21-й день эксперимента, находились на 17-20-м дне беременности. Всех самок разделили на две группы: первая группа контрольная составила 25 крыс и вторая группа, которым была сделана инъекция сулемы в дозе 0,4 мг/100 г, – 26 крыс.

Таким образом, были сформированы 4 группы крыс: I – 10 небеременных здоровые, II – 10 беременных здоровые, III – 10 небеременные с токсической нефропатией и IV – 10 беременные с токсической нефропатией.

Через 20 суток от начала эксперимента у крыс исследовали функции почек при водной нагрузке (5% от массы тела) и солевой – 3% раствор хлорида натрия в том же объеме, зондом в желудок. Сбор мочи осуществляли за 2 часа, после чего животных декапитировали.

В полученных образцах мочи и плазмы определяли концентрацию креатинина, белка, нитритов и нитратов.

Креатинин плазмы определяли фотометрическим методом ($\lambda = 520$ нм), С.И. Рябов и др. [4].

Белок в моче определяли фотометрически

($\lambda = 590$ нм) сульфосалициловым методом А.И. Михеевой и И.А. Богодарова [5].

Концентрацию нитритов плазмы и мочи определяли фотометрически ($\lambda = 540$ нм) по методике Емченко Н.Л. и соавт. [6]. Расчетные показатели функционального состояния почек: экскрецию веществ и скорость клубочковой фильтрации вычисляли согласно методикам, предложенным Ю.В.Наточиным [7].

Все показатели деятельности почек рассчитывали на 100 г массы тела, достоверность межгрупповых отличий оценивали по общепринятой методике с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследований реакции почек на водную и солевую нагрузки у здоровых небеременных и беременных крыс выявили значимые особенности их гомеостатической деятельности (табл. 1). Так, при водной нагрузке не установлено достоверных изменений диуреза и экскреции белка у беременных крыс в сравнении с небеременными. Нормальный уровень интенсивности мочеотделения наблюдался на фоне некоторого падения клубочковой фильтрации, о чем свидетельствует уменьшение клиренса креатинина, что и было обусловлено снижением канальцевой реабсорбции воды. Одновременно установлено у беременных крыс достоверное уменьшение концентрации и экскреции нитратов при некотором увеличении экскреции нитритов. В плазме крови достоверно возрастала концентрация нитритов и креатинина.

Солевая нагрузка у небеременных крыс в сравнении с водной сопровождается увеличением диуреза, концентрации и экскреции белка, концентрации и экскреции креатинина, нитритов и нитратов, кон-

Таблица 2

**Функциональное состояние почек у здоровых небеременных и беременных крыс
при сулемовой нефропатии, ($\bar{X} \pm m$)**

	Водная нагрузка		Солевая нагрузка	
	небеременные n=10	беременные n=10	небеременные n=10	беременные n=10
Диурез, мл	2,07±0,04	1,61±0,13*	1,84±0,10**	1,40±0,16
Концентрация белка в моче, мг/л	42±3	37±3	54±6	65±9**
Экскреция белка, мг/ч	0,087±0,005	0,055±0,005*	0,097±0,012	0,078±0,006**
Концентрация креатинина в моче, мкмоль/л	1295±37	1247±70	1432±95	1277±66
Экскреция креатинина в моче, мкмоль/ч	2,58±0,11	2,04±0,17*	2,56±0,11	1,72±0,25
Концентрация NO ₂ в моче, мкмоль/л	3,75±0,21	3,21±0,42	3,14±0,48	4,05±0,34
Экскреция NO ₂ , мкмоль/ч, $\times 10^{-3}$	7,82±0,61	11,12±2,26	5,90±0,67**	5,6±0,93**
Концентрация NO ₃ в моче, мкмоль/л	6,59±0,27	10,87±1,23*	22,62±1,31**	16,06±0,91**
Экскреция NO ₃ , мкмоль/ч, $\times 10^{-3}$	13,83±0,84	16,21±2,01	42,4±1,04**	22,53±3,07**
Концентрация креатинина в плазме, мкмоль/л	75±8	99±9*	65±7	76±3**
Концентрация NO ₂ в плазме, мкмоль/л	5,08±0,40	3,81±0,25*	4,54±0,30	3,96±0,19
Концентрация NO ₃ в плазме, мкмоль/л	3,82±0,24	2,17±0,26*	2,91±0,24**	2,37±0,16
Клиренс креатинина, мл/мин	647±77	387±54*	544±67	433±86

Примечания: * – достоверность различий ($P < 0,05$) у крыс при водной нагрузке; ** – достоверность различий ($P < 0,05$) между водной и солевой нагрузками.

центрации нитритов в плазме крови. Одновременно в крови уменьшается концентрация креатинина и нитратов. Увеличение диуреза обусловлено повышением скорости клубочковой фильтрации почти на 80%. Практически аналогичной является реакция почек на солевую нагрузку у беременных крыс.

Следует лишь обратить внимание, что выделение нитратов превышает их экскрецию у беременных при водной нагрузке, но оно значительно меньше, чем их выделение при солевой у небеременных животных. Необходимо подчеркнуть, что особенно резко возрастает клиренс креатинина, который более, чем в 2 раза превышает показатели при водном диурезе, хотя увеличение относительно солевой нагрузки у небеременных крыс является недостоверным.

Еще более значительные отличия деятельности почек отмечены нами при индуцированном диурезе у крыс с сулемовой нефропатией (табл. 2).

Показано, что при водной нагрузке у крыс с сулемовой нефропатией на 20-й день после индукции патологии, функциональное состояние почек практически не отличается от показателей у здоровых животных, более того диурез, экскреция креатинина и нитритов даже возрастают. Все же единственным значимым отличием, свидетельствующим о повреждении почек, является увеличение в 2 раза протеинурии. Иная картина наблюдается при изучении реакции почек на солевую нагрузку: уменьшаются диурез, экскреция нитратов, экскреция креатинина, еще больше увеличивается протеинурия. Однако самым существенным нарушением является снижение клиренса креатинина, который у здоровых крыс в этих условиях увеличивается почти вдвое, а при сулемовой нефропатии даже не-

сколько снижается. Но наибольшие изменения функционального состояния почек обнаружены нами у беременных крыс с сулемовой нефропатией (см. табл. 2). Так, при водной нагрузке выявлено уменьшение диуреза, как по сравнению с небеременными крысами здоровыми, так и при сулемовой нефропатии на фоне более высокой протеинурии, увеличении концентрации креатинина в плазме крови и снижении нитритов и нитратов, экскреция которых однако увеличивалась. Особенно нарушалось выведение креатинина, что и обусловило снижение клиренса креатинина более чем в два раза, в сравнении с небеременными крысами. Введение 3% раствора хлорида натрия беременным крысам с сулемовой нефропатией сопровождалось дальнейшим снижением диуреза, экскреции креатинина, экскреции нитратов, концентрации нитритов и нитратов в плазме крови на фоне протеинурии. Скорость клубочковой фильтрации была несколько выше, чем при водной нагрузке, однако в 2,5 раза снижалась по сравнению с показателями в группе здоровых небеременных крыс при солевой нагрузке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты подтверждают ранее опубликованные данные о том, что в механизме адаптации почек к солевой гиперосмотической нагрузке, каковой является введение 3% раствора хлорида натрия в объеме 5% от массы тела у здоровых крыс, важная роль принадлежит увеличению клубочковой фильтрации, которая возрастает почти вдвое и является следствием включения почечного резерва [1,8,9]. При этом подтверждается высказанное ранее предположение о том, что в таком почечном ответе принимает уча-

стие система оксида азота, судя по повышению экскреции при этом основных, стабильных его метаболитов – нитритов и нитратов.

Такое повышение фильтрации не только обеспечивает удаление из организма избытка введенных солей, но одновременно увеличивает выведение конечных продуктов обмена, что и подтверждается уменьшением концентрации креатинина в плазме крови. Во многом аналогичным был почечный ответ на водную и солевую нагрузки при беременности у крыс, указывающий на то, что механизмы адаптации к водно-солевым нагрузкам принципиально идентичны [10]. Следует отметить, что исследуемый нами период беременности у крыс можно отнести к третьему триместру у женщин. Ранее нами показано, что в этот период функция почек, после значительных адаптивных изменений в первом и втором триместрах, в основном, возвращается к показателям, характерным для небеременных женщин [1].

В целом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что способность регулировать водно-солевой гомеостаз у крыс на 17-20-й дни беременности соответствует норме. Можно лишь отметить, что при солевой нагрузке возрастает в большей мере выделение нитритов, чем нитратов. Последнее дает нам основание утверждать, что в реализации почечного ответа с увеличением клубочковой фильтрации, то есть включении почечного резерва, важная роль принадлежит системе оксида азота, которая на уровне почечной микроциркуляции обеспечивает повышение гломерулярного кровотока и, соответственно, величины ультрафильтрации. Образование NO в сосудах может носить также и системный характер, судя по увеличению нитритов и нитратов в плазме крови. Однако, как показали собственные исследования, введение экзогенных нитритов, которое приводит к повышению их концентрации в крови, даже снижает скорость клубочковой фильтрации [11].

Следовательно, на наш взгляд, основное количество оксида азота образуется непосредственно в почках. О последнем также может свидетельствовать тот факт, что повышение экскреции нитритов обратно пропорционально уменьшению их концентрации в плазме крови при солевых нагрузках у здоровых небеременных и беременных крыс. Параллельное увеличение выделения нитратов не исключает того, что часть нитритов окисляется до этого стабильного конечного продукта. В целом такое включение функционального почечного резерва дает возможность, как нами ранее показано, эффективно регулировать осмотический гомеостаз при водных и солевых нагрузках [12, 13].

Интересными оказались данные исследований функционального состояния почек у крыс при сулемовой нефропатии. Ранее нами подробно проанализирован острый период течения сулемовой нефропатии [13]. Однако в относительно отдаленном периоде, через 20 дней, функция почек практически не изучалась, так как предполагалась ее нормализация к этому периоду болезни. Однако мы установили, что остаточные явления повреждения почек наблюдаются в этот период и основным является протеинурия.

Интересно, что величина клубочковой фильтрации при водной нагрузке к этому времени нормализуется. Необычным был лишь при этом в 4 раза более высокий уровень экскреции нитритов, что, однако, соответствует данным литературы [14]. Между тем, после солевой нагрузки, которая требует, как показали исследования у здоровых крыс, включения почечного резерва при сулемовой нагрузке, выявлено его полное отсутствие. Клубочковая фильтрация не только не возросла, но даже несколько уменьшилась при той же протеинурии. Отсутствие реализации почечного резерва при солевой нагрузке наблюдалось параллельно с нарушением продукции оксида азота – выделение нитритов не повышалось и даже уменьшалось по сравнению с водной нагрузкой. На основании этих данных мы считаем, что при водной нагрузке у крыс с сулемовой нефропатией за счет активации продукции в почках оксида азота поддерживается близкий к нормальному уровень клубочковой фильтрации и в целом функции почек, т.е. имеет место компенсация за счет включения почечного резерва.

Солевая нагрузка не приводит к дополнительной продукции оксида азота, вследствие чего почечный резерв, ранее уже задействованный, недостаточен для дополнительного повышения фильтрации, вследствие чего адаптационные возможности почек к выведению осмотической нагрузки явно недостаточны [1].

Таким образом, неэффективность почечного ответа на солевую нагрузку дает возможность выявить скрытые компенсированные нарушения почечной функции у беременных крыс на 20-й день сулемовой нефропатии.

Известно, что беременность предъявляет дополнительные требования к функциональному состоянию почек [2]. Как свидетельствуют наши данные, развитие беременности у крыс с сулемовой нефропатией ухудшает течение почечной патологии. При этом функциональная недостаточность почек выявляется уже при водной нагрузке, что особенно наглядно демонстрируется уменьшением клубочковой фильтрации. После-

днее подтверждается ростом креатинина в плазме крови, и в целом – снижением способности выводить водную нагрузку.

При этом система оксида азота работает в режиме, аналогичном небеременным крысам с сулемовой нефропатией. Солевая нагрузка еще в большей мере проявляется признаками функциональной недостаточности почек: падают диурез, выведение осмотически активных веществ. Основой такой функциональной недостаточности, безусловно, является нарушение клубочковой фильтрации, которая у этих животных в 2,5 раза ниже, чем у здоровых беременных при солевой нагрузке. Следовательно, степень функциональной недостаточности при беременности у крыс с токсической нефропатией нарастает. И в этом случае одним из основных механизмов нарушения почечного резерва является недостаточность системы оксида азота – экскреция нитритов достоверно снижается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в хроническом периоде сулемовой нефропатии у крыс имеет место скрытая функциональная недостаточность, которая компенсируется за счет включения почечного резерва с участием системы оксида азота.

Развитие беременности у крыс при токсических нефропатиях сопровождается увеличением степени функциональной почечной недостаточности при одновременном нарушении продукции оксида азота.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Запорожан ВН, Слученко АН, Гоженко А.И. Особенности осморегулирующей функции почек при беременности у белых крыс. *Клінічна та експериментальна патологія* 2004;3(2):397-400
2. Запорожан ВМ, Свірський ОО, Гоженко АІ, Галич СР. *Клінічна патофізіологія та патогенетична терапія преєклампсії* изд-во ОГМУ, Одесса, 2004;247
3. Дикусаров ВВ, Гоженко АИ. Состояние осморегулирующей функции почек при позднем токсикозе беременных. *Вопросы охр материнства и детства* 1984;(10):52-56
4. Рябов СИ, Наточин ЮВ, Бондаренко ББ. *Диагностика болезней почек*. Медицина, Л., 1979;256
5. Михеева АИ, Богодарова ИА. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56. *Лаб дело* 1969;(7):441-442
6. Емченко НЛ, Цыганенко ОИ, Ковалевская ТВ. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма. *Клин лаб диагностика* 1994;(6): 19-20
7. Наточин ЮВ. *Физиология почки. Формулы и расчёты*. Наука, Л., 1974; 68
8. Запорожан ВН, Гоженко АИ, Долوماتов СИ и др. *Авиакосмическая и экологическая медицина* 2004;38(5):58-59
9. Возіанов ОФ, Гоженко АІ, Федорук ОС. *Гостра ниркова недостатність*. изд-во ОГМУ, Одесса, 2003;376
10. Freedman BJ, Anderson YuH et al. Genetic analysis of nitric oxide and endothelin in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(11):1794-1800
11. Гоженко АИ, Долوماتов СИ, Долomatова ЕА. Реакция почек белых крыс на введение малых доз нитрита натрия. *Нефрология* 2004;8(2):86-89
12. Гоженко АИ, Якименко ЛВ, Долوماتов СИ и др. Особенности реакции почек на водно-солевую нагрузку при физиологической беременности и хроническом пиелонефрите. *Нефрология* 2002;6(1):79-81
13. Запорожан ВН, Гоженко АИ, Амбросийчук ЕВ и др. Особенности осморегулирующей функции почек при анемии беременных в условиях водно-солевых нагрузок. *Нефрология* 2002;6(1):75-78
14. Запорожан ВН, Гоженко АИ, Долوماتов СИ и др. Функциональное состояние почек у женщин при нормальном и патологическом течении беременности в условиях водно-солевой нагрузки. *Нефрология* 2002;6(1):71-74

Поступила в редакцию 03.07.2005 г.

© С.Х.Аль-Шукри, М.Г.Рыбакова, А.Э.Лукьянов, Ю.А.Пономарева, 2006
УДК 616.61-006-092

С.Х. Аль-Шукри, М.Г. Рыбакова, А.Э. Лукьянов, Ю.А. Пономарева

ОНКОМАРКЕРЫ ПРИ ОПУХОЛЯХ ПОЧЕЧНОЙ ПАРЕНХИМЫ

S.Kh. Al-Shukri, M.G. Rybakova, A.E. Lukyanov, Yu.A. Ponomareva

ONCOMARKERS IN TUMORS OF RENAL PARENCHYMA

Кафедра урологии и кафедра патологической анатомии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербургский медико-технический институт, Россия

Ключевые слова: онкомаркеры, прогноз, выживаемость, почечноклеточный рак.

Key words: oncomarkers, prognosis, survival, renal cell tumor.

Проблема рака почки в настоящее время приобретает все большее значение в связи с ростом заболеваемости населения этой патологией. Так, на протяжении 90-х годов ежегодный темп прироста заболеваемости в США отмечался на уровне 2-3%, на Украине и в России – 6-10% [1]. Рак почки составляет 3% среди всех раковых заболеваний у взрослых [2]. Согласно эпидемиологическим данным наиболее часто встречается почечноклеточный рак, онкоцитома и ангиомиолипома почки. Почечноклеточный рак встречается в 90–95% случаев всех опухолей почки у взрослых (с пиком заболеваемости на шестой декаде жизни), онкоцитомы – в 3-5%, ангиомиолипома – в 1-2% случаев [3]. Среди злокачественных новообразований мочеполовой системы рак почки занимает третье место, уступая по частоте встречаемости раку предстательной железы и мочевого пузыря [2].

В связи с развитием и внедрением в клиническую практику высокоэффективных и малоинвазивных методов обследования (ультразвуковое исследование, компьютерная и ядерно-магнитно-резонансная томографии), стало возможным выявлять рак почки на более ранних стадиях, что позволяет расширить показания к органосохраняющим операциям. Однако радикальная нефрэктомия остается основным методом лечения больных раком почки. По данным некоторых авторов [4–7], резекция почки является не менее радикальной операцией, чем нефрэктомия, при соблюдении ряда условий: стадия опухоли T1 (размер опухоли не более 4-5 см), отсутствие инвазии опухолевого узла в полостную систему, интактность сосудов почки от опухолевого узла. При любом методе хирургического лечения остается актуальным вопрос о дальнейшем течении заболевания, прогнозе и выживаемости пациента. До сих пор четко не опре-

делены показания для выбора метода лечения при раке почки (органосохраняющая или органосохраняющая операция). Главным принципом при лечении онкологических больных является сочетание максимального радикализма операций с максимальным сохранением качества жизни больного. По данным ряда наблюдений [4–8], результаты лечения больных с одинаковыми гистологическими типами опухолей на одинаковых стадиях заболевания могут существенно различаться. В одних случаях опухоль дольше не рецидивирует и клинически протекает более доброкачественно, чем в других.

В настоящее время основными критериями, определяющими прогноз заболевания, являются гистологический тип опухоли, степень дифференцировки, стадия заболевания, наличие или отсутствие регионарных или отдаленных метастазов [2]. Общепринятой является классификация TNM почечно-клеточного рака [2], в которой важное значение придается макроскопическому исследованию опухоли, ее отношению к собственной и жировой капсулам почки, к фасции Герота, а также изучению регионарных лимфоузлов, что определяет группировку по стадиям и выживаемость больных.

Для первой стадии характерно наличие опухоли размером менее 7 см в наибольшем измерении, ограниченной пределами почки, отсутствие регионарных и отдаленных метастазов. Выживаемость больных при первой стадии 60-90% [2]. При второй стадии опухоль превышает 7 см в наибольшем измерении, но ограничена пределами почки, отдаленные и регионарные метастазы не определяются. Выживаемость – 50-60% [2]. При третьей стадии имеется различное сочетание размеров опухоли с наличием отдаленных или регионарных метастазов (T1N1M0, T2N1M0, T3N0\N1M0), выживаемость – 20-40% [2]. Четвертая стадия характеризуется распространением опухоли за фасцию Герота, нали-

чием метастазов более, чем в одном регионарном лимфоузле, либо при любых размерах опухоли наличием отдаленных метастазов. Выживаемость больных при 4-й стадии не превышает 10% [2].

К сожалению, не всегда возможно оценить прогноз заболевания, опираясь на вышеперечисленные факторы. Большие трудности возникают и при выборе метода лечения, особенно при небольших (до 4 см) размерах опухоли [8].

Существенным является еще и то, что для выбора хирургической тактики необходимо оценивать опухоль с позиции степени ее злокачественности и возможного более агрессивного роста.

В настоящее время учеными всего мира ведется работа по определению маркеров прогрессии при раке почки. Эта работа основана на изучении процесса опухолеобразования и процесса метастазирования.

В соответствии с морфологической характеристикой рак почки представлен 5 основными гистологическими типами: светлоклеточный (конвекционный), папиллярный (хромофильный), хромофобный почечно-клеточный рак, рак собирательных протоков и неклассифицируемый почечно-клеточный рак. Эта современная Международная гистологическая классификация почечно-клеточных опухолей [9], основывается как на традиционных характеристиках – представлении о гистогенезе и цитоморфологических особенностях опухоли, так и новых критериях оценки опухолей (цитогенетический и молекулярно-генетический параметры).

Гистологические особенности основных типов опухолей соответствуют следующим изменениям, выявляемым в ткани почки:

Светлоклеточный рак – наиболее распространенная форма рака почки (70 – 75%), происходящая из канальцевого эпителия. Генетически светлоклеточный рак характеризуется прежде всего высокой частотой делеций и транслокаций короткого плеча хромосомы 3, в особенности 3p12-14, 3p14.2-3, 3p12-21, и 3p25-26 локусов [10].

Папиллярный почечно-клеточный рак – другая наиболее распространенная форма рака из канальцевого эпителия, составляющая 10-15% всех опухолей. Ранее его называли хромофильным почечно-клеточным раком, или тубулопапиллярным раком. Генетически для папиллярного почечно-клеточного рака весьма типичны трисомии или тетраисомии хромосом 7 и 17, а также трисомии других хромосом: +12, +16, +20 и потеря хромосомы Y в 8% случаев [10].

На хромофобный рак приходится около 5% рака почки. Генетические изменения отличаются моносомией многих хромосом (1, 2, 6, 10) или делециями отдельных областей в них [10].

Рак собирательных протоков составляет менее 1% всех почечно-клеточных опухолей. Гистологически опухоль построена из протокоподобных структур, выстланных атипичным эпителием. Раку собирательных протоков присущи делеции 8p и 13q (в более половине случаев), а также Y и транслокация локусов 17 хромосомы [10].

Неклассифицируемый рак наблюдается в 3-5% случаев. В эту категорию следует относить случаи почечно-клеточного рака, который не может быть с уверенностью отнесен ни к одному из вышеперечисленных вариантов, в том числе саркомоподобный рак с отсутствием отчетливых эпителиальных элементов, слизееобразующие опухоли, а также случаи с недифференцируемыми клеточными формами [10].

Для обнаружения и идентификации маркеров прогрессии опухоли необходимо представлять процессы, происходящие в опухолевой клетке и приводящие к ее росту, инвазии в окружающие ткани, способности проникать в сосуды и метастазировать.

Для развития злокачественной опухоли, по мнению ряда авторов [11,12], опухолевая клетка должна обладать набором из нескольких необходимых и достаточных фенотипических признаков:

- самообеспечение митогенными стимулами,
- нечувствительность к антимитогенным стимулам,
- способность избегать апоптоза,
- способность к индукции ангиогенеза,
- неограниченный репликативный потенциал,
- способность к тканевой инвазии,
- способность к метастазированию.

Инвазия опухоли обеспечивается также определенными изменениями в опухолевых клетках:

- нарушением взаимодействия клеток со своими соседями и внеклеточным матриксом, в частности потеря ими зависимости от субстрата и контактного торможения размножения,
- повышенной локомоторной активностью, отвечающей за инвазию в окружающие ткани,
- способностью неопластических клеток стимулировать прорастание сосудов (неоангиогенез) в ткани опухоли для обеспечения ее питания.

Наиболее опасным проявлением прогрессирующего неопластического образования является процесс метастазирования – образования вторичных очагов опухолевого роста. Этот процесс является основной причиной смерти онкологических больных. Чтобы приобрести способность к метастазированию клетка также должна обрести ряд свойств: умение проникать в глубину окружающих тканей, в том числе в кровь и лимфатические сосуды, а также способность выживать после попадания в сосуды, а затем пенетрировать и размножаться в несвой-

ственных для данного типа клеток микроокружения, давая новый очаг.

Таким образом, способность к метастазированию складывается из комплекса признаков, наиболее существенные из которых – приобретение локомоторного фенотипа и повышение протеолитической активности, способность стимулировать ангиогенез и создавать тем самым пути эвакуации опухолевых клеток из первичного очага, подавлять апоптоз и приобретать независимость от субстрата. Запуск неопластического процесса осуществляется при участии онкогенов или генов-супрессоров (под ними понимают гены, инактивация которых ведет к возникновению и/или прогрессии новообразования).

Анализируя полученные данные о процессах онкогенеза можно выделить следующие группы маркеров прогрессии рака почки:

- маркеры изменения ядра клетки,
- маркеры стромальных изменений в опухолевой ткани,
- маркеры регуляции апоптоза,
- факторы ангиогенеза,
- молекулы клеточных мембран,
- факторы роста,
- маркеры пролиферативной активности.

Для оценки прогрессирования опухолевого процесса используются также хромосомные инверсии и гистохимическое определение уровней различных ферментов в тканях опухоли. Эти факторы могут иметь диагностическую и прогностическую ценность (как правило, имеется их прямая или косвенная связь с классическими прогностическими признаками).

Маркеры изменения ядра клетки

Наряду с TNM-стадиями важнейшим прогностическим фактором опухолевой прогрессии является степень ядерной градации по Фурману, разработанная в 1982 году [12].

Для первой степени характерны округлые ядра, около 10 мкм в диаметре, правильной формы, ядрышки не определяются.

Вторая степень характеризуется неправильными контурами ядер, диаметр их около 15 мкм, определяются ядрышки (при увеличении 400).

Третья степень: умеренная или выраженная неравномерность контуров ядер, их диаметр около 20 мкм, определяются крупные ядрышки (при увеличении 100).

Четвертая степень: ядра примерно такие же, как при 3-й степени, но часто мультилобулярные, уродливые, с крупными зернами или глыбками хроматина.

Следует отметить, что данная градация особенно рекомендована для светлоклеточного и папиллярного почечно-клеточного рака, однако она не применима для хромофобного рака почки, так как при этом типе опухоли определяется высокий полиморфизм ядер. Установлено, что пятилетняя выживаемость при 1–2-й степенях достигает 80%, снижаясь до 24% и даже 8% при 3–4-й степени. Helppar (1988) в дополнение к этой классификации предложил подсчет митотических фигур, отметив, что для 1-2 степени митозы в целом не характерны.

Маркеры стромальных изменений опухолевой ткани

Наряду с ядерной морфометрией прогностическое значение имеет и лейкоцитарная инфильтрация стромы опухоли. В. Hemmerlein и соавт. [13] по результатам проведенного исследования установили, что макрофагальная инфильтрация ткани высокодифференцированной опухоли имеет меньшую плотность, чем низкодифференцированная опухоль. При этом в низкодифференцированных раках отмечается более высокий уровень некрозов и высокая плотность активных макрофагов (в данном исследовании макрофаги были разделены на 2 типа: активные и менее активные) [14,15].

Маркеры регуляции апоптоза

Важнейшей точкой приложения деятельности онкогенов и опухолевых супрессоров является апоптоз (программированная гибель клетки). В связи с этим наибольшее количество публикаций посвящено изучению прогностических значений генов, участвующих в регуляции этого процесса. Одним из наиболее изученных генов супрессоров является ген p53 [16–22]. Это белок, регулирующий клеточный цикл, отвечающий за репарацию ДНК, за поддержание целостности генома. Активация гена p53 дает мощный сигнал к индукции апоптоза. По данным V. Zolota и соавт. [16] ген p53 (его мутации) обнаруживается в 35,9% опухолей почки. Чаще он встречается в опухолях с предпочтительно унифокальным ростом. Группа других авторов [19] установила наличие мутаций гена p53 в 23% случаев почечно-клеточного рака, преимущественно в экзонах 5-7, причем отмечались высокие степени ядерной градации. При изучении p53-позитивных случаев в зависимости от стадии были получены следующие данные: при pT2 стадии p53-позитивные случаи были невысоки (4%), однако при исследовании pT3 стадии позитивная экспрессия p53 отмечается уже в 16% случаев и связана с высокой пролиферативной активностью и неблагоприятным прогнозом [19–21].

В зависимости от гистологического типа опухоли получены следующие результаты: в 79% случаев отмечено преобладание мутаций гена p53 при саркомоподобном раке и только в 14% – при других вариантах почечно-клеточного рака [22]. Таким образом, исследование мутаций гена p53 при почечно-клеточном раке позволяют говорить о существенном значении роли p53 лишь на сравнительно позднем этапе опухолевой прогрессии, что, однако, не снижает прогностической ценности иммуногистохимического исследования p53 при почечно-клеточном раке почки.

Группа белков, к которой относятся BAX, bcl-2, bcl-x, кодирует образования белка, локализуемого на мембране митохондрий и отвечающего за открытие кальциевых каналов и выброс апоптогенных молекул. Баланс этих генов изучался при нефробластоме. М.А. Ghanem и соавт. [23] установили, что bcl-2 наблюдался в 53% случаев, BAX – в 41%, а bcl-x – в 38% опухолей. Увеличение значения bcl-2 наблюдалось параллельно с увеличением патологических стадий, снижение уровня BAX свидетельствовало о более злокачественном типе опухоли. В обратной зависимости от стадии опухоли определялся уровень bcl-x (он снижался с увеличением стадии). Другое исследование, проведенное F. Parafi и соавт. [24], было посвящено изучению уровня bcl-2 в различных гистологических типах опухоли почки. Было установлено, что наибольшее его значение определяется при тубулопапиллярной карциноме. По данным D. Chandler и соавт. [25], уровень bcl-2 обратно пропорционален количеству апоптозов в клетках, чем обеспечивает нарушение контроля программированной гибели клетки и прогрессированию опухоли.

В нормальных тканях клетки четко регулируют свой клеточный цикл, а характерным свойством опухолевой клетки является склонность к нерегулируемой пролиферации. Большинство известных протоонкогенов и опухолевых супрессоров регулирует активность циклин-зависимых киназ, отвечающих за вход клетки в S-фазу клеточного цикла. Ген PTEN/MMAC 1 является стимулятором апоптоза, ингибируя вход клетки в S-фазу клеточного цикла. Инактивация (потеря гетерозиготности) данного гена может быть связана с прогрессией опухоли. По данным M. Velickovic и соавт. [26], наибольшее значение мутированного гена было обнаружено при хромофобном типе опухоли – 87,5%, при светлоклеточном типе – 37,5%, при тубулопапиллярном – 29,6%. Группа других авторов [27] исследовала значение PTEN при почечно-клеточном раке и онкоцитоме. Для сравнения уровень этого гена был определен и в нормальной почечной ткани. В нормальной ткани почки отмечен высокий уровень PTEN. В образцах свет-

локлеточного рака уровень данного гена был снижен до 10% по сравнению с нормальной тканью. При онкоцитоме эти показатели были еще ниже. Таким образом, снижение уровня PTEN может служить маркером светлоклеточного рака почки.

К другим регуляторам клеточного цикла относятся гены p21, p27, p105 и pRb. Изучение уровня этих генов проводилось главным образом при опухолях Вильмса. Было установлено, что уровень p27 и pRb значительно повышен при опухоли Вильмса [28]. Эти гены могут быть факторами-предвестниками этого вида опухоли. Н. Yokogi [29] измерял уровень содержания гена p105 у пациентов с преимущественно светлоклеточным типом рака почки. Пятилетняя выживаемость пациентов при высоком уровне гена p105 была хуже, чем при низком содержании этого гена.

Протоонкоген Muc1 – раковоассоциированный муцин, содержащийся на поверхности мембран раковых клеток. По данным иммуногистохимического исследования, проведенного X. Leroу и соавт. [30] при pT1 стадии рака почки, была установлена прямо пропорциональная зависимость между количеством меченных Muc-1 клеток и риском развития метастазов. Предметом исследования S. Kraus и соавт. [31] было сравнительное определение уровня муцина-1 в нормальной и пораженной опухолью тканях почки. По данным этих авторов в раковых клетках муцина-1 увеличен, и это увеличение коррелирует с размерами опухоли. Наибольшее значение муцина было получено в клетках эпителия дистальных канальцев, что может свидетельствовать о происхождении рака почки и быть маркером почечно-клеточного рака [32].

Важным фактором агрессивности опухоли, ее метастатического потенциала и негативного прогноза является протоонкоген c-erb-2 (HER-2/neu), поддерживающий пролиферативную активность опухолевых клеток. Этот белок локализуется в 17 хромосоме и кодирует трансмембранную тироксинкиназу рецептора ростового фактора. Он также способствует толерантности опухолевых клеток к апоптозу. По мнению M. Rotter и соавт. [33], гиперэкспрессия c-erb-2 отмечается в более чем 30% случаев почечно-клеточного рака. При этом уровень этого маркера различен при различных гистологических типах опухоли. При светлоклеточном типе опухоли уровень c-erb-2 был низкий ($p < 0,001$). Хромофильный, хромофобный и тубулопапиллярный типы опухоли не показывали существенных различий с нормальной почечной тканью. Была отмечена обратно пропорциональная зависимость между уровнем гена со степенью дифференцировки опухоли [34].

При изучении CD95 системы, которая рассматривается как регулятор апоптоза, U.Ramp и соавт. [35] установили, что от высокодифференцированного к низкодифференцированному раку уровень CD95 снижается.

Факторы ангиогенеза

Известно, что для развития опухоли важным является процесс ангиогенеза. Внимание ряда исследователей [36,37,38,39,40,41,42,43] было привлечено к факторам ангиогенеза:

- 1) основной фибробластический фактор роста (bFGF),
- 2) гепатоцит-фактор роста,
- 3) эндотелиальный фактор роста (VEGF),
- 4) VHL-ген.

C.Dosquet и соавт. [37] изучили значения фибробластического фактора роста в сыворотке больных раком почки. У пациентов с опухолевым тромбом в почечную или нижнюю полую вены отмечено более высокое сывороточное значение этого показателя ($p=0,007$) по сравнению с теми, у которых были неинвазивные опухоли. Повышение уровня фибробластического фактора роста выше, чем 3.0 pg/ml , свидетельствовало о более плохом прогнозе для пациента. Другое исследование [38] было посвящено измерению факторов ангиогенеза у пациентов с почечно-клеточным раком и у группы здоровых людей. Уровни сывороточного значения bFGF, VEGF и гепатоцит-фактора роста были значительно повышены по сравнению со здоровыми людьми [39]. Также было отмечено, что уровень bFGF и VEGF выше при распространенном раке, чем при локализованном [40–42].

VHL-ген – это белок, активируемый при гипоксии и подавляющий экспрессию фактора роста эндотелия сосудов и других генов, активируемый при гипоксии. Он встречается при синдроме Хиппен-Линдау. Мутации этого гена рассматриваются P.Schraml и соавт. [43] как критические для инициирования светлоклеточного рака. В 113 случаях светлоклеточного рака изучалась связь мутаций VHL гена с быстротой роста опухоли, ангиогенезом и клиническим прогнозом. 34% мутаций были связаны с худшим прогнозом заболевания. Корреляции мутаций этого гена с быстротой роста, микрососудистой плотностью, сортом опухоли не были установлены.

Молекулы клеточных мембран

Молекулы клеточных мембран, которые обеспечивают регуляцию взаимоотношений опухолевых клеток между собой и между окружающими тканями, заслуживают внимания как прогностические факторы. К наиболее изученным относятся CD40,

CD44, E-кадхерин, галетины 1 и 3, E-селектин [44–52]. По мнению A.Ottiano и соавт., CD40 – молекула клеточной мембраны, может индуцировать апоптоз и возбуждать иммунный ответ [44]. Это может быть использовано в дальнейшем для создания противоопухолевой терапии. Роль этого фактора в развитии опухоли находится на стадии изучения. CD44 – это протеогликан, входящий в состав клеточных мембран [45,46,48]. Он относится к адгезивным молекулам, обеспечивающим контакт раковых клеток между собой и между межклеточным матриксом. Существует ряд изомеров: CD44v5 [45], CD44v8-10 [46–48], CD44H [49–51], CD44S [49,52]. Повышение уровня этих маркеров коррелирует со стадией опухоли и является диагностически неблагоприятным фактором, свидетельствующем о высоком риске метастазирования и более плохом прогнозе. E-кадхерин регулирует активность бета-актинина и также отвечает за межклеточное взаимодействие [49]. Те же функции выполняет и E-селектин. Установлено, что снижение значений этих показателей говорит о более высоком риске метастазирования [49]. C.Francois и соавт. установили, что галетины 1 и 3 относятся к гликопротеинам, снижение их концентрации связано с неблагоприятным прогнозом для пациентов с почечно-клеточным раком [53].

Факторы роста

Существуют системы регуляции роста опухолевой ткани. Эти системы обнаружены во всех опухолях почки независимо от гистологического типа. В настоящее время наиболее изученными факторами этих систем являются альфа-фактор роста и преобразования (A-TGF) и эпидермальный фактор роста (EGF-R) [54]. Повышение этих факторов указывает на то, что эти системы приобретают защиту от управления и контроля опухолевым ростом. Уровень повышения маркеров прямо пропорционален стадии опухоли и является показателем агрессивного роста опухоли и, соответственно, неблагоприятным прогностическим фактором [55].

Маркеры пролиферативной активности

Высокие уровни экспрессии маркеров пролиферативной активности (AgNOR-протеинов, PCNA, Ki-67) негативно влияют на выживаемость больных почечно-клеточным раком. Антиген Ki-67 участвует практически во всех фазах митотического цикла и отражает степень пролиферации. Уровни этого антигена, по мнению N.Rioux-Leclercq и соавт. [20], напрямую коррелируют со степенью ядерной грации по Фурману, а также имеют прямую связь со стадией опухоли, ее размерами и наличием

ем метастазов. Индекс Ki-67, составляющий 20%, прогнозирует выживаемость всех пациентов и коррелирует с плохим прогнозом и высоким риском метастазирования ($p < 0,001$) [56].

Уровень маркера PCNA выше 5% снижает пяти- и десятилетнюю выживаемость больных почечно-клеточным раком [57].

Хромосомные мутации

Прогрессия злокачественной опухоли является результатом накопления многократных генетических отклонений. Изучению этой проблемы посвящен ряд работ, в которых изучены различные гены и хромосомы.

Хромосома 14q LOH была изучена в 130 образцах почечно-клеточного рака [58]. При этом опухоли классифицировались как 14q LOH позитивные и не содержащие данную хромосому. Наличие хромосомы 14q LOH сопоставляется со смертностью, гистологическим типом и размером опухоли. В 35,4% случаев были выявлены 14q LOH-позитивные опухоли. Это были наиболее агрессивные типы опухоли с быстрым ростом и склонностью к метастазированию. Таким образом, наличие данной хромосомы в клетках почечного рака связано с агрессивностью опухоли, но считать ее независимым маркером выживания нельзя, а обнаружение ее может быть полезным как маркер скрытого метастатического потенциала.

При метастатическом раке почки были получены данные о множественных мутациях 9 и 17 хромосом, что позволило сделать вывод, что числовые отклонения 17-й хромосомы и мутации 9-й могут быть маркерами хромосомальной неустойчивости в почечно-клеточном раке и склонностью его к метастазированию [18].

Ряд исследований указывает на то, что генетическая неустойчивость, обнаруживаемая при почечно-клеточном раке, связана с развитием болезни. Потеря гетерозиготности (LOH) в 3p.21.1-p14.2 и 17q21 (в этих хромосомах локализуются гены-подавители опухоли) затрагивает именно те локусы, на которых локализуются предполагаемые гены-подавители опухоли [59,60]. Этот процесс обеспечивает туморогенез и прогрессию опухоли. Установлено, что в 3p14.2 хромосоме содержится FHIT ген – ген подавитель опухоли. Его мутация также приводит к прогрессии опухоли [61,62].

T.J.Polasick и соавт. [63] считают, что большую ценность в диагностике и прогнозировании опухолевого процесса имеет молекулярный генетический анализ. Почечные опухоли имеют гетерогенную морфологию, которая может изменяться в течение прогрессии опухоли. С помощью молекулярных ци-

тогенетических методов стало возможным объединять почечные опухоли в генетически четкие объекты. В папиллярных почечных опухолях клетки характеризуются потерей Y хромосомы и трисомией хромосом 3q, 7, 8, 12, 16, 17 и 20 [63]. Хромофобная почечно-клеточная карцинома отмечена определенной комбинацией потери хромосом 1, 2, 6, 10, 13, 17 и 21 и перестановкой митохондриального ДНК. При онкоцитоме определяются минимальные кариотипические изменения или перемещения 11q13, или потеря Y хромосомы или хромосомы 1. По некоторым данным, молекулярные генетические маркеры могут использоваться не только для диагностирования почечно-клеточных опухолей, но и для предсказания прогноза подтипов опухоли. Трисомия хромосом 7 и 17 и потеря Y хромосомы отмечает папиллярные почечно-клеточные аденомы, дополнительная же трисомия хромосом 3q, 8, 12, 16 и 20 связана с преобразованием аденомы в папиллярную почечно-клеточную карциному. Клиническое поведение непиллярных типов опухоли также сильно коррелирует со вторичными изменениями кариотипа (например, потеря хромосом 6q, 8p, 9 и 14q) [63].

Во время деления клеток существует процесс защиты концов хромосом от дезорганизации и слияния, осуществляемый ферментом теломеразой. Теломеразная активность обнаруживается во многих опухолевых клетках человека, в том числе и при опухоли почки. По данным проведенного T.Fujioka и соавт. [64] исследования, в 60% случаев почечно-клеточного рака была зафиксирована теломеразная активность. Исследователи предположили, что теломеразная активность может быть связана с прогрессией почечно-клеточного рака [65].

Ферменты

Изучены некоторые ферменты, обнаруживаемые при опухолях почки.

Металлотионин (MT) определялся в сыворотке крови больных раком почки. E.Tuzel и соавт. [66] в 55,7% случаев обнаружили MT. Выживаемость пациентов с обнаруженным MT была значительно ниже. Различия в определяемых уровнях MT коррелировали с гистологическим типом и степенью дифференцировки опухоли. Саркома показывала значительно более высокие MT значения, чем светлоклеточный папиллярный или хромофобный раки ($p = 0,02, 0,001, 0,01$ и $0,01$, соответственно) [67]. Поэтому наличие MT можно рассматривать как полезный маркер менее дифференцированной и более агрессивной опухоли.

CANP – кальций- активизированная нейтральная протеаза определяется во многих опухолевых

тканях, в том числе и при опухолях почки. C. Braun et al. [68] провели анализ 30 случаев опухолей почки и получили различные уровни CANP в зависимости от гистологического типа и наличия метастазов. При N1 и N2 уровень протеазы был значительно выше, чем без метастазов в регионарные лимфоузлы.

Агапурин 1 и углеродистая ангидраза 4 рассматриваются как маркеры дифференцирования проксимальных канальцев, из которых возникает светлоклеточная карцинома. При изучении уровня этих маркеров у пациентов с первичным светлоклеточным раком было установлено, что низкий уровень агапурина был связан с низкой дифференцировкой клеток и, соответственно, с худшим прогнозом. Снижение уровня агапурина и ангидразы было отмечено также у пациентов с имеющимися метастазами, по сравнению с группой больных без метастаз. Определение уровня данных маркеров может быть полезным прогностическим фактором у больных после нефрэктомии [69].

Определение уровня гамма-инолазы и альдолазы в сыворотке больных раком почки помогает в диагностировании и определении прогноза заболевания. При раке почки уровни этих ферментов были повышены (40% и 34% соответственно). При этом степень повышения коррелировала со стадией опухоли (37% в первой стадии, 59% во второй стадии, 72% – в третьей, 74% – в четвертой). При повышении уровня обоих маркеров пациенты имели худший прогноз, чем при повышении уровня только одного. Поэтому одновременное измерение этих маркеров обеспечивает более полную информацию о прогнозе заболевания [70].

Y. Kitamura и соавт. [71] исследовали экскрецию с мочой глицин-пролин-дипептидаминопептидазы (GP-DAP) N-ацетил-бетил-глюкозаминидазы. У 32 пациентов с почечно-клеточным раком экскреция этих ферментов была значительно выше по сравнению со здоровыми людьми.

Y. Naikagawa и соавт. [72] удалось выделить из ткани почечно-клеточного рака, удаленного хирургическим путем гликопротеин, содержащий оксалат кальция – нефрокалкин. Нефрокалкин пытались синтезировать в культуре почечно-клеточного рака *in vitro*, однако синтез этого гликопротеина оказался невозможным, из чего следует, что нефрокалкин производится почечно-клеточной тканью *in vivo* и может быть маркером рака почки.

При нефробластоме измеряли уровень плазматического полиамина [73]. В 92,4% случаев получили положительный результат. После хирургического лечения (нефрэктомии) уровень полиамина снизился в 58% случаев. Рост концентрации полиамина в плаз-

ме у пациентов, перенесших нефрэктомию, как правило, был связан с метастазированием (41,8% случаев). Из этого следует, что полиамин-контроль можно рекомендовать для наблюдения и прогнозирования течения нефробластомы у детей.

Таким образом, в настоящий момент существует множество данных о различных генетических, морфологических, иммунологических и молекулярных прогностических факторах при опухолях почки. Некоторые из них могут использоваться как диагностические и прогностические маркеры. Однако ни один из авторов не берет на себя смелость заявить однозначно об универсальности изученного им фактора. Использовать эти молекулярные, иммунологические, генетические и морфологические показатели необходимо в совокупности с классическими факторами прогноза выживаемости и риске метастазирования при раке почки. Остаются большие перспективы в изучении комбинаций данных признаков и оценке их прогностического значения. Несмотря на новизну и отсутствие большого опыта в использовании опухолевых маркеров, эта проблема очень актуальна в связи с развитием органосберегающей хирургии для выявления дополнительных критериев в выборе метода лечения больных с локализованными и небольшими опухолями почки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bostwick DC, Murphy GP. Diagnosis and prognosis of renal cell carcinoma: highlights from an international consensus workgroup. *Semin Urol Oncol* 1998; 16: 46-52
2. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочеполовых органов*. СПб.: Питер, 2000; 60-78
3. Возианов АФ, Романенко АМ, Сайдакова НА и др. Экологический патоморфоз почечноклеточного рака в загрязненных радионуклидами регионах Украины. *Журн АМН Украины* 2002; (1): 120-131
4. Brkovic D, Riedash G, Staehler G. *Urologie A* 1997; 36 (2): 103-108
5. Hafez KS, Novick AC, Campbell SC. *Ibid* 1997; 157 (4): 2067-2070
6. Klein EA, Novick AC. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. Baltimore, 1996; 207-217
7. Lerner SE, Hawkings CA, Blute ML et al. Partial nephrectomy. *J Urol* 1996; 155 (2): 61-66
8. Степанов ВН, Колпаков ИС, Серегин АВ. Материалы 3-й Всероссийской научн. конф. «Консервативная хирургия при опухоли почки» с участием стран СНГ. М., 1999; 151-158
9. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BH. The Heidelberg classification of renal cell tumors. *J Pathol* 1999; 183: 131-135
10. Kovacs G. Molecular genetics and diagnosis of renal cell tumors. *Urologie A* 1999; 38: 433-441
11. Delahunt B. Histopathologic prognostic indicators for renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1998; 15: 68-76
12. Fuhrman SA, Lasky LS, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 655-663
13. Hemmerlein B, Markus A, Wehner M et al. Expression of acute and late-stage inflammatory antigens, c-fms, CSF-1, and human monocytic serine esterase 1, in tumor-associated

macrophages of renal cell carcinomas. *Cancer Immunol Immunother* 2000; 49 (9): 485-492

14. Kowalczyk D, Skorpinski W, Kwias Z, Nowak J. Flow cytometric analysis of tumour-infiltrating lymphocytes in patients with renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2001; 53 (5): 543-548

15. Shabtai M, Ye H, Frischer Z et al. Increased expression of activation markers in renal cell carcinoma infiltrating lymphocytes. *J Urol* 2002; 168 (5): 2216-2219

16. Zolota V, Tsamandas AC, Melachrinou M et al. Expression of CD44 protein in renal cell carcinomas: association with p53 expression. *Urol Oncol* 2002; 7(1): 13-17

17. Huang J, Soffer SZ, Kim ES et al. p53 accumulation in favorable-histology Wilms tumor is associated with angiogenesis and clinically aggressive disease. *J Pediatr Surg* 2002; 37 (3): 523-527

18. Yoshioka K, Nakamura S. Chromosome 9 and 17 aberrations and p53 gene deletion detected by fluorescence in situ hybridization in renal-cell carcinoma. *Mol Urol* 2001; 5 (1): 11-17

19. Hashimoto H, Sue Y, Saga Y et al. Roles of p53 and MDM2 in tumor proliferation and determination of the prognosis of transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Int J Urol* 2000; 7 (12): 457-463

20. Rioux-Leclercq N, Turlin B, Bansard J et al. Value of immunohistochemical Ki-67 and p53 determinations as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma. *Urology* 2000; 55 (4): 501-505

21. Haitel A, Wiener HG, Blaschitz U et al. Biologic behavior and p53 overexpression in multifocal renal cell carcinoma of clear cell type: an immunohistochemical study correlating grading, staging, and proliferation markers. *Cancer* 1999; 85 (4): 432-438

22. Chemeris G, Loktinov A, Rempel A et al. Elevated content of p53 protein in the absence of p53 gene mutations as a possible prognostic marker for human renal cell tumors. *Virchows Arch* 1995; 426 (6): 563-569

23. Ghanem MA, Van der Kwast TH, Den Hollander JC et al. The prognostic significance of apoptosis-associated proteins BCL-2, BAX and BCL-X in clinical nephroblastoma. *J Cancer* 2001; 85 (10): 1557-1563

24. Paraf F, Gogusev J, Chretien Y, Droz D. Expression of bcl-2 oncoprotein in renal cell tumours. *J Pathol* 1995; 177 (3): 247-252

25. Chandler D, el-Naggar AK, Brisbay S et al. Apoptosis and expression of the bcl-2 proto-oncogene in the fetal and adult human kidney: evidence for the contribution of bcl-2 expression to renal carcinogenesis. *Hum Pathol* 1994; 25 (8): 789-796

26. Velickovic M, Delahunt B, McIver B, Grebe SK. Intragenic PTEN/MMAC1 loss of heterozygosity in conventional (clear-cell) renal cell carcinoma is associated with poor patient prognosis. *Mod Pathol* 2000; 15 (5): 479-485

27. Brenner W, Farber G, Herget T et al. Loss of tumor suppressor protein PTEN during renal carcinogenesis. *Int J Cancer* 2002 May; 99 (1): 53-57

28. Haitel A, Wiener HG, Neudert B et al. Expression of the cell cycle proteins p21, p27, and pRb in clear cell renal cell carcinoma and their prognostic significance. *Urology* 2001; 58 (3): 477-481

29. Yokogi H. Flow cytometric quantitation of the proliferation-associated nuclear antigen p105 and DNA content in patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 1996; 78 (4): 819-826

30. Leroy X, Zerimech F, Zini L et al. MUC1 expression is correlated with nuclear grade and tumor progression in pT1 renal clear cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002; 118 (1): 47-51

31. Kraus S, Abel PD, Nachtmann C et al. MUC1 mucin and trefoil factor 1 protein expression in renal cell carcinoma: correlation with prognosis. *Hum Pathol* 2002; 33 (1): 60-67

32. Fujita K, Denda K, Yamamoto M et al. Expression of MUC1 mucins inversely correlated with post-surgical survival of renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer* 1999; 80 (1-2): 301-308

33. Rotter M, Block T, Busch R et al. Expression of HER-2/

neu in renal-cell carcinoma. Correlation with histologic subtypes and differentiation. *J Cancer* 1992; 52 (2): 213-217

34. Fontana LO, Garcia Garcia F, Arcas Martinez Salas I et al. The expression of p53 and c-erb-2 in transitional cell carcinoma of the kidney pelvis and ureter and its relation to tumor progression and survival. *Arch Esp Urol* 2002; 55(7): 792-796

35. Ramp U, Bretschneider U, Ebert T et al. Prognostic implications of CD95 receptor expression in clear cell renal carcinomas. *Hum Pathol* 2003; 34 (2): 174-179

36. Rasmuson T, Grankvist K, Jacobsen J, Ljungberg B. Impact of serum basic fibroblast growth factor on prognosis in human renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2001; 37 (17): 2199-2203

37. Dosquet C, Coudert MC, Lepage E et al. Are angiogenic factors, cytokines, and soluble adhesion molecules prognostic factors in patients with renal cell carcinoma? *Clin Cancer Res* 1997; 3 (12 Pt 1): 2451-2458

38. Inoue K, Kamada M, Slaton JW et al. The prognostic value of angiogenesis and metastasis-related genes for progression of transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Clin Cancer Res* 2002; 8 (6): 1863-1870

39. Alami J, Williams BR, Yeger H. Expression and localization of HGF and met in Wilms' tumours. *J Pathol* 2002; 196 (1): 76-84

40. Stumm G, Eberwein S, Rostock-Wolf S et al. Concomitant overexpression of the EGFR and erbB-2 genes in renal cell carcinoma (RCC) is correlated with dedifferentiation and metastasis. *Int J Cancer* 1996; 69 (1): 17-22

41. Ghanem MA, van Steenbrugge GJ, Sudaryo MK et al. Expression and prognostic relevance of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (FLT-1) in nephroblastoma. *J Clin Pathol* 2003; 56 (2): 107-113

42. Edgren M, Lennernas B, Larsson A, Kalkner K. Angiogenic factors: vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (b-FGF) are not necessarily elevated in patients with advanced renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 2001; 21(2B): 1423-1429

43. Schraml P, Struckmann K, Hatz F et al. VHL mutations and their correlation with tumour cell proliferation, microvessel density, and patient prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *J Pathol* 2002; 196 (2): 186-193

44. Ottaiano A, Pisano C, De Chiara A et al. CD40 activation as potential tool in malignant neoplasms. *Tumor* 2002; 88 (5): 361-366

45. Ghanem M.A., Van Der Kwast TN, Sudaryo MK. Expression and prognostic value of CD44 isoforms in nephroblastoma (Wilms tumor). *J Urol* 2002; 168 (2): 681-686

46. Miyake H, Eto H, Arakawa S et al. Over expression of CD44V8-10 in urinary exfoliated cells as an independent prognostic predictor in patients with urothelial cancer. *J Urol* 2002; 167 (3): 1282-1287

47. Rioux-Leclercq N, Epstein JI, Bansard JY et al. Clinical significance of cell proliferation, microvessel density, and CD44 adhesion molecule expression in renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2001; 32 (11): 1209-1215

48. Li N, Tsuji M, Kanda K et al. Analysis of CD44 isoform v10 expression and its prognostic value in renal cell carcinoma. *BJU Int* 2000; 85 (4): 514-518

49. Fischer C, Georg C, Kraus S et al. CD44s, E-cadherin and PCNA as markers for progression in renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 1999; 19 (2C): 1513-1517

50. de Alava E, Panizo A, Sola I et al. CD44v6 expression is related to progression in renal epithelial tumours. *Histopathology* 1998; 33 (1): 39-45

51. Gunthert U, Stauder R, Mayer B et al. Are CD44 variant isoforms involved in human tumour progression? *Cancer Surv* 1995; 24: 19-42

52. Gilcrease MZ, Guzman-Paz M, Niehans G et al. Correlation of CD44S expression in renal clear cell carcinomas with subsequent tumor progression or recurrence. *Cancer* 1999; 86 (11): 2320-2326

53. Francois C, van Velthoven R, De Lathouwer et al. Galectin-1 and galectin-3 binding pattern expression in renal cell carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1999; 112 (2): 194-203

54. Ghanem MA, Van Der Kwast TH, Den Hollander JC et al. Expression and prognostic value of epidermal growth factor receptor, transforming growth factor- α , and c-erb B-2 in nephroblastoma. *Cancer* 2001; 92 (12): 3120-3129
55. Ramp U, Jaquet K, Reinecke P et al. Acquisition of TGF- β 1 resistance: an important progression factor in human renal cell carcinoma. *Lab Invest* 1997; 76 (5): 739-749
56. Papadopoulos I, Weichert-Jacobsen K, Wacker HH, Sprenger E. Correlation between DNA ploidy, proliferation marker Ki-67 and early tumor progression in renal cell carcinoma. A prospective study. *Eur Urol* 1997; 31(1): 49-53
57. Haitel A, Wiener HG, Migschitz B et al. Proliferating cell nuclear antigen and MIB-1. An alternative to classic prognostic indicators in renal cell carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1997; 107 (2): 229-235
58. Mitumori K, Kittleson JM, Itoh N et al. Chromosome 14q LOH in localized clear cell renal cell carcinoma. *J Pathol* 2002; 198 (1): 110-114
59. Diakoumis E, Sourvinos G, Kiaris H et al. Genetic instability in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1998; 33 (2): 227-232
60. Willers CP, Siebert R, Bardenheuer W et al. Genetic instability of 3p12-p21-specific microsatellite sequences in renal cell carcinoma. *Br J Urol* 1996; 77 (4): 524-529
61. Terpe HJ, Storkel S, Zimmer U et al. Expression of CD44 isoforms in renal cell tumors. Positive correlation to tumor differentiation. *Br J Urol* 1997; 87 (4): 424-429
62. Cairns P, Tokino K, Eby Y, Sidransky D. Localization of tumor suppressor loci on chromosome 9 in primary human renal cell carcinomas. *Cancer Res* 1995; 55 (2): 224-227
63. Polascik TJ, Cairns P, Epstein JI et al. Distal nephron renal tumors: microsatellite allelotype. *Cancer Res* 1996; 56 (8): 1892-1895
64. Fujioka T, Hasegawa M, Suzuki Y et al. Telomerase activity in human renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2000; 7 (1): 16-21
65. Dahse R, Fiedler W, Junker K et al. Telomerase activity and telomere lengths: alterations in renal cell carcinomas. *Kidney Int* 1999; 56 (4): 1289-1290
66. Tuzel E, Kirkali Z, Yorukoglu K et al. Metallothionein expression in renal cell carcinoma: subcellular localization and prognostic significance. *J Urol* 2001; 165 (5): 1710-1713
67. Wang L, Darling J, Zhang JS et al. Incidence of apoptosis and metallothionein expression in renal cell carcinoma. *Oncogene* 1998; 16 (5): 635-642
68. Braun C, Engel M, Seifert M et al. Expression of calpain I messenger RNA in human renal cell carcinoma: correlation with lymph node metastasis and histological type. *Int J Cancer* 1999; 84 (1): 6-9
69. Takenawa J, Kaneko Y, Kishishita M et al. Transcript levels of aquaporin 1 and carbonic anhydrase IV as predictive indicators for prognosis of renal cell carcinoma patients after nephrectomy. *Jpn J Cancer Res* 1994; 89(3): 324-329
70. Takashi M, Sakata T, Kato K. Use of serum gamma-enolase and aldolase A in combination as markers for renal cell carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1993; 84 (3): 304-309
71. Kitamura Y, Watanabe M, Komatsubara S, Sakata Y. Urinary excretion of glycine, proline dipeptidase, N-acetyl-beta-D-glucosaminidase, alanine aminopeptidase and low molecular protein in patients with renal cell carcinoma. *Hinyokika Kyo* 1990; 36 (5): 535-539
72. Nakagawa Y, Sirivongs D, Novy MB et al. Nephrocalcin: biosynthesis by human renal carcinoma cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1999; 52 (6): 1573-1579
73. Balitskaia OV, Berdinskikh NK, Kononenko NG. The possibilities of using the free polyamines of the peripheral blood as biochemical tumor markers in nephroblastoma in children. *Vopr Onkol* 1992; 38 (6): 674-682

Поступила в редакцию 22.11.2005 г.

© И.А.Корнеев, 2006
УДК 616.6-006.6-036.8

И.А.Корнеев

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ ВЫБОРЕ МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОВЕРХНОСТНЫМ И МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ УРОТЕЛИЯ

I.A.Korneev

COMPLEX ASSESSMENT OF PROGNOSTIC FACTORS IN CHOOSING METHOD OF TREATMENT OF PATIENTS WITH SUPERFICIAL AND LOCALLY-SPREAD CARCINOMA OF THE UROTHELIUM

Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. На основании комплексной оценки прогностических факторов разработать рекомендации по выбору метода лечения больных с карциномами уротелия. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективно изучены данные первичного обследования и пятилетнего диспансерного наблюдения после радикального хирургического лечения 452 больных поверхностным и местно-распространенным раком уротелия мочевого пузыря – 344 (76,1%), мочевого пузыря и уретры – 33 (7,3%), почечной лоханки – 37 (8,2%), мочеточника – 23 (5,1%), почечной лоханки и мочеточника – 15 (3,3%) пациентов соответственно. Соотношение мужчин и женщин составило 3,2:1, средний возраст – 62,4±13,2 года. Всем больным было проведено радикальное оперативное лечение. В дополнение к стандартному гистологическому исследованию категорий TNMG в опухолевой ткани выполняли подсчет эффекторов стромы, анализировали параметры распределения ядрышковых организаторов и индекса Ki-67. Выживаемость больных раком уротелия верхних и нижних мочевых путей после первого, третьего и пятого годов послеоперационного наблюдения составила 72%, 29%, 19% и 91,7%, 77,8%, 68,6% соответственно. У 69% больных в мочевом пузыре были выявлены рецидивы, срок появления рецидива колебался от 0,5 до 62 месяцев и в среднем составил 11,9±1,8 месяца. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Высокая пролиферативная активность, инвазивный рост, низкая степень дифференцировки, слабая выраженность стромального компонента и высокая степень его инфильтрации эффекторами, плоскоклеточный рак и аденокарцинома в сочетании с инфильтративным характером роста, множественностью и большими размерами новообразований у больных в возрасте старше 60 лет, с нарушениями уродинамики и инфицированием мочевых путей указывают на наиболее высокий риск послеоперационного прогрессирования и рецидивирования карцином уротелия. В зависимости от значений факторов риска разработаны рекомендации по выбору метода лечения пациентов. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Комплексный подход в выявлении прогностически неблагоприятных факторов, определяющих риск агрессивного биологического поведения рака после радикального хирургического вмешательства, дает возможность выбрать правильную лечебную тактику у больных с карциномами уротелия.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, рак почечной лоханки и мочеточника, прогноз.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to develop recommendations for choice of the method of treatment of patients with carcinomas of the urothelium. **PATIENTS AND METHODS.** A retrospective investigation of findings of primary examination and 5 year dispensary follow-up was carried on after radical surgical treatment of 452 patients with superficial and locally-spread carcinoma of the urothelium (urinary bladder – in 344 (76.1%), urinary bladder and urethra – 33 (7.3%), renal pelvis – 37 (8.2%), ureter – 23 (5.1%), renal pelvis and ureter – 15 (3.3%) patients respectively). The ratio of men and women was 3.2:1, mean age – 62.4±13.2 years. All patients underwent radical operative treatment. In addition to standard histological investigation of TNMG categories in tumor tissue the stroma effectors were calculated, an analysis of the parameters of distribution of nucleolus organizers and Ki-67 index was made. Survival of the patients with carcinoma of urothelium of the upper and lower urinary tracts after the first, third and fifth years of postoperative follow-up was 72%, 29%, 19%, and 91.7%, 77.8%, 68.6% respectively. Recurrences were found in the urinary bladder in 69% of the patients, the term of the appearance of recurrences was from 0.5 through 62 months and was at an average 11.9±1.8 months. **RESULTS.** High proliferative activity, invasive growth, low degree of differentiation, weakly pronounced stromal component and high degree of its infiltration by effectors, squamous cell cancer and adenocarcinoma in combination with the infiltrative character of growth, plurality and big sizes of tumors in patients older than 60 years, with impaired urodynamics and infected urinary tracts point to the highest risk of postoperative progressing and recurrences of carcinomas of the urothelium. Recommendations for choice of the method of treatment of such patients were developed depending on the significance of the risk factors. **CONCLUSION.** A complex approach in detection of prognostically unfavorable factors determining the risk of aggressive biological behavior of cancer after radical surgical interventions allows possible decision on the correct medical strategy in patients with carcinomas of the urothelium.

Key words: urinary bladder cancer, renal pelvis and ureter cancer, prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время выбор метода лечения больных раком уротелия мочевых путей в основном производят в зависимости от принадлежности опухолей к классификационным категориям [1]. Параметры существующей классификации по системе TNM [2] с учетом дифференцировки опухолевых клеток [3] отражают распространение новообразования и степень светооптического соответствия его клеток нормальной уротелиальной выстилке. Несмотря на то, что существует тесная связь между категориями TNM G и выживаемостью больных, эта классификационная система не позволяет учесть динамические характеристики злокачественного процесса, от которых зависит его потенциальная агрессивность [4]. Светооптическая характеристика опухолевых клеток не всегда позволяет полноценно судить об их биологической активности, так как не отражает всей полноты имеющихся в них, соответствующих злокачественной трансформации иммунологических, биохимических и генетических изменений [5, 6].

Таким образом, в соответствии с современными представлениями термин «рак уротелия» объединяет группу заболеваний, различающихся не только по первичным проявлениям и морфологическим характеристикам опухолей, но и по клиническому течению. Первоочередной задачей является выявление больных с высоким риском прогрессирования рака, которые нуждаются в наиболее радикальном подходе, использовании комплекса хирургических методов в сочетании с назначением средств химиотерапии и иммунотерапии. В то же время пациенты с благоприятным прогнозом должны быть освобождены от бремени ненужных лечебных мероприятий, следовать упрощенному протоколу динамического наблюдения и через определенный период времени сняты с учета.

Изучение возможных дополнительных прогностических факторов у больных раком уротелия проводится в разных направлениях. Несмотря на большой объем опубликованных работ, низкая воспроизводимость полученных разными авторами результатов и противоречивость выводов не позволяют однозначно рекомендовать универсальный прогностический критерий. Поэтому многие исследовательские центры идут путем анализа собственного клинического материала, выбора наиболее информативных признаков и использования комплекса полученных показателей в проспективных наблюдениях для последующей динамической коррекции. В нашем исследовании была проведена аналогичная работа с использованием клинических, биохимических, цитологических, гистологических,

морфометрических, иммуногистохимических и математических методов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены материалы ретроспективного анализа клинических и лабораторных данных первичного обследования и диспансерного наблюдения, полученных у 452 больных поверхностным и местно-распространенным раком уротелия. У 344 (76,1%) пациентов новообразования располагались в мочевом пузыре, у 33 (7,3%) – в мочевом пузыре и простатическом отделе мочеиспускательного канала, у 37 (8,2%) – в почечной лоханке, у 23 (5,1%) – в мочеточнике, у 15 (3,3%) – в почечной лоханке и мочеточнике.

Среди поступивших преобладали мужчины (345 чел., 76,3%), женщин было меньше (107 чел., 23,7%). Соотношение мужчин и женщин составило 3,2:1, при этом в подгруппе больных раком почечной лоханки и мочеточника оно оказалось равным 2:1, а в подгруппе больных раком мочевого пузыря и простатического отдела мочеиспускательного канала – 3,7:1. Возраст пациентов варьировал от 19 до 98 лет и в среднем составил $62,4 \pm 13,2$ года. У 306 (67,7%) больных опухоли были одиночными, множественные новообразования выявлены у 146 (32,3%) пациентов.

Все больные были радикально оперированы: 72 (96%) больным раком почечной лоханки и мочеточника выполнена радикальная нефроуретерэктомия с резекцией мочевого пузыря, 3 (4%) больным раком мочеточника – сегментарная резекция. При карциномах мочевого пузыря и уретры в стадиях Ta-T1 300 (79,6%) больным выполняли трансуретральную электрорезекцию опухоли. Лазерную коагуляцию новообразований применили у 17 (4,5%) пациентов. При инвазивных новообразованиях мочевого пузыря 20 (5%) больным выполняли радикальную цистэктомию. Проанализированы материалы 40 (10,6%) больных раком мочевого пузыря, которым с 1985 по 1991 гг. в городской онкологической больнице №8 была выполнена открытая резекция мочевого пузыря.

После выписки из стационара минимальная продолжительность жизни составила 2 месяца, максимальная – 30 лет. Выживаемость без признаков опухолевой прогрессии больных раком уротелия верхних и нижних мочевых путей после первого, третьего и пятого годов послеоперационного наблюдения составила 72%, 29%, 19% и 91,7%, 77,8%, 68,6% соответственно. У 69% больных в мочевом пузыре при контрольных цистоскопических исследованиях в послеоперационном периоде были выявлены рецидивы. Срок появления реци-

дива колебался от 0,5 до 62 месяцев и в среднем составил $11,9 \pm 1,8$ месяца.

Приготовление препаратов. Операционный биопсийный материал был фиксирован в 10% растворе нейтрального формалина и залит в парафин. Срезы толщиной 5-7 мкм, окрашенные гематоксилин-эозином, были подвергнуты обзорному морфологическому анализу, при котором стадию рака определяли в соответствии с классификацией TNM [2], а степень дифференцировки опухолевых клеток оценивали в соответствии с рекомендациями F. Mostofi et al. [3].

Изучение эффекторного звена было произведено с применением бинокулярного микроскопа при 600-кратном увеличении (объектив – 40×, бинокулярная насадка – 1,5×, окуляры – 10×). В препаратах были определены участки соединительной ткани, непосредственно прилежащие к опухоли, и в 7 полях зрения выполнен подсчет свободных клеток-эффекторов стромы.

Гистохимическая методика выявления антигена Ki-67 и расчет индекса мечения. После депарафинизации срезы опухоли толщиной 5 мкм инкубировали с моноклональными антителами MIB-1 (1:100; Immunotech, Inc., Westbrook, USA), визуализацию обеспечивали за счет инкубации ткани в растворе 3-амино-9-этилкарбазола (АЕС, Sigma, Pool, UK). Далее при увеличении 600× подсчитывали количество Ki-67 антиген-положительных клеток в 15 полях зрения.

Методика окрашивания и подсчета аргентофильных гранул в ядрышкообразующих районах хромосом. После депарафинизации срезы опухоли толщиной 5 мкм красили раствором азотнокислого серебра по методике Howell and Black [7]. После этого в 100 ядрах прилежащих друг к другу клеток рака мочевого пузыря при помощи иммерсионного микроскопа с увеличением $\times 1000$ и микрофокусировкой подсчитывали количество ядрышек и отдельно расположенных в них аргентофильных гранул, а также рассчитывали их соотношение (коэффициент насыщенности).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашей работе проведена комплексная оценка клинических, гистологических и биологических признаков. При этом было установлено, что на высокий риск прогрессирования рака почечной лоханки и мочеточника наиболее точно указывают биологические и гистологические признаки новообразований (табл. 1).

Предсказание вероятности пятилетней выживаемости больных раком уротелия почечной лоханки и мочеточника после радикального оперативного лечения может быть произведено ($RI=0,81$; $F=40,93$; $p<0,0001$) с учетом минимальных значений индекса пролиферации $Ki-67_{Min}$ ($p<0,00001$), степени дифференцировки раковых клеток ($p<0,00001$) и среднего количества макрофагов стромы ($p=0,00002$) в соответствии со следующим выражением:

$$ПВ = (4,229 - 0,107 \times Ki-67_{Min} - 0,736 \times G + 0,092 \times МФ_M) \times 100\% \quad (1),$$

где

ПВ – вероятность пятилетней выживаемости больных (%);

$Ki-67_{Min}$ – минимальное значение индекса пролиферации Ki-67 после изучения 15 полей зрения (ув. 600×);

G – степень дифференцировки опухолевых клеток ($G1=3$, $G2=2$, $G3=1$);

$МФ_M$ – среднее количество макрофагов стромы, после изучения 15 полей зрения (ув. 600×).

На основании анализа признаков, перечисленных в табл. 1, пациентам может быть рекомендовано комбинированное лечение и в дополнение к радикальному хирургическому вмешательству – нефроуретерэктомии с резекцией мочевого пузыря, проведение курса системной химиотерапии. Значения всех перечисленных прогностически неблагоприятных показателей, за исключением глубины инвазии рака, могут быть определены на этапе предоперационной диагностики, поэтому представление о необходимости использования химиотерапевтических средств может предше-

Таблица 1

Биологические и гистологические признаки высокого риска прогрессирования рака уротелия почечной лоханки и мочеточника

Признак	Значение
Высокое значение индекса пролиферации Ki-67	≥ 23
Большая глубина инвазии рака (pT)	$\geq pT2$
Низкая степень дифференцировки опухолевых клеток (G)	G3
Большое количество эозинофильных лейкоцитов в опухолевой строме (в поле зрения, ув. 600×)	$\geq 0,3$
Большое количество макрофагов в опухолевой строме (в поле зрения, ув. 600×)	≥ 3
Плоскоклеточный рак	+
Аденокарцинома	+
Слабая выраженность стромального компонента новообразования (% поля зрения, ув. 600×)	< 50

Клинические признаки высокого риска прогрессирования рака уротелия почечной лоханки и мочеточника

Признак	Значение
Инфильтративный характер роста опухоли	+
Количество опухолей	≥2
Быстрое развитие рецидива, мес	≤3
Позднее обращение (мес. после появления симптомов)	>6
Возраст больного, лет	≥60
Боли в пояснице	+
Гидроуретеронефроз	+
ДГПЖ	+
Активная фаза хр.пиелонефрита	+

ствовать радикальному хирургическому лечению, что дает возможность применить неоадьювантный режим химиотерапевтического воздействия.

Прогностически благоприятные значения показателей, представленных в табл. 1, открывают перспективы для применения органосохраняющего лечения. При этом также должны быть приняты во внимание клинические прогностические факторы, указанные в табл. 2.

Предсказание вероятности пятилетней выживаемости больных раком уротелия почечной лоханки и мочеточника после радикального оперативного лечения может быть также произведено ($R^2=0,81$; $F=21,23$; $p<0,0001$) при помощи комплексной оценки биологических, гистологических и клинических прогностических факторов в соответствии со следующим выражением:

$$ПВ = (0,808 \times ПК - 5,544 \times pT + 5,424 \times БП + 0,226 \times Ki-67_{Max} - 0,736 - 38,594) \times 100\% \quad (2),$$

где

ПВ – вероятность пятилетней выживаемости больных (%);

ПК – уровень протромбина сыворотки крови, ммоль/л;

pT – глубина инвазии рака (pTa=1, pT1=2, pT2=3, pT3=4, pT4=5);

БП – наличие болей в поясничной области (нет = 0, есть = 1);

Ki-67_{Max} – максимальное значение индекса про-

лиферации Ki-67 после изучения 15 полей зрения под ув. 600×

Признаки, перечисленные в табл. 1 и табл. 2, указывали также на высокую вероятность рецидивирования рака почечной лоханки и мочеточника в мочевой пузырь, при котором больным следует рекомендовать проведение адьювантной внутривульварной противорецидивной терапии. Всех остальных больных следует отнести к группе с умеренным риском развития рецидива рака в мочевом пузыре, при котором решение о проведении противорецидивного лечения следует обсуждать индивидуально, с учетом других прогностических факторов.

Как и у больных с карциномами уротелия верхних мочевых путей, на высокий риск прогрессирования рака мочевого пузыря и простатического отдела мочеиспускательного канала наиболее точно указывали биологические и гистологические признаки новообразований (табл. 3).

На основании анализа признаков, перечисленных в табл. 3, пациентам с поверхностными карциномами может быть рекомендовано проведение радикальной цистэктомии. В тех случаях, когда эти прогностически неблагоприятные признаки наблюдаются у больных с инвазивным раком, хирургическое лечение следует комбинировать с курсом системной химиотерапии. Значения всех перечисленных прогностически неблагоприятных показателей, за исключением глубины инвазии рака, могут быть определены на этапе предоперационной диагностики, поэтому представление о необходимости использования химиотерапевтических средств у больных инвазивным раком может предшествовать радикальному хирургическому лечению, что дает возможность использовать неоадьювантный режим химиотерапевтического воздействия.

Прогностически благоприятные значения показателей, представленных в табл. 3, открывают перспективы для применения щадящего режима послеоперационного динамического наблюдения больных поверхностным раком мочевого пузыря,

Таблица 3

Биологические и гистологические признаки высокого риска прогрессирования рака уротелия мочевого пузыря и простатического отдела мочеиспускательного канала

Признак	Значение
Большая глубина инвазии рака (pT)	≥pT1
Низкая степень дифференцировки опухолевых клеток (G)	G3
Большая неоднородность распределения аргентофильных гранул в ядрышках опухолевых клеток (SD, %)	≥4,3
Большое число ядрышек в ядрах опухолевых клеток	≥1,64
Большая степень неоднородности распределения тучных клеток в опухолевой строме (SD, %)	≥2,4
Большое количество макрофагов в опухолевой строме (в поле зрения, ув. 600×	≥10
Плоскоклеточный рак	+
Аденокарцинома	+
Слабая выраженность стромального компонента новообразования (% поля зрения, ув. 600×	<50

**Клинические признаки высокого риска прогрессирования рака
уротелия мочевого пузыря и простатического отдела
мочеиспускательного канала**

Таблица 4

Признак	Значение
Инфильтративный характер роста опухоли	+
Размер опухоли, см	>4
Количество опухолей	≥2
Расположение опухолей на передней стенке и в шейке мочевого пузыря	+
Расположение опухолей в простатическом отделе уретры	+
Сопутствующий рак in situ уротелия	+
Быстрое развитие рецидива, мес	≤3
Позднее обращение (мес. после появления симптомов)	>6
Возраст больного, лет	≥60
Боли в пояснице	+
Гидроуретеронефроз	+
ДГПЖ	+
Активная фаза хр.пиелонефрита	+

ПС – площадь стромального компонента опухоли (среднее значение, рассчитанное после изучения 7 полей зрения при ув. 600×).

Признаки, перечисленные в табл. 3 и табл. 4, указывали также на высокую вероятность рецидивирования рака мочевого пузыря, при этом параметры распределения ядрышек и аргентофильных гранул в ядрышках позволяли уточнить срок рецидивирования. Больным с высоким риском рецидивирования рака в мочевой пузырь сле-

дует рекомендовать адыювантную внутривезикулярную химио- или иммунотерапию и последующее контрольное обследование не позднее трех месяцев после оперативного лечения. Пациентам с низкой вероятностью развития рецидивов можно рекомендовать более щадящий режим послеоперационных контрольных обследований. Больным, у которых, несмотря на проведение противорецидивной терапии, продолжают развиваться поверхностные рецидивы с низким риском прогрессирования, может быть проведена лазерная коагуляция опухоли.

а при инвазивном раке позволяют решить вопрос о возможности органосохраняющего лечения. При этом также следует принять во внимание клинические прогностические факторы, указанные в табл. 4.

В соответствии с полученными данными о вероятной продолжительности жизни больных раком уротелия мочевого пузыря и простатического отдела мочеиспускательного канала можно судить ($R^2=0,74$; $F=11,15$; $p<0,0001$) на основании комплексной оценки биологических, гистологических и клинических прогностических факторов в соответствии со следующим выражением:

$$\text{ПЖ} = 151,544 - 26,428 \times \text{pT} + 14,529 \times \text{XP} - 3,513 \times \text{P} + 1,338 \times \text{AG}_{\text{CV}} - 10,183 \times \text{Y}_{\text{Max}} + 1,614 \times \text{Y}_{\text{CV}} - 69,776 \times \text{KN}_{\text{Max}} + 35,408 \times \text{KN}_A - 2,437 \times \text{KN}_{\text{CV}} - 0,224 \times \text{СК} - 5,533 \times \text{ПС} \quad (7.5),$$

где

pT – глубина инвазии рака (pTa=1, pT1=2, pT2=3, pT3=4, pT4=5),

XP – характер роста опухоли (папиллярный=1, инфильтративный=2, папиллярно-инфильтративный=3),

AG_{CV} – коэффициент вариации распределения аргентофильных гранул в ядрышках 100 прилежащих друг к другу опухолевых клеток, %,

Y_{Max} и Y_{CV} – максимальное число коэффициентов вариации распределения ядрышек в 100 прилежащих друг к другу опухолевых клетках,

KN_{Max}, KN_A и KN_{CV} – максимальное значение, коэффициенты асимметрии и вариации коэффициента насыщенности ядрышек гранулами при анализе 100 прилежащих друг к другу опухолевых клеток,

СК – среднее число эффекторов стромы карцином мочевого пузыря и простатического отдела мочеиспускательного канала при исследовании 7 полей зрения (увеличение 600×),

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных раком почечной лоханки и мочеочника, не имеющих признаков метастазирования, радикальное органосохраняющее лечение – нефроуретерэктомия с резекцией мочевого пузыря является общепринятым подходом, который обеспечивает абластичность в сочетании с профилактикой рецидивирования карцином в труднодоступных для динамического послеоперационного контроля верхних мочевых путях на стороне первичного поражения [4]. Тем не менее, у многих пациентов только хирургического лечения оказывается недостаточно: в послеоперационном периоде рак рецидивирует и прогрессирует, что требует проведения дополнительных лечебных мероприятий. В то же время практика показывает, что у отобранных пациентов с единичными папиллярными поверхностными опухолями может быть успешно проведено менее радикальное вмешательство – сегментарная резекция или эндоскопическая резекция стенки лоханки или мочеочника [8]. Данные, полученные в нашей работе открывают перспективы для дальнейшего применения щадящих органосохраняющих операций у больных с благополучным прогнозом и своевременного применения адыю-

вантной терапии при высоком риске прогрессирования рака.

У большинства больных раком мочевого пузыря опухоли диагностируют на раннем этапе, при котором возможно проведение органосохраняющего лечения. Трансуретральная резекция поверхностных карцином мочевого пузыря успешно применяется на протяжении многих лет в большинстве стран мира. Тем не менее в послеоперационном периоде у 70% пациентов могут появляться рецидивные опухоли [9], среди которых можно выделить три группы. Первая состоит из пациентов, у которых после первичной трансуретральной резекции не наблюдают рецидивов, вторую составляют больные с рецидивирующим течением рака и низким риском прогрессии, в третью — относят пациентов с высокозлокачественными поверхностными карциномами, более половины которых, несмотря на самое агрессивное консервативное лечение, со временем превратятся в инвазивный рак [1].

Первоочередной задачей специалистов является скорейшее выявление пациентов, принадлежащих к третьей группе, так как им требуется в максимально короткие сроки проводить радикальное лечение. Необходимо также идентифицировать пациентов с риском прогрессирования рака среди второй группы и предложить им выбор между радикальным лечением и максимально агрессивным консервативным подходом, в случае неудачи которого также потребуются радикальное лечение. Следует отобрать больных второй группы с рецидивирующим течением рака без риска прогрессирования для проведения эффективной противорецидивной терапии. И, наконец, уточнение принадлежности пациентов к первой группе позволит отказаться от ненужных лечебных мероприятий и следовать более щадящему режиму динамического наблюдения.

Радикальная цистэктомия в большинстве стран является методом выбора при лечении больных инвазивным раком мочевого пузыря. В ходе операции производят лимфаденэктомию, а вместе с мочевым пузырем единым блоком удаляют предстательную железу и семенные пузырьки у мужчин, а также мочеиспускательный канал, матку, придатки и переднюю стенку влагалища у женщин. Несмотря на это у многих больных происходит дальнейшее прогрессирование заболевания. Показатели 5-летней выживаемости за последние годы практически не изменились и при стадиях pT2, pT3 и pT4 составляют 63%, 31% и 21% соответственно [4]. Лишь глубина инвазии рака и опухолевое поражение регионарных лимфатических узлов в настоящее время позволяют прогнозировать послеоперационную

выживаемость больных без прогрессирования рака, что явно недостаточно для точного выбора тактики лечения. Появление дополнительных прогностических факторов для идентификации опухолей более высокой злокачественности позволило бы отобрать кандидатов для проведения адъювантной системной химиотерапии, а в некоторых случаях, возможно, стало бы поводом для отказа от выполнения радикального хирургического вмешательства.

Радикальная цистэктомия — это еще и травматичная операция, проведение которой сопровождается риском интра- и послеоперационных осложнений, требует от больного адаптации и изменения привычного образа жизни. Известно, что у отобранных больных может быть успешно проведена трансуретральная и открытая резекция стенки мочевого пузыря с инвазивной карциномой уротелия. Результаты подобного консервативного подхода особенно впечатляют при комбинации хирургического лечения с неоадъювантной химиотерапией [10]. Полученное в нашей работе расширение представлений о факторах риска прогрессирования рака способствует более точному отбору пациентов для органосохраняющих вмешательств. Кроме того, оно позволяет выбрать методы лечения при невозможности провести радикальную цистэктомию при раке стадии T2, T3 и T4 у больных с сопутствующими заболеваниями и общим неудовлетворительным состоянием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексный подход в выявлении прогностически неблагоприятных факторов, определяющих риск агрессивного биологического поведения рака после радикального хирургического вмешательства, дает возможность выбрать правильную лечебную тактику у больных с поверхностными и местно-распространенными карциномами уротелия. Взвешенная оценка возможности проведения операции, тщательная предоперационная подготовка, совершенствование хирургической техники, поддержание стабильного состояния больного в ближайшем послеоперационном периоде, а также при использовании химиотерапевтических препаратов и средств иммунотерапии позволяет минимизировать риск прогностически неблагоприятных осложнений на этапе лечебных мероприятий.

Благодарности

Автор выражает глубокую благодарность проф. С.Х. Аль-Шукри, проф. М.Г. Рыбаковой, к.м.н. А.Г. Тюрину и к.м.н. В.В. Козлову за консультации, а также содействие в организации и применении методик, использованных в работе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочеполовых органов*. Питер, СПб., 2000; 100-220
2. Sobin LH, Wittekind C. *Urinary bladder. TNM classification of malignant tumours*. 5th ed. Willey-Liss, New York, 1997; 187-190
3. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. *Histological typing of urinary bladder tumours*. 10th ed. World Health Organisation, Geneva, 1973; 3-118
4. Матвеев БП. *Клиническая онкоурология*. Вердана, М., 2003; 197 – 270
5. Аничков НМ, Толыбеков АС. *Уротелий: норма, воспаление, опухоль*. Казахстан, Алма-Ата., 1987; 111-212
6. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочевого пузыря в пожилом и старческом возрасте*. Издательство СПбГМУ, СПб., 1999; 115 – 163
7. Howell WM, Black DA. Controlled silver staining of nucleolus organiser regions with a protective colloidal developer: a one step method. *Experientia* 1980; 36: 1014-1015
8. Комяков БК, Идрисов ШН, Новиков АИ и др. Оперативное лечение эпителиальных опухолей верхних мочевыводящих путей. *Урология* 2004; 4: 12 – 15
9. Лопаткин НА, Даренков СП, Чернышев ИВ и др. Диагностика и лечение рака мочевого пузыря. *Урология* 2004; 1: 12-17
10. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15(3): 1022-1029

Поступила в редакцию 10.10.2005 г.

© А.А.Кисина, Е.С.Рысс, А.А.Яковенко, И.М.Колосова, И.Г.Каюков, 2006
УДК 616.61-06:616.453-008.61

А.А. Кисина, Е.С. Рысс, А.А. Яковенко, И.М. Колосова, И.Г. Каюков

СИНДРОМЫ БАРТТЕРА И ГИТЕЛЬМАНА В ПРАКТИКЕ «ВЗРОСЛОГО» НЕФРОЛОГА

A.A. Kisina, E.S. Ryss, A.A. Yakovenko, I.M. Kolosova, I.G. Kayukov

BARTTER AND HITTELMAN SYNDROMES IN PRACTICE OF «ADULT» NEPHROLOGISTS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, кафедра нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: синдром Барттера, синдром Гительмана, клиническое наблюдение, взрослые.

Key words: Bartter syndrome, Hittelman syndrome, clinical observation, adults.

В 1962 F.C. Bartter и соавт. [1] описали двух пациентов с гипокалиемическим алкалозом, гиперальдостеронизмом на фоне нормального артериального давления (АД), сниженной прессорной реакцией на введение ангиотензина II (АП) и гиперплазией юкстагломерулярного аппарата почек (ЮГА). В 1966 году H.J. Gitelman и соавт. представили истории болезни трех пациентов с мышечной слабостью, обусловленной дефицитом K^+ , и хроническим дерматитом (возможно, атрибут дефицита Mg^{2+}) вследствие потерь указанных ионов с мочой [2]. Заболевание также протекало на фоне гиперальдостеронизма и гиперренинемии. Описанное состояние, получившее наименование «Синдром Гительмана» (СГ), включало явные признаки сходства с синдромом, описанным F.C. Bartter и соавт. в 1962.

Эти наблюдения легли в основу открытия целой группы наследственных тубулопатий, получивших в качестве одного из наиболее распространенных название «Синдром Барттера» (СБ) [3].

Довольно долгое время синдромы Барттера и Гительмана справедливо оставались прерогативой педиатров. Однако накопление опыта в диагностике и лечении этих состояний привело к тому, что стали возрастать вероятность и столкновения с ними и «взрослых» специалистов. Это было связано с тем, что многие пациенты, у которых те или иные варианты СБ выявлялись в детстве и даже в антенатальном периоде, доживали до взрослого возраста и, следовательно, переходили под наблюдение «взрослых» нефрологов. С другой стороны, накопление клинического опыта показало, что некоторые варианты данных нефропатий впервые манифестируют у взрослых, молодых или даже

пожилых людей. Особенно значимым данное положение оказалось справедливым для синдрома Гительмана [4].

В свое время была создана клиническая классификация этих наследственных аутосомных, в большинстве своем рецессивных, тубулопатий, которую с незначительными изменениями, предлагают применять и в настоящее время [3]. Согласно этой классификации, СБ подразделяется на следующие подгруппы:

1. Антенатальный СБ (гиперпростагландин E_2 синдром).
2. Классический СБ.
3. Синдром Гительмана.
4. Псевдо-Барттеровский синдром.

Однако достижения современной генетики и молекулярной биологии позволили не только раскрыть первопричины этих состояний (мутации генов, кодирующих соответствующие ионные транспортеры или рецепторы), но и провести клинко-патофизиологические параллели.

В настоящее время выделяют следующие варианты синдрома Барттера (табл. 1) [5].

Детальное описание проблем некоторых наследственных тубулопатий недавно было дано на страницах журнала «Нефрология» в великолепном обзоре Я.Ф. Зверева и соавт. [3]. К данной статье мы настоятельно рекомендуем обратиться и нашим читателям. Поэтому здесь мы только весьма кратко остановимся лишь на некоторых основных чертах синдромов Барттера и Гительмана.

Угнетение активности NKCC2, CLC-Kb или ROMK-каналов, расположенных в эпителии клеток толстого восходящего отдела петли Генле (ТолВПГ), в конечном итоге нарушает сложную

Таблица 1

Варианты синдрома Барттера (I. Zelkovic и соавт. [5])

Фенотип	Генотип	Локус	Транспортер/протеин	Локализация	N OMIM
Аntenатальный СБ	SLC12A1 (тип I)	15q15-21	NKCC2	ТолВПГ	241200
Классический СБ	KCNJ1(тип II)	11q24-25	ROMK	ТолВПГ	601678
СГ	CLCNKB (тип III)	1p36	CLC-Kb	ТолВПГ	602023
	SLC12A3	16q13	NCCT (TSC)	ДИК	263800
	CLCNKB	1p36	CLC-Kb	ТолВПГ	602023
СБ с нейросенсорной глухотой	BSND(тип IV)	1p31	Барттин (β-субъединица CLC-Ka/CLC-Kb)	ТолВПГ/Внутренне ухо	602522
Аутосомно-доминантная гипокальциемия	CASR	3q13.3-q21	CaSR	ТолВПГ	601198

Примечание. OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man. СБ-синдром Барттера, СГ - синдром Гиттельмана. Некоторые авторы рассматривают СГ как СБ тип IV, а СБ с нейросенсорной глухотой как СБ типа V (Я.Ф. Зверев и соавт. [3]).

систему транспорта ионов в данном отделе нефрона. Это приводит к салурезу и диурезу и целому ряду последующих расстройств, очень напоминающих те, которые возникают при длительном применении петлевых диуретиков (псевдо-Барттеровский синдром). Напомним, что данные препараты являются специфическими ингибиторами Na,K,2Cl-котранспортера (NKCC2), расположенного на апикальных мембранах клеток ТолВПГ.

Если страдает Na,Cl-котранспортер (тиазид-чувствительный транспортер – NCCT; TSC), находящийся на люменальных мембранах клеток дистального извитого канальца (ДИК), то у пациента развивается клиническая картина СГ, похожая на состояние, возникающее при продолжительном приеме тиазидовых диуретиков.

В любом случае, наследственные тубулопатии, связанные с вовлечением ионных транспортеров, находящихся в ТолВПГ или ДИК (см. табл. 1), в своей клинической картине имеют ряд сходных черт. Все они проявляются гипокалиемией, гипохлоремическим (гипокалиемическим) метаболическим алкалозом, той или иной степенью активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Часто (но не всегда) они сопровождаются полиурией и полидипсией. Артериальное давление у пациентов с этими заболеваниями обычно оста-

ется нормальным или даже пониженным. Фильтрационная способность почек длительное время сохраняется на приемлемом уровне.

В то же время существует и ряд специфических признаков, в той или иной мере характерных для различных вариантов рассматриваемых тубулопатий (см. табл. 1), которые в основном, но не окончательно, определяются генотипом заболевания (табл. 2).

Раскрытие молекулярно-генетической природы СБ первоначально привело к представлению о том, что его фенотип (клиническая картина того или иного варианта синдрома) решающим образом зависит от его генотипа. Однако, оставаясь в основном справедливым, это положение в ряде деталей вскоре стало подвергаться ревизии. Во-первых, выявление такого типа СБ, как синдром Барттера, сочетающийся с нейросенсорной глухотой (тип IV СБ – см. табл. 1), который согласно молекулярно-генетической природе относится к патологии CLC-Kb-каналов и связан с изменениями специального белка – барттина, выполняющего по сути роль бета-субъединицы канала, обычно приводит к формированию клинической картины не классического, а фактически антенатального синдрома Барттера [6]. Во-вторых, описаны случаи, когда мутации гена, кодирующего CLC-Kb-каналы, со-

Таблица 2

Проявления основных вариантов синдрома Барттера

Аntenатальный СБ (может выявляться до рождения)	Классический СБ(чаще выявляется в раннем детстве)	СГ(у детей с 6 лет или у взрослых)
Полигидроамниоз Преждевременные роды Задержка развития Полиурия/полидипсия Тетания Хондрокальциноз Большие глаза Оттопыренные уши Выступающий лоб Опушенные углы рта Возможно косоглазие Гиперкальцийурия Снижение концентрирования и разведения мочи Повышение экскреции ПГЕ ₂ мочой	Задержка роста Задержка развития Полиурия/полидипсия Рвоты Запоры Тенденция к дегидратации Обычно нет: нефрокальциноза хондрокальциноза тетании Экскреция кальция с мочой нормальна или увеличена Концентрирование мочи обычно не нарушено	Часто клиники нет (появляется при провоцирующих обстоятельствах) -устоляемость -мышечная слабость -эпизоды тетании (спазмы кистей и стоп) В некоторых семьях – хондрокальциноз (боли, припухлость, тугоподвижность суставов) Депрессия и другие нарушения психики Гипомагниемия Гипокальцийурия

Таблица 3

Показатели общего анализа мочи

Показатели	Дата			
	16.12.03	10.11.04	22.07.05	16.09.05
Отн. плотность	1016	1015	1010	1006
Реакция	щелочная	щелочная	щелочная	щелочная
Белок	нет	нет	нет	нет
Сахар	нет	нет	нет	нет
Лейкоциты	1 - 3 в п/зр.	2 - 5 в п/зр.	2 - 3 в п/зр.	Ед. в п/зр.
Эритроциты	ед. в п/зр.	ед. в п/зр.	ед. в п/зр.	ед. в п/зр.
Цилиндры	ед. в п/зр.	ед. в п/зр.	ед. в п/зр.	ед. в п/зр.

Таблица 4

Результаты биохимического исследования сыворотки крови

Показатели	Дата			
	16.12.03	10.11.04	22.07.05	16.09.05
Общий белок, г/л	86	79.0	85	69
Холестерин общий, ммоль/л	5.07	4.26	-	4.03
Щелочная фосфатаза, Е/л	-	-	-	47.0
Кальций ионизированный, ммоль/л	1.25	1.26	1.21	1.12
Натрий, ммоль/л	139.6	138.0	136.3	138.6
Калий, ммоль/л	2.52	2.8	2.23	3.0
Мочевина, ммоль/л	6.62	4.18	5.03	1.1
Креатинин, ммоль/л	0.092	0.092	0.119	0.116

ответствовали клинике, имеющей признаки либо антенатального СБ, либо СГ [5]. В-третьих, представлены наблюдения, когда с течением времени при молекулярно-генетически доказанной природе патологии CLC-Kb-каналов с течением времени происходила трансформация клинической картины от классического СБ к синдрому Гиттельмана [5].

Так или иначе, «взрослые» врачи все чаще и чаще стали наблюдать пациентов с описанными выше вариантами наследственных тубулопатий. Следует, однако, признать, что большинство из нас (российских «взрослых» нефрологов) оказалось не готовыми к сложившейся ситуации в силу недостаточного знакомства с этой довольно редкой, но весьма интересной патологией. Представляется, что приведенное ниже описание клинического наблюдения может в какой-то мере восполнить данный пробел.

Больная, С., 27 лет поступила в 1-е нефрологическое отделение клиники пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (СПбГМУ) в плановом порядке по направлению городского консультативного нефрологического центра Санкт-Петербурга (ГНЦ), с жалобами на выраженную общую слабость, судороги нижних и верхних конечностей, сонливость. Из анамнеза известно, что до 1998 года (возраст 20 лет) считала себя здоровой, о наличии заболеваний почек и мочевыводящих путей, изменений в анализах мочи ничего не знала. Повышения цифр АД не регистрировалось. В 1998 после выраженного психоэмоционального стресса резко похудела на 14 кг с 45 кг до 31 кг. К врачам не обращалась вплоть до 2003 года. В 2003 году (в возрасте 25 лет) в связи с малым весом обследовалась у терапевта по месту жительства, где впервые по УЗИ почек выявлен симптом подчеркнутых пирамид (губчатая почка?).

Для уточнения диагноза направлена (15.12.2003) на нефрологическое отделение Ленинградской Областной Клинической больницы (ОКБ), где больной выполнено всестороннее обследование: *клинический анализ крови*: Эр. – 4.3, Нб – 140, Лейк. – 6.8, СОЭ – 15; *общий анализ мочи* (табл. 3); *биохимическое исследование сыворотки крови* (табл. 4); *проба Зимницкого*: 1003 – 1026, D > H; Проведена оценка функционального состояния почек (табл. 5); определена концентрация альдостерона в плазме (КАП): 500 нг/мл (норма – 8 – 355 нг/мл); *УЗИ почек и надпочечников*: правая почка размером 9,4 × 3,5 см, паренхима 1,3 – 0,9, контуры: ровные, экзогенность: не изменена, пирамиды: овальные d = 0,9 см с гиперэхогенным ободком, чашечно-лоханочный комплекс: не изменен. В проекции почки: без особенностей, расположена: опущена нижним полюсом до гребня подвздошной кости; левая почка размером 9,2 × 3,5 см, паренхима 1,4 – 0,9, контуры: ровные, экзогенность: не изменена, пирамиды: овальные d = 0,9 см с гиперэхогенным ободком, чашечно-лоханочный комплекс не изменен. В проекции поч-

ки: без особенностей, расположена обычно. Область надпочечников без особенностей; экскреторная урография. Заключение: выделительная функция почек сохранена, правосторонний нефроптоз 1 ст.; *дуплексное сканирование и доплерография сосудов почек*. Заключение: гемодинамически значимых нарушений кровотока по почечным артериям на всех уровнях не получено. Данных за повышение внутривисцерального сосудистого сопротивления не выявлено; *консультация эндокринолога*: гипокалиемия, вероятно, обусловлена патологией почек, данных за альдостерому нет.

В ходе проведенного обследования данных в пользу губчатой почки не получено, артериальная гипертензия не зарегистрирована, эндокринная патология исключена. *Выставлялся диагноз*: аномалия развития мочевой системы: гипопластическая дисплазия почек, хронический интерстициальный нефрит вне обострения, гипокалиемическая почка, изолированный мочевой синдром, правосторонний нефроптоз 1 ст. Сохранная функция почек.

В ходе госпитализации проводилась алиментарная и медикаментозная коррекция выявленной гипокалиемии. В удовлетворительном состоянии выписалась (30.12.2003) под наблюдения нефролога ГНЦ с рекомендацией приема препаратов калия.

Вплоть до 11.2004 года у нефролога не наблюдалась, эпизодически принимала препараты калия, контроль калия крови не проводился. 09.11.2004 в связи с появлением судорог нижних и верхних конечностей повторно была госпитализирована на нефрологическое отделение ОКБ для обследования и уточнения диагноза.

В процессе госпитализации вновь предпринято развернутое обследование. *Клинический анализ крови*: Эр – 3.9, Нб – 132, Лейк. – 4.1, СОЭ – 9; *общий анализ мочи*: см. табл. 3; *биохимическое исследование сыворотки крови*: см. табл. 4; *проба Зимницкого*: 1007 – 1028, D > H; проведена оценка функционального состояния почек: см.

Таблица 5

Показатели функционального состояния почек

Показатели	Дата				
	18.12.03	14.11.04	25.07.05	19.09.05	29.09.05
Креатинин сыворотки, ммоль/л	0.082	0.092	0.109	0.112	0.111
Мочевина сыворотки, ммоль/л	6.62	4.18	4.01	1.4	1.1
Натрий сыворотки, ммоль/л	139	138.0	132.1	135.5	138.8
Калий сыворотки, ммоль/л	2.75	3.23	2.55	3.5	3.0
Кальций сыворотки, общий, ммоль/л	-	2.6	2.5	2.34	2.4
суточная. экскреция Са с мочой, ммоль/24 ч	1.55	-	-	2.99	3.7
СПБ, г/24 ч	0.031	-	-	следы	0.2
СКФ, мл/мин	59.9	49.3	50.3	68.8	73.6

Примечание. СПБ - суточная потеря белка.

табл. 4; Определены параметры кислотно-основного состояния (КОС) крови (табл. 6); *УЗИ почек и надпочечников*: правая почка размером 9,3 × 3,6 см, паренхима 1,3 – 0,9, контуры: ровные, эхогенность: не изменена, пирамиды: овальные d = 0,9 см с гиперэхогенным ободком, чашечно-лоханочный комплекс не изменен. В проекции почки: без особенностей, расположена: опущена нижним полюсом до гребня подвздошной кости; левая почка размером 9,2 × 3,5 см, паренхима 1,4 – 0,9, контуры: ровные, эхогенность: не изменена, пирамиды: овальные d = 0,9 см с гиперэхогенным ободком, чашечно-лоханочный комплекс не изменен. В проекции почки без особенностей, расположена обычно. Область надпочечников без особенностей; *компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства*. Заключение: органы брюшной полости и забрюшинного пространства без особенностей; *рентгенограмма турецкого седла*: турецкое седло обычной формы и размеров; *консультация эндокринолога*: гипокалиемия, вероятно, обусловлена патологией почек, данных за эндокринную патологию нет. В ходе проведенного обследования диагноз не пересматривался: Аномалия развития мочевой системы: гипопластическая дисплазия почек. Хронический интерстициальный нефрит вне обострения. Гипокалиемическая почка. Изолированный мочевой синдром. Вторичный декомпенсированный метаболический алкалоз. Правосторонний нефроптоз 1 ст. Сохранная функция почек.

Артериальная гипертензия не зарегистрирована. В ходе госпитализации проводилась алиментарная и медикаментозная коррекция выявленной гипокалиемии и метаболического алкалоза. В удовлетворительном состоянии выписалась (03.12.2004) под наблюдения нефролога в ГНЦ с рекомендацией приема препаратов калия, верошпирона, диакарба. В дальнейшем у нефролога не наблюдалась, рекомендованную терапию принимала не постоянно, контроль калия крови, КОС крови не исследовался.

Таблица 6

Показатели кислотно-основного состояния крови

Показатели	Дата			
	17.11.04	22.07.05	08.08.05	28.09.05
pH	7.44	7.4	7.42	7.46
pCO ₂ , мм рт. ст.	61.5	78.5	65.4	70.0
BE, ммоль/л	14.4	18.8	14.2	25.9
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	41.6	48.6	42.0	49.6

21.07.2005 контрольная госпитализация на нефрологическое отделения ОКБ. По данным обследования: *клинический анализ крови*: Эр – 3,99, Hb – 137, Лейк. – 4,8, СОЭ – 15; *общий анализ мочи*: см. табл. 3; *биохимическое исследование сыворотки крови*: см. табл. 4; *проба Зимницкого*: 1005 – 1015, Д > Н; *функциональное состояние почек*: см. табл. 5.; *КОС крови*: см. табл. 6.; *УЗИ почек и надпочечников*: правая почка размером 8,9 × 3,1 см, паренхима 1,3 – 0,9, контуры:

ровные, эхогенность: не изменена, пирамиды: овальные d = 1,0 см с гиперэхогенным ободком, чашечно-лоханочный комплекс не изменен. В проекции почки без особенностей, расположена: опущена нижним полюсом до гребня подвздошной кости; левая почка размером 9,2 × 3,2 см, паренхима 1,4 – 0,9, контуры: ровные, эхогенность: не изменена, пирамиды: овальные d = 1,0 см с гиперэхогенным ободком, чашечно-лоханочный комплекс не изменен. В проекции почки без особенностей, расположена обычно. Область надпочечников без особенностей.

В ходе проведенного обследования диагноз не пересматривался: Аномалия развития мочевой системы: гипопластическая дисплазия почек. Хронический интерстициальный нефрит вне обострения. Гипокалиемическая почка. Изолированный мочевой синдром. Вторичный декомпенсированный метаболический алкалоз. Правосторонний нефроптоз 1 ст. Сохранная функция почек.

Артериальная гипертензия не зарегистрирована. В ходе госпитализации проводилась алиментарная и медикаментозная коррекция выявленной гипокалиемии и метаболического алкалоза. В удовлетворительном состоянии выписалась (12.08.2005) под наблюдения нефролога в ГНЦ с рекомендацией приема препаратов калия, верошпирона, диакарба и госпитализации для дообследования на нефрологическое отделение СПбГМУ.

5.09.2005 поступила на 1-е нефрологическое отделение СПбГМУ. При поступлении состояние удовлетворительное, сознание ясное, кожа и видимые слизистые чистые, обычного цвета, ИМТ – 13,06 кг/м², отеков нет, АД – 110/70 мм рт. ст., ЧСС – 68 удара в минуту, тоны сердца ясные, чистые, шумов нет, ЧДД – 16 в минуту, дыхание жесткое, хрипов нет, живот мягкий, безболезненный, почки не пальпируются, поколачивание по пояснице безболезненное.

В дополнение к анамнезу было выяснено, что пациентка родилась от первой беременности в срок. Беременность у матери протекала без осложнений. Вес и рост при рождении не помнит. Данных о наличии патологии почек, сердечно-сосудистой системы или нарушений водно-солевого гомеостаза у родственников нет. Из перенесенных заболеваний отмечает только ОРВИ.

Лабораторно: *клинический анализ крови*: Эр – 4,0, Hb – 132, Лейк. – 3,9, СОЭ – 4; *общий анализ мочи*: см. табл. 3; *биохимическое исследование сыворотки крови*: см. табл. 4; *проба Зимницкого*: 1007 – 1017, Д > Н; *функциональное состояние почек*: см. табл. 5; *КОС крови*: см. табл. 6; *УЗИ почек и надпочечников*: правая почка размером 9,5 × 3,1 × 4,0 см, паренхима 1,5 – 0,9, контуры:

ровные, экзогенность: не изменена, пирамиды: овальные $d = 1,0$ см с гиперэхогенным ободком, чашечно-лоханочный комплекс не изменен. В проекции почки без особенностей, расположена – опущена нижним полюсом до гребня подвздошной кости; левая почка размером $9,2 \times 3,5 \times 3,7$ см, паренхима $1,5 - 0,9$, контуры ровные, экзогенность не изменена, пирамиды овальные $d = 1,0$ см с гиперэхогенным ободком, чашечно-лоханочный комплекс не изменен. В проекции почки: без особенностей, расположена: обычно. Область надпочечников без особенностей. С учетом данных анамнеза и результатов обследования больной был выставлен предварительный диагноз: Синдром канальцевой дисфункции. Классический синдром Барттера? Синдром Гительмана? Для уточнения диагноза дополнительно выполнено: определение концентрации магния в сыворотке крови: $0,9$ ммоль/л (норма – $0,7 - 1,05$ ммоль/л); КАП: $419,6$ пг/мл (норма – $70 - 300$ пг/мл).

Таким образом, результаты длительного наблюдения пациентки показали наличие у нее стойкой гипокалиемии с клиническими проявлениями (тетания, мышечная слабость), с учетом отсутствия в анамнезе указаний на прием диуретиков и алиментарную недостаточность продуктов, содержащих калий.

Наблюдаются также метаболический алкалоз, нормальный уровень АД, относительная сохранность фильтрационной способности почек и тенденция к умеренному нарастанию КАП плазмы. Такая клиническая картина заставляет в первую очередь заподозрить один из вариантов синдрома Барттера. Вероятность других состояний, с наличием гипокалиемии и алкалоза, в частности синдрома Конна, синдрома Лидля, синдрома кажущегося избытка минералокортикоидов (дефицит 11-бета-гидроксистериддегидрогеназы типа II) или различных типов вторичного (гиперренинемического) альдостеронизма крайне мала. Практически все эти заболевания сопровождаются стойкой и высокой артериальной гипертензией, которая никогда не регистрировалась у обсуждаемой пациентки. Против синдрома Конна свидетельствует и отсутствие изменений УЗИ-картины надпочечников (при неоднократных исследованиях), данные КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, а также относительно незначительное увеличение КАП ($419,6$ пг/мл (норма – $70 - 300$ пг/мл)). Результаты дуплексного сканирования и доплерографии сосудов почек (заключение: гемодинамически значимых нарушений кровотока по почечным артериям на всех уровнях не получено; данных за повышение внутривисцерального сосудистого сопротивления не выявлено), также служат дополнительным аргументом против вторичного альдостеронизма.

На основе имеющихся данных гораздо сложнее решить вопрос, о каком конкретно варианте синдрома Барттера идет речь. Выявление заболевания в сравнительно позднем возрасте, отсутствие

выраженной полиурии и полидипсии, повышения экскреции кальция с мочой сразу ставят под сомнение антенатальные варианты синдрома (типы СБ I и II). В силу объективных причин еще менее вероятными представляется СБ, сочетающийся с нейросенсорной глухотой или аутосомно-доминантная гипокальциемия (см. табл. 1). На основе отмеченного выше наиболее вероятными заболеваниями в рассматриваемом случае следует признать либо синдром Гительмана, либо синдром Барттера типа III (патология CLC-Kb хлорных каналов). При этом первая манифестация заболевания во взрослом возрасте скорее позволяет заподозрить СГ. Однако наиболее характерными отличительными чертами последнего состояния считаются стойкая гипокальциурия и наличие гипомagneмии. При трех определениях суточной экскреции кальция с мочой (см. табл. 5) только в одном случае этот параметр составил $1,55$ ммоль/сут, а в двух других превышал $2,0$ ммоль/сут. Концентрация магния в сыворотке крови у рассматриваемой больной оказалась нормальной ($0,9$ ммоль/л; норма: $0,7 - 1,05$ ммоль/л). В связи с этим мы все же решили остановиться на диагнозе: **классический синдром Барттера (синдром Барттера, тип III).**

Описанный случай в чем-то похож на представленный итальянскими нефрологами [7]. Под их наблюдением оказался 28-летний мужчина, который был обследован в связи с призывом на военную службу. Точный анамнез не известен, кроме того, что гипокалиемия была впервые выявлена в 25 лет. но детального обследования в то время не провели. У пациента, как и у нашей больной, отмечалась нормомagneмия, имели место повышение КАП и умеренный метаболический алкалоз при нормальных уровнях АД. Правда, в отличие от наблюдаемой нами пациентки, у больного, описанного итальянскими коллегами, отмечалась никтурия (2 мочеиспускания за ночь). Незадолго до обследования имел место эпизод левосторонней почечной колики с отхождением камня. Кроме того, у этого пациента наблюдалась нормокальциемическая гиперкальциурия, чего не было у нашей больной. Существенно, что молекулярно-генетический анализ, проведенный итальянскими специалистами, выявил мутацию (значительную делецию) CLCNKB-гена, что соответствует синдрому Барттера, типа III.

Понятно, что в силу причин, описанных выше, диагностика точного варианта СБ на основе клинико-функциональных данных не может считаться достоверной. К сожалению, молекулярно-генетический анализ у нашей пациентки не был выполнен по техническим причинам. Однако она остается

под наблюдением клиники и, возможно, через некоторое время диагноз будет уточнен.

В любом случае, на наш взгляд, представленное наблюдение иллюстрирует интересный вариант канальцевой дисфункции, который могут встретить не только педиатры, но и «взрослые» нефрологи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bartter FC, Pronove P, Gill JR, MacCardle RC Hyperplasia of juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. *Am J Med* 1962; 33: 811-828

2. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder

characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1966; 79: 221-235

3. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Лампатов ВВ. Заболевания и синдромы, обусловленные генетическими нарушениями почечного транспорта электролитов. *Нефрология* 2004; 8(4): 11-24

4. Monnes L., Bindels R, Grunfeld JP. Gitelman syndrome comes of age. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1617-1619

5. Zelicovich I. Hypokalaemic salt-losing tubulopathies: an evolving story. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1696-1700

6. Shalev H, Ohali M, Kachko L, Landau D. The neonatal variant of Bartter syndrome and deafness: Preservation of renal function. *Pediatrics* 2003; 112(3): 628-633

7. Golussi G, De Ferrari ME, Tedeschi S et al. Bartter syndrome type 3: a unusual cause of nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 521-523

Поступила в редакцию 16.12.2005 г.

© О.В.Синяченко, Г.А.Игнатенко, И.В.Мухин, 2006
УДК 616.611-002-036.12-039.3-08-61.001.57:532.77

О.В. Синяченко, Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИЯ И РОЛЬ НЕФРОПРОТЕКЦИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ

O.V. Sinyachenko, G.A. Ignatenko, I.V. Mukhina

REMODELING OF TUBULOINTERSTITIUM AND THE ROLE OF NEPHROPROTECTION IN PROGRESS OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITES

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, кафедра пропедевтической терапии и клинической кардиологии Донецкого государственного медицинского университета, Украина

Ключевые слова: тубулоинтерстициальные изменения, нефропротекция, хронические гломерулонефриты.

Key words: tubulointerstitial changes, nephroprotection, chronic glomerulonephritis.

Роль тубулоинтерстициальных изменений (ТИИ) в прогрессировании хронических форм гломерулонефрита (ХГН) остается предметом оживленных дискуссий [1–3]. Несмотря на разработку базовой стратегии нефропротекции при недиабетических поражениях почек, вопрос о роли и значении ТИИ при ХГН остается актуальным, поскольку интерес к данной проблеме обусловлен тем, что тубулоинтерстициальные изменения во многом определяют темпы прогрессирования заболевания и влияют на сроки наступления хронической почечной недостаточности (ХПН) [1].

Частота выявления ТИИ при ХГН

При различных заболеваниях почек частота выявления ТИИ разнится. Так, при остром гломерулонефрите она приближается к 4%, при мезангиальном пролиферативном ХГН колеблется от 23 до 60%, при нефрите с минимальными изменениями – до 8,5%, при мембранозном – до 24%, при амилоидозе почек – до 48%, при диабетической нефропатии – до 70% [4].

Роль эпителия канальцев в формировании ТИИ при ХГН

Роль эпителия канальцев в формировании ТИИ обусловлена несколькими механизмами. С одной стороны, цитокины, продуцируемые клетками, инфильтрирующими почечные клубочки, способны диффундировать в тубулоинтерстициальное пространство, где активизируют синтез тубулярными клетками хемокинов, вызывающих клеточную воспалительную реакцию в интерстиции [1]. С другой стороны, повышенная продукция цитокинов, секре-

тируемых эпителиальными клетками канальцев играет важную роль в процессах повреждения клубочков [5]. Накопление цитокинов — интерлейкина-1, 6, 8, ФНО- α , высвобождение хемотаксических фракций комплемента вызывает мощную стимуляцию хемотаксиса и миграцию различных классов лейкоцитов в интерстиций с формированием лимфогистиоцитарных инфильтратов [1]. Возросшая продукция интерлейкина-1, 2, 4, 6, 8, ФНО- α ведет к прогрессии склеротических процессов интерстиция [6]. Цитокины провоспалительной группы в сочетании с факторами роста интенсифицируют фибробластоподобное превращение интерстициальных клеток [7].

Массивная протеинурия, в особенности нефротического уровня, оказывает повреждающее влияние на клетки эпителия проксимальных канальцев, в том месте, где происходит интенсивная реабсорбция молекул протеинов [1]. Максимальная скорость канальцевой реабсорбции молекул белка приближается к 30 мг/минуту [8]. Функциональная неспособность механизма реабсорбции в условиях сниженной продукции интерстициальных металлопротеиназ (интерстициальной коллагеназы, желатиназы, стомелизина) активизирует лизосомальную ферментативную переработку белковых молекул [8]. Следствием указанных процессов является выброс лизосомальных ферментов из клеток проксимальных канальцев под апикальную и базальную плазмолемму с последующей ферментацией и энзимным повреждением. Протеиновая перегрузка эпителия проксимальных канальцев активизирует Т-хелперы, гены воспалительных и вазо-

активных веществ (цитокины, эндотелины), которые секретируются в избыточном количестве через базальные отделы тубулярных клеток и способствуют привлечению воспалительных клеток [1].

Исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о роли гормональных медиаторов в процессах формирования ТИИ. Трансформирующий фактор роста-бета является основным фиброгенным цитокином, стимулирующим синтез и замедляющим разрушение основного вещества мезангиального матрикса [9]. Он же является мощным хемоаттрактантом для моноцитов и фибробластов [5]. В его присутствии осуществляется трансформация интерстициальных фибробластов в миофибробласты.

Локальный ангиотензин-2, синтезируемый тубулярными клетками, стимулирует продукцию трансформирующего фактора роста-бета и вызывает его экспрессию в фибробластах [10].

Эндотелин-1, экспрессирующийся эпителием дистального и проксимального отделов канальцев, способен стимулировать пролиферацию фибробластов и интенсифицировать синтез коллагена [10].

Остается четко не установленной роль Т-лимфоцитов и моноцитов в процессах развития ТИИ, поскольку как при первичных (мембранозном, мембранознопролиферативном, фокально-сегментарном, Ig A нефропатии, остром постинфекционном гломерулонефрите), так и при вторичных (люпус-нефрит) гломерулонефритах и при диабетической нефропатии в интерстиции обнаруживают Т-лимфоцитарные инфильтраты [1, 10, 11].

Основные механизмы формирования ТИИ при ХГН

Постоянным маркером протеинурических форм ХГН является наличие наряду с поражением клубочкового аппарата, признаков изменения межклубочковой ткани почки, причем выраженность протеинурии коррелирует со степенью ТИИ [2]. Протеинурию рассматривают сегодня с позиции не только маркера тяжести гломерулярных повреждений, но и интерстициальных [1]. Формирование ТИИ при IgA нефропатии, мембранозной нефропатии, 1 типе мембрано-пролиферативного ХГН предшествует развитию нефросклеротических процессов [1].

С одной стороны, развитие интерстициального воспаления можно рассматривать с позиции реакции на ишемическую облитерацию перитубулярных капилляров, возникшую вследствие склерозирования нефронов [1]. С другой, протеинурия может рассматриваться с позиции пускового фактора, инициирующего ответную реакцию интерстиция [3, 9].

Считается, что высокая концентрация молекул белка профильтровавшихся через базальную мемб-

рану клубочка, вызывает перегрузку механизма реабсорбции, следствием чего является развитие межклубочного нефрита [2]. Под влиянием протеинурии, липидурии (при нефротическом синдроме) и нарушений аммоний генеза, активируется миграция в интерстиций макрофагов, усиливающих процессы клеточного воспаления. Далее склерозирование межклубочной ткани почек происходит через включение механизма стимуляции функции фибробластов [1].

D'Amico G. [11] различает пять основных механизмов, лежащих в основе формирования ТИИ: продукция цитокинов поврежденными нефронами; ишемия тубулярного эпителия и интерстициальных клеток; нарушение трафика молекул протеинов через тубулярные клетки; гипераммониегенез с диффузией молекул NH_4 в межклубочную ткань, активацией макрофагов и стимуляцией коллагеногенеза; «токсическое» влияние на нефротелий недоокисленных молекул кислорода, диффузия их в интерстиций и активация фибробластов; активация локального (почечного) ангиотензина-2.

В последние годы одной из наиболее веских гипотез, объясняющих взаимосвязь гломерулярных заболеваний с ТИИ, явилась теория «токсического» влияния молекул протеинов на тубулярный эпителий проксимальных почечных канальцев [9]. Основными факторами активации эпителиоцитов канальцев являются: цитокины, ангиотензин-2, трансформирующий фактор роста-бета, альбумин, трансферрин, фракции комплемента, иммуноглобулин М и кислородные радикалы, воздействующие со стороны апикальной поверхности клеток на их рецепторный аппарат с последующим изменением антигенной структуры, активацией Т-хелперов. Активация синтеза эпителиальными клетками эндотелина-1 и его диффузия в перитубулярное пространство и интерстиций приводит к ответной реакции в виде стимуляции синтеза и накопления миофибробластов, обладающих способностью продуцировать компоненты экстрацеллюлярного матрикса [10]. Формирование тубулоинтерстициального фиброза потенцирует апоптоз эпителиоцитов и фактически является основной причиной атрофии канальцев и склерозирования перитубулярных капилляров [3].

При ХГН поражение тубулярного эпителия развивается как со стороны просвета канальцев, так и со стороны перитубулярной капиллярной сети. Развитие эндотелиальной дисфункции капилляров обозначает начало патологической продукции эндотелиоцитами факторов, обладающих провоспалительными свойствами, потенцирующих адгезию и агрегацию клеток крови (микротромбообразование), усиливающих сосудистую проницаемость (отек интерстициальной ткани), стимулирующих пролифе-

рацию фибробластов (склерозирование интерстиция) и гладкомышечных клеток (ремоделирование капиллярной стенки). Эндотелий перитубулярных капилляров утрачивает тромборезистентные качества, что в еще большей степени активизирует процессы интракапиллярного микротромбозирования с редукцией функционирующих капилляров, уменьшением площади поверхности микроциркуляторного русла и ишемией и слущиванием клеток канальцевого эпителия [11]. Образование микротромбов одновременно стимулирует пролиферацию сосудистого эндотелия, что, по-видимому, также определяет процессы ремоделирования сосудов [13].

Длительно существующая дисфункция канальцевого эпителия, вызванная функциональной перегрузкой молекулами протеинов, активирует интерстициальный процесс посредством клеточных сигналов с вовлечением в процесс макрофагов, цитокинов и остеопонина [1]. Последний представляет собой матриксный гликопротеин, являющийся наряду с некоторыми липидами моноцитарным хемоаттрактантом [14].

При ренопаренхиматозной артериальной гипертензии (АГ) увеличивается продукция ламинина, фибронектина и коллагена I, II, IV, V, VI классов, являющихся остовом для формирования нефросклероза [15]. АГ, развившаяся вследствие ТИИ, приобретает характер системной, подчиняясь всем законам повреждения органов-мишеней. Создается своеобразный порочный круг, приводящий к ускорению развития ХПН через прогрессирование АГ и нефросклероза [2].

В последние годы установлена роль апикальной базальной тубулярной мембраны в развитии ТИИ. Оказалось, что она содержит на своей поверхности рецепторы факторов роста – TGA- β , IGF-I, HGF, посредством которых происходит активация тубулярных клеток и секреция ими хемокинов, потенцирующих миграцию моноцитов/макрофагов в перитубулярные пространства и активирующих интерстициальные миофибробласты с индукцией синтеза коллагена I и IV типов [1]. Активированные тубулярные клетки секретируют хемокины и цитокины в перитубулярный интерстиций, посредством чего участвуют в формировании перитубулярного экстрацеллюлярного матрикса и, соответственно, интерстициального фиброза [16].

Основные направления нефропротекции

Терапия ХГН при наличии ТИИ основана на лечении основного заболевания и хорошо известных принципах медикаментозной нефропротекции [17–19]. Влияние на модифицируемые факторы прогрессирования ХГН: иммуновоспалительную активность (глюкокортикоидные гормоны, иммунодепрессанты,

препараты системной энзимотерапии); протеинурию (глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина-2, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов группы верапамила и дилтиазема, ингибиторы циклооксигеназы 2?); клубочковую гипертензию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина-2, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов группы верапамила и дилтиазема); системную артериальную гипертензию (все классы гипотензивных средств); гиперсимпатикотонию (бета-адреноблокаторы); гиперлипидемию (статины); гиперурикемию (урикодепрессанты?, лосартан?); коагуляцию и микроциркуляцию (деагреганты, антитромбоцитарные средства, низкомолекулярные гепарины) позволит замедлить скорость прогрессирования нефросклеротических процессов и развитие ХПН [20–22]. К тому же глюкокортикоидные гормоны, циклоспорин и антиоксиданты блокируют высвобождение хемокинов – медиаторов интерстициального воспаления [1].

К гипотензивным классам препаратов, обладающим нефропротективными качествами, относят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина-2, их комбинации, блокаторы кальциевых каналов группы верапамила и дилтиазема и их комбинации с блокаторами рецепторов ангиотензина-2 [23–26]. У пациентов с ненефротическим уровнем протеинурии применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина-2 в минимальных дозах целесообразно начинать даже при нормальных цифрах давления [27].

В последние годы в связи с появлением и активным применением в медицине блокаторов циклооксигеназы 2 типа, вновь стала обсуждаться возможность их применения в нефрологии [20, 21]. Это обстоятельство обусловлено тем, что препараты этого класса обладают антипротеинурическим, противовоспалительным, антиагрегантным действием [10]. Исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о наличии у данной группы лекарственных средств нефропротекторных свойств [10].

Появление низкомолекулярных гепаринов позволило проводить продолжительную и безопасную терапию у больных ХГН. Основными механизмами лечебного воздействия являются способность снижать протеинурию, позитивно влиять на процессы ремоделирования почки, улучшать процессы почечного фибринолиза/протеолиза [1, 10].

Антиагреганты (дипиридамол, аспирин и их

комбинации) традиционно применяются в нефрологии с 60-х годов. В последнее время в лечении пролиферативных форм ХГН стали применяться антитромбоцитарные средства – тиклопидин и клопидогрел. Основная идея применения их при ТИИ сводится к предотвращению микротромбообразования и снижению агрегационных свойств тромбоцитов [28].

Адекватная гиполипидемическая терапия, в особенности у пациентов с нефротическим синдромом позволит устранить прямое и опосредованное повреждающее влияние липидов на почечные структуры [17]. Проведение гиполипидемической терапии показано при уровне общего холестерина более 6,21 ммоль/л, триглицеридов – выше 2,26 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности – выше 160 ммоль/л, снижении холестерина высокой плотности менее 1,04 ммоль/л. Препаратами выбора, по-видимому, могут являться статины. При недостаточном гиполипидемическом эффекте (например, при нефротическом синдроме) последние могут применяться в комбинации с секвестрантами желчных кислот. Фибраты и производные никотиновой кислоты редко применяются в нефрологии, поскольку они используются в основном при изолированной гипертриглицеридемии, которая редко встречается при заболеваниях почек. Препараты никотиновой кислоты противопоказаны при выраженной почечной недостаточности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тареева ИЕ, ред. *Нефрология. Руководство для врачей*. Медицина, М., 2000; 228-231
2. Рябов СИ. *Нефрология*. Спец лит, СПб., 2000; 672
3. Власенко МА, Ромасько НВ Механизмы развития гломерулосклероза при хронических гломерулонефритах. *Укр тер журнал* 2002;(2):19-24
4. Шулуто БИ. *Нефрология*. Ренкор, СПб., 2002; 779
5. Команденко МС, Шостка ГД. Основные механизмы развития тубулоинтерстициальных повреждений при болезнях почек. *Нефрология* 2000;(1):10-16
6. Пальцев МА, Аничков НМ. *Патологическая анатомия*. Медицина, М., 2002, Т2, 42; 680
7. D'Amico G, Ferrario F, Rastaldi MP. Tubulointerstitial damage in glomerular disease: its role in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1995;26:124-132
8. Atkins RC, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. Tubulointerstitial injury in glomerulonephritis. *Nephro* 1996;(2):2-6
9. Мухин НА, Козловская ЛВ, Кутырина ИМ и др. Протеинурическое ремоделирование тубулоинтерстиция – мишень нефропротекторной терапии при хронических заболеваниях почек. *Тер архив* 2002;(6): 5-11
10. Мухин НА, Козловская ЛВ, Бобкова ИН. и др. Индуцируемые протеинурией механизмы ремоделирования тубулоинтерстиция и возможности нефропротекции при гломерулонефрите. *Вестник РАМН* 2005;(1):3-8
11. D'Amico G. Tubule-interstitial damage in glomerular diseases: its role in the progression of the renal damage. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13, [suppl]:80-85
12. Наточина НЮ. Тромбоциты при гломерулонефрите: от тромбоза к воспалению. *Рос вестн перинатал и педиатр* 1999;(6): 41-46
13. Remuzzi G, Ruggenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997;51:2-15
14. Wang S-N, Yirschberg R. Tubular epithelial cell activation and interstitial fibrosis. The role of glomerular ultrafiltration of growth factors in the nephrotic syndrome and diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1999;9: 2072-2074
15. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, et al. Fibrinogen and lipids as independent markers for severity of initial renal lesions in Ig A nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;9:98-98
16. Little MA, Dorman A, Walshe JJ. Mesangioproliferative glomerulonephritis with Ig M deposition. Clinical characteristics and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 1999;9:92-92
17. Смирнов АВ. Дислипидемии и проблемы нефропротекции. *Нефрология* 2002;(2): 8-14
18. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ. и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004;(4): 7-15
19. Petrica L, Raica M, Shiller A et al. Prognosis markers of tubulointerstitial injury in mesangiocapillary glomerulonephritis type I. *Nephrol Dial Transplant* 1999;9:A29-A29
20. Иванов Д, Фурманова В. Селективні інгібітори ЦОГ-2: чи є можливість їх безпечного застосування в нефрології. *Ліки* 2003; (2): 15-17
21. Шулуто БИ., Макаренко СВ. Гломерулонефрит в XXI веке. Часть 2. Лечение гломерулонефритов. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости* 2002;(2): 19-28
22. Giachelli CM, Pilcher R, Lombardi D et al. Osteopontin expression in angiotensin II-induced tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 1994;45: 515-524
23. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. и др. Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология* 2004;(4): 89-99
24. Boran M, Cetin S. Effects of the combination of losartan and verapamil + trandalapril on proteinuria and renal function in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1999;9:89-89
25. Dilek K, Yavus M, Usta M, et al. The comparison of antiproteinuric effects of angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril and angiotensin II receptor antagonist losartan in nephrotic syndrome cases. *Nephrol Dial Transplant* 1999;9:88-88
26. Oberbauer R, Rohmostr M, KQller E, Mayer G. Effects of AT1 and AT2 receptor blockade on angiotensin II induced apoptosis of renal proximal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant* 1999;9:A4-A4
27. Purek-Musialik D, Rakowska B, Luczak M et al. Concentrations of leptine and uric acid in obese hypertensive patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;9:A68-A68
28. Рогов ВА, Шилов ЕМ, Козловская НЛ и др. Состояние эндотелия и тромбоцитов у беременных с хроническим гломерулонефритом и лечебные возможности ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола. *Тер арх* 2004;(12): 58-64

Поступила в редакцию 14.07.2005 г.

© Д.Д. Иванов, 2006
УДК 616.61-008.64-036.92-08

Д.Д. Иванов

РЕНАЛЬНЫЙ КОНТИНУУМ: ВОЗМОЖНО ЛИ ОБРАТНОЕ РАЗВИТИЕ ХБП?

D.D. Ivanov

RENAL CONTINUUM: IS CKD REVERSIBLE?

Кафедра нефрологии Киевской медицинской академии последипломного образования им. П.Л.Шупика, Украина

Ключевые слова: ренальный континуум, хроническое заболевание почек (ХЗП), хроническая болезнь почек (ХБП), хроническая почечная недостаточность (ХПН), ренопротекция.

Key words: renal continuum, chronic kidney illness, chronic kidney disease, chronic renal failure, regression of CKD, renoprotection.

С 2002 года в терапевтической нефрологии и с 2003 года в детской нефрологии предложено использовать термин «хроническая болезнь почек» (ХБП) [1-3]. Целесообразность его использования в качестве диагноза несколько отличается в семейной медицине и нефрологии. Врачи общей практики, гипертензиолог, диabetолог чаще диагностируют ХБП без нозологической верификации, заменяя известное ранее понятие «нефропатия». Нефрологом прежде всего подразумевается, что ХБП, как правило, прогрессирует с развитием хронической почечной недостаточности (ХПН). Классификация факторов риска прогрессирования почечной недостаточности детально представлена в литературе [4-6]. Именно понимание прогрессирования почечного процесса, его необратимости легли в основу терминологического выделения «хроническая болезнь почек», а не «хроническое заболевание почек».

Развитие и прогрессирование ХБП характеризуется ренальным континуумом [7], а прогноз пациента определяется реализацией факторов риска, что отражает кардиоренальный континуум [8]. При этом следует помнить об «обратной» эпидемиологии [9]. Парадоксально, но классические риск фак-

торы смертности сердечно-сосудистых заболеваний среди населения, такие как повышенная масса тела, гиперхолестеринемия и гипертензия, отчасти противоположны рискам у пациентов с терминальной ХПН. Это может указывать либо на особую патофизиологию терминальной ХПН, либо системные ошибки эпидемиологических исследований или наличие особых превалирующих факторов при терминальной ХПН.

Превентивная нефрология [8] предполагает назначение ренопротекторной и заместительной терапии [10-11] (рис. 1).

По мере прогрессирования ХБП возможности ренопротекторной терапии уменьшаются, уступая место заместительной терапии (рис. 2).

NKF определен уровень СКФ, с которого в тактике ведения пациентов рекомендуется лечение осложнений ХБП, это СКФ менее 60 мл/мин. (табл. 1) [1, 7]. Очевидно, при дальнейшем снижении СКФ ХБП имеет необратимый характер, одновременно экспоненциально начинают расти кардиоваскулярные риски [12].

NKF в 2004 г. также определены препараты выбора лечения ХБП – это ИАПФ и сартаны. На

Ренопротекция и заместительная терапия

- Ренопротекция предусматривает проведение мер сопроводительной терапии, способствующих более долгому сохранению функции почек (при ХПН, остаточной функции почек).
- Заместительная терапия восполняет утраченное и иногда способствует ренопротекции.

Рис. 1. Ренопротекция и заместительная терапия.

Прогрессирование ХБП

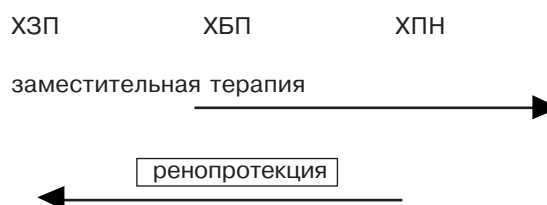


Рис. 2. Вид терапии на этапе прогрессирования ХЗП-ХБП-ХПН.

Таблица 1

Тактика ведения ХБП в зависимости от степени ХБП

Стадия ХБП	СКФ (мл/мин)	Тактика (каждый последующий этап включает выполнение предыдущих)
Нет	> 60 (с риск-факторами ХБП)	Выявление и ликвидация риск-факторов ХБП
1	≥ 90	Диагностика и лечение причинных и сопутствующих состояний, торможение прогрессирования, снижение кардиоваскулярных рисков
2	60-89	Торможение прогрессирования
3	30-59	Лечение возникающих осложнений
4	15-29	Подготовка к заместительной терапии
5	<15 или диализ	Заместительная терапия

Примечание: согласно http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/Gif_File/kck_t3_36.gif

сегодня ни у кого не вызывает сомнения, что эти препараты тормозят прогрессирование ХБП. Но в современной нефрологии ставится более остро вопрос: обратима ли ХБП? Эта проблема настолько актуальна, что выносится отдельным разделом на международный ERA-EDTA конгресс 2006 года.

Обсуждение обратимости ХБП имеет фундаментальный и практический аспект. С научной точки зрения изучается возможность регенерации почечной ткани. В частности уже доказано, что возможна тубулярная регенерация, а ее активность во многом определяется фармакологическими средствами [13].

Практический аспект обратимости ХБП диктует необходимость проведения мультицентровых исследований. В октябре 2005 ERA-EDTA утверждена программа APRA (Arrest Renal disease Progression Aim), цель которой установление идеальной терапии для торможения/прекращения прогрессирования ХБП и уменьшения ее влияния на конечные кардиоваскулярные точки [14]. Основой для планирования исследования явились данные успешного использования ИАПФ, сартанов и статинов при ХБП. APRA планируется согласно PROBE (Prospective Randomized Open, Blinded End-Point) дизайну.

Если ХБП обратима, то до определенного временного/функционального интервала ее можно трактовать как хроническое заболевание почек. Обратимость ХБП, исходя из критериев ее диагностики, можно оценивать по СКФ и морфологически. Учет СКФ безусловно более практичен и нагляден. Так, потеря каждых 5 мл от СКФ приводит к 26% росту смертности пациентов с ХБП [12].

Наш опыт восьмилетнего летнего использования ИПФ, сартанов и в последние 3 года – физиотенза свидетельствует о возможности обратимости снижения СКФ. При этом скорость восстановления функции почек зависит от следующих показателей (табл. 2).

Безусловно, каждое из приведенных в табл. 2 положений, требует корректного математического подтверждения. Очевидно, это было [16, 17] и может быть материалом статей собственных наблюдений и не входит в задачу обзорной статьи. Однако некоторые утверждения могут быть пояснены.

Двойной блок ренин-ангиотензиновой системы ИАПФ и сартаном с внепочечным путем выведения при начальном уровне СКФ в диапазоне 80-60 мл/мин. через 4-5 лет постоянного приема в дозах,

Таблица 2

Возможности ренопротекции при прогрессирующем течении ХБП

Способствует восстановлению СКФ	Не способствует восстановлению СКФ
СКФ более 60 мл/мин. Терапия ИАПФ, сартаном, моксонидином Двойной (ИАПФ+сартан) и тройной блок ренин-ангиотензиновой системы (ИАПФ+сартан+моксонидин?) Терапия ИАПФ и сартаном с внепочечным путем выведения (фозиноприл, миексиприл, эпросартан, телмисартан) Пожизненное лечение Отсутствие анемии Отсутствие микроальбуминурии АД менее 120/75 мм рт.ст. Не курение Нормальная или повышенная масса тела Неполный метаболический синдром Альбумин крови более 35 г/л Женский пол до перименопаузы Детский возраст Постоянный контакт с врачом	Скорость менее 60 мл/мин. Терапия БКК, бета-блокатором, диуретиком Монотерапия ИАПФ, сартаном либо моксонидином Терапия ИАПФ и сартаном с преимущественно почечным путем выведения (периндоприл, лизиноприл, кандесартан) Курсовое лечение Нв менее 120 г/л Наличие протеинурии Наличие гипертензии Курение Низкая масса тела Наличие сахарного диабета 2 типа Гипоальбуминемия Мужской пол Взрослый возраст Использование элементов самолечения

обеспечивающих физиологическую гипотензию/нормотензию, при начальной протеинурии менее 1 г/сутки позволяет добиться увеличения СКФ 1-3 мл/мин/год. При этом детский и более молодой возраст, более высокая изначальная СКФ, женский пол, отсутствие анемии (лечение эритропоэтинстимулирующим агентом и железом), гипоальбуминемии (рациональное питание и кетоислоты), отсутствие или микроальбуминурия, нормальная или несколько повышенная масса тела и сочетание терапии с моксонидином и сартаном позволяет рассчитывать на скорейшее приостановление потери СКФ с последующим восстановлением в пределах 2-3 мл/мин/год. Следует помнить, что ИАПФ и сартаны с преимущественно почечным путем выведения при низких значениях СКФ, и в особенности при метаболическом синдроме, могут усугублять нарушение функции почек [18–22].

Как можно оценить восстановление СКФ спустя 4-8 лет постоянного корректного приема ренопротекторной терапии? Во-первых, такая терапия безопасна, в том числе и для детского возраста. Во-вторых, следует продолжать исследования [23,24].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Anonymous. Part 1. Executive summary. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [Suppl. 1]: S17-S31
2. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17
3. Hogg RJ, Furth S, Lemeley KV et al. *Pediatrics* 2003; 111 (6): 1416-1421
4. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-14
5. Johnson CA et al. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I. *Am Fam Physician* Sept. 1, 2004; 70(5): 869-876
6. Johnson CA et al. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part II. *Am Fam Physician* 2004; 70(6): 1091-1097
7. Somermeyer M. The disease-management approach to chronic kidney disease: A nephrologist's perspective. *Dial & Transplant* 2005; 34 (11): 820-825
8. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15
9. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58(1): 353-362
10. Иванов ДД. Модифікація факторів ризику ХХН. *Мистецтво лікування* 2005; 8: 66-71
11. Иванов ДД. Выбор фармакотерапии при ХБП. *Medicus Amicus* 2005; 5: 28-29
12. 2nd Middle East & Africa Dialysis Forum: Conference Report. *Dial & Transplant* 2005; 34 (12): 883-896
13. Broe MED. Tubular regeneration and the role of bone marrow cells: «stem cell therapy» – a panacea? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (11): 2318-2320
14. Follow us. *The Official ERA-EDTA Newsletter*. Year 1, Issue 3: 1-3
15. Wolf G. Zenon's paradox or how much to lower blood pressure for optimal renoprotection. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (11): 2304-2307
16. Ivanov DD, Kushnirenko SV. Selective COX-2 inhibitor increase BRA II₁+ACEI antiproteinuric effect in patients with metabolic syndrome. *ERA-EDTA Congress*, 2004. Abstract book: MP 134, P.274
17. Ivanov DD, Kushnirenko SV. BRA II₁+ACEI vs BRA II₁+ACEI+COX-2 inhibitor vs BRA II₁+ACEI+Monoxidin in patients with diabetic nephropathy (DN). *ERA-EDTA Congress*, 2004. Abstract book: MP 119
18. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 1454-1470
19. FFIN's Clinical Inquiries. Do ACE Inhibitors Decrease Mortality in Patients with Hypertension? *Am Fam Phys* 2004; 153-154
20. Karlamangla AS. Increases in serum non-high-density lipoprotein cholesterol may be beneficial in some high-functional older adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:487-94
21. Sharma AM, Hollander A, Koster J. Telmisartan in patients with mild/moderate hypertension and chronic renal disease (ESPIRIT study group). *Clinical Nephrology* 2005; 63 (4): 250-257
22. Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptors blockers to halt progression of chronic renal disease: Pathophysiology and indications. *Kidney Int* 2005; 67: 799-812
23. Wu SC, Liu SP, Chiang HT, Lin SL. Prospective end randomized study of the antihypertensive effect and tolerability of three antihypertensive agents losartan, amlodipine and lisinopril in hypertensive patient. *Heart Vessels* 2004; 19 (1): 13-18.
24. www.nephrology.kiev.ua (Перший Український нефрологічний сайт)

Поступила в редакцию 17.12.2005 г.

© Е.Д.Суглобова, 2006
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38

Е.Д.Суглобова

ПРОБЛЕМА МОНИТОРИНГА КАЧЕСТВА ДИАЛИЗИРУЮЩИХ РАСТВОРОВ

E.D.Suglobova

PROBLEM OF MONITORING THE QUALITY OF DIALYZING SOLUTIONS

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: диализ, диализирующий раствор, ионный состав.

Key words: dialysis, dialyzing solution, ionic composition.

Глубокоуважаемая редакция!

Позвольте поблагодарить вас за внимание, которое вы уделяете проблемам состава и качества диализирующих растворов. С точки зрения клинико-лабораторного диагноста (естественно, как и с точки зрения врача гемодиализа) эта проблема имеет первостепенное значение, но, к сожалению, констатация значимости нисколько не приближает ее решение.

Абсолютно поддерживаю коллег С.В. Калинина и А.Г. Лапидуса в их рассуждениях, касающихся отсутствия прямой связи между концентрацией (активностью) иона натрия в диализирующем растворе и его (раствора) электропроводностью [1]. Действительно, хотя Na^+ и является основным кондуктоформирующим компонентом в растворах для диализа (просто потому, что его концентрация самая большая), однако, как указывалось ранее [2], определенно установить вид функции $\kappa = f(c_i)$, где κ – удельная электропроводность, а c_i – концентрация ионов вида i , очень трудно: заряженные частицы сильно влияют друг на друга в достаточно (с точки зрения физической химии) концентрированной солевой среде, их подвижности, равно как и коэффициенты активности, меняются. Многолетние фундаментальные исследования, продолжающиеся и по сей день, представляющие собой тонкие и высококачественные опыты, формирующие экспериментальную базу при проверке теории Дебая-Хюккеля-Онзагера, в общем, не дают желаемого результата – возможности заранее рассчитать электропроводность раствора при сложном, многокомпонентном его составе [3]. Не стану здесь касаться чисто приборных проблем, включая возможность регулировать и калибровать отдельные узлы не очень простой в техническом отношении системы.

Что же делать?

Проверить! Контролировать! Определять концентрации (активности) отдельных ионов в нашем диализирующем растворе.

Вопрос аналитического определения состава жидких сред – совершенно особый. Искренне считая, что при каждом отделении хронического гемодиализа необходимо иметь аналитическую мини-лабораторию. И при всем своем давнем и глубочайшем уважении к Е.А. Стецюку категорически выступаю против присутствия в подобной лаборатории пламенного фотометра. Пламенная фотометрия – это сильный аналитический метод, но сама по себе техническая его реализация требует строжайших мер безопасности. Потенциалы ионизации интересующих нас щелочных металлов Na и K (по первой ступени) 5.14 и 4.34 эВ соответственно [4], поэтому здесь достаточно пропановой горелки. А вот для ионизации щелочноземельного Ca (потенциал ионизации 6.11 эВ) требуется уже ацетиленовое пламя. Вряд ли пожарная служба разрешит держать баллоны с ацетиленом (да и с пропаном) в непосредственной близости от диализных залов. Кроме того, необходимо определять и pH, и нам все равно нужна ионометрия.

Во многих солидных учебниках по биохимии подчеркивается, что хотя, конечно, знание абсолютного содержания конкретного химического элемента в изучаемом объекте чрезвычайно важно, но не менее значимыми являются их так называемые «активные концентрации», т.е. концентрации (активности) отдиссоциированных ионов при определенных условиях существования объекта [5]. Прежде всего это относится к кальцию. В каких только недиссоциированных формах ни присутствует этот замечательный щелочноземельный металл в наших

растворах! Здесь и CaHCO_3^+ , и $\text{CaCO}_{3\text{гидр.}}$ и $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})^+$ и даже CaOH^+ . И при этом все диализные остеопатии непосредственно связаны с Ca^{2+} (ионизированным кальцием) [6], и кроме ионометрии нет другого способа его прямого определения.

Что же касается самих анализаторов, то мой долговременный опыт работы физхимика (с 1978 г.) говорит о том, что уважающая себя фирма (Бекман, Орион, Фрезениус, Раделкис, Браун) не будет предлагать на рынке плохой прибор. Кто-то из пользователей лучше относится к тщательному немецкому типу калибровки «через пробу», кому-то ближе американский – калибровка «до и после серии», но у всех фирм и «железо», и электроника, и – самое главное – датчики (ионселективные электроды) вполне и вполне достойные. При аккуратных и многократных калибровках и последующих измерениях можно не только вписаться в 4% относительной ошибки, но и сократить требуемый интервал до 1,5-2%.

Единственное положение, вызвавшее некоторое недоумение в [1], – чрезмерная жесткость в отношении выбора калибровочных растворов. Конечно, лучше иметь готовые фирменные! Но, честное слово, приготовление калибровочного раствора КС1 из соли квалификации «осч» для калибровки кондуктометрической ячейки – стандартная зада-

ча в практикуме студентов третьего курса любого химического вуза. Вот приготовление (и, главное, моделирование) сложных многокомпонентных растворов при решении конкретных потенциометрических задач уже несомненно «тянет» на преддипломную практику.

В заключение хочу попросить врачей диализа через журнал сообщить, как они решают вопрос мониторинга составов диализирующих растворов на своих отделениях. Пять голов – хорошо, а 260 (или сколько у нас отделений в стране?) – лучше!

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Калинин СВ, Липидус АГ. Измерение кондуктивности диализата и его электролитный состав. *Нефрология* 2004; 8 (4):103-106
2. Суглобова ЕД, Борисов ЮА, Васильев АН и др. К вопросу о мониторинге состава диализирующих растворов: однозначного соответствия электропроводности и концентрации ионов натрия не существует! *Нефрология* 2002; 6 (2): 67-72
3. Дамаскин ББ, Петрий ОА, Цирлина ГА. *Электрохимия: учебник для вузов*. Химия, М., 2001, 83-107
4. Мищенко КП, Равдель АА, ред. *Краткий справочник физико-химических величин*. Химия, М., 1974
5. Мецлер Д. *Биохимия*. Т.1. Мир, М., 1980, 372-375
6. Slatopolsky E. The role of calcium, phosphorus and vitamin D metabolism in the development of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl 3]: 3-8

Поступила в редакцию 04.04.2005 г.

© С.В. Калинин, 2006
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:362.13]:92

С.В. Калинин

ПЕРВЫЙ ДОМАШНИЙ ГЕМОДИАЛИЗ В СССР

S.V. Kalinin

FIRST HOME HEMODIALYSIS IN THE USSR

Предприятие ЗАО «Новэкс-Мед», Москва, Россия

Ключевые слова: гемодиализ, история, домашний диализ, СССР.

Key words: hemodialysis, history, home dialysis, USSR.

В середине семидесятых годов прошлого века гемодиализ в СССР превратился из уникального медицинского эксперимента с неясным исходом в обычную рядовую процедуру оказания медицинской помощи. Трансплантация почки из сложнейшей операции (обязательно с участием хирургов мирового уровня) стала обычной операцией специализированных столичных клиник.

Однако появление большого количества больных, «спрятанных» изначально в полном отсутствии диализных мест, быстро повело начавшуюся бурно развиваться трансплантацию в тупик. Ведущим специалистам в области гемодиализа и трансплантации почки стало ясно, что количество больных, утративших показания к трансплантации, будет неизбежно возрастать, загружая тем самым парк диализных машин и лишая отделение возможности набора «свежих» больных для подготовки их к трансплантации. Трансплантация развивалась быстрее, чем развивался диализ. Для развития диализа требовались громадные деньги, большие площади, квалифицированный персонал. Но дело не только в этом. Больные со всей страны не могут приехать на диализ в Москву. Нужны диализные отделения в Краснодаре, Ставрополе, Перми и т.д. Все больные Краснодарского края не смогут переехать со своими семьями жить в Краснодар. Нужны отделения в Новороссийске, Ейске, Майкопе и т.д. Поэтому нужны сначала крупные центры в областных и краевых городах, потом сателлиты в городах районного значения, диализные пункты в поликлиниках и т.д., и в итоге – диализ должен двигаться к месту проживания больных. А где живут больные? Дома. За рубежом, т.е. на Западе, домашним диализом в то время удивить кого-либо было трудно. Уже тогда было известно, что домашний диализ вроде бы и не эффективнее, а больные чувствуют себя лучше, и живут дол-

ше. Наверное, нашим руководителям тогда это казалось очень заманчивым и интересным – сэкономить больничные площади и проводить диализ на дому.

Министр здравоохранения Б.В. Петровский, который имел самое непосредственное отношение к проблеме трансплантации почки, поставил перед сотрудниками отдела трансплантации почки ВНИИКиЭХ (ныне ВНЦХ) – заведующим отделом трансплантации почки А.Д. Сутыко, старшим научным сотрудником А.А. Трикашным и инженером отделения В.Л. Эвентовым, задачу экспериментально проверить возможность проведения домашнего гемодиализа в СССР, включая все его аспекты: медицинский, технический, экономический и социальный.

По вопросу технического обеспечения эксперимента Петровский рекомендовал обратиться к нам, так как его в первую очередь интересовала возможность использования с этой целью отечественной техники.

Так перед главным конструктором темы «Аппарат искусственная почка» ЦКБ «Геофизика» А.М. Балабановым встала задача: в течение короткого времени (два месяца) разработать, изготовить и клинически применить аппарат для индивидуального диализа на дому у больного.

Сначала мы все просто «упали со стульев», в прямом смысле этих слов, от неожиданности и грандиозности поставленной задачи.

Конечно, у нас в то время наработки по индивидуальной почке были равны нулю. Перед отделом в то время стояла задача превращения многоместной системы гемодиализа с центральным способом приготовлением диализирующего раствора «СГДб» в «центральную» «СГД8» и организации ее серийного производства. Как сделать аппарат для домашнего диализа, никто не фантазировал, не предполагал такой возможности, да и

не думал в этом направлении. Но необходимо напомнить, что Балабанов был мастером решений «нерешаемых» задач.

Собралось совещание: Балабанов, Трикашный, Эвентов и я. После долгих обсуждений невозможности положения мы нашли совершенно неожиданное решение – использовать настенный прикроватный монитор многоместной системы гемодиализа «СГД6» в качестве «индивидуальной почки» для домашнего диализа, а для приготовления необходимого объема диализата использовать какую-нибудь большую подручную емкость, например ванну, потом решено было ванну все-таки заменить специальным баком, а диализат готовить вручную, вливая в заполненный водой до специальной отметки бак точно отмеренное количество концентрата.

Стоял вопрос, какой взять диализатор и где его собирать.

Диализаторы в ту пору были еще многообразные, и после недолгого обсуждения был выбран импортный «Киил», который, конечно, и по объему заполнения, и по распределению крови был куда лучше нашего «СГД», и пластин у него было три, и из полипропилена (а мы тогда о полипропилене и мечтать не могли). Пошли к А.Д. Сутыко. После недолгих колебаний он разрешил взять для такого дела новенький «Киил – диамонд пойнт» с большим набором готовых пакетов мембран, склеенных по контуру и с вклеенными «топориками». Это, конечно, здорово упрощало процесс сборки. Решили, что собирать диализатор дома можно в ванной комнате, если, конечно, она не совсем маленькая, необходимо только иметь простое и надежное приспособление для проверки собранного диализатора на герметичность.

Сейчас, наверное, многие и не знают, что такое многоразовый диализатор типа «Киил», тем более «диамонд пойнт» (рис. 1, 2).

Для конкретного применения мы с Балабановым решили использовать два монитора, которые остались у нас от выставочного образца системы «СГД6» с выставки «Здравоохранение-74». Необходимо было привести их в полностью работоспособное состояние и тщательно проверить. Предполагалось, что один будет работать на дому у больного, а второй в полной готовности будет стоять у нас на подстраховке, если вдруг что-то сломается.

Балабанов сразу поставил задачу – настенный монитор необходимо поместить на подставку, так как разместить его на стене комнаты обычной жилой квартиры не представлялось возможным, да и обслуживание монитора, размещенного на подставке, было куда более легким.



Рис. 1. Диализатор многократного применения типа «Киил».

Необходимо отметить, что настенные мониторы «СГД6» были отнюдь не нашим изобретением. Водруженные на стены прикроватные мониторы центральных систем «Sweden Freezer», «SAKSCo», «Codart» и других производителей были предназначены для экономии полезной площади диализных помещений.

В кратчайший срок, буквально за несколько дней, мы с дизайнером отдела В.А. Сибиревым и ведущим конструктором Л.И. Сомовой разработали под монитор «СГД6» изящную подставку (рис. 3) с применением стандартного профиля, что делало ее простой в изготовлении, дешевой, легкой и, как нам казалось, очень красивой. Показали шефу, говорим: «Может, так сразу нужно было делать?»

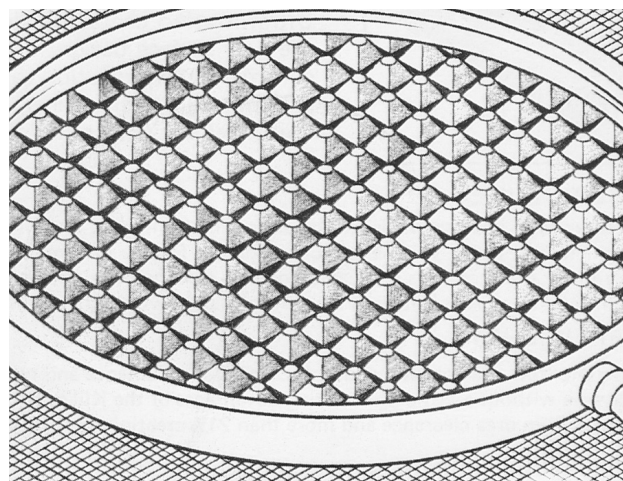


Рис. 2. Рифление «диамонд пойнт» на пластине диализатора «Киил».



Рис. 3. Прикроватный монитор центральной системы «СГД6» на подставке.

Тот поморщился: «Откуда, мол, в больницах столько места?», но сказал, что «Ничего, только внизу обязательно сделайте полку, чтоб наверх ничего не ставили, а то залиют к чертовой матери, и сразу все сгорит». И тут же дал мне задание – заниматься баком для приготовления и подачи диализата.

Прикроватный монитор центральной системы – не «индивидуальная почка», поэтому для обеспечения его необходимым количеством диализирующего раствора нами был сконструирован и изготовлен прямоугольный бак объемом 150 л из тонкой листовой нержавеющей стали на раме, на колесах от диализатора «СГД» (жаль, фотография не сохранилась). Под баком размещался небольшой центробежный насос и 1.5 кВт проточный нагреватель для предварительного нагрева диализата. Насос и проточный нагреватель от какой-то импортной почки привез нам В.Л. Эвентов.

Бак необходимо было собрать, отладить, проверить, точно оттарировать его на 150 литров и оттарировать емкость 4,41 литра для концентрата. Затем было необходимо соединить бак с монитором, и много-много раз проимитировать диализ в течение 5 часов с водой и концентратом, температурой, давлениями, расходом, потом отмыть и так каждый день.

Аппарату дали условное название «СГД1» – система гемодиализа для одного пациента.

В это время А.Д. Сутыко и А.А. Трикашный подбирали больного. Из числа нескольких пациентов, утративших перспективу на трансплантацию, был выбран больной Г., обычный советский инженер, конструктор харьковского завода точного приборостроения.

Хочу напомнить, что в Харькове в то время никакого диализа не было и в помине. Поэтому специально для харьковчан сообщаю, что первый диализ в их городе был проведен 1 сентября 1977 года, и этот диализ был домашним. Они могут гордиться. Потому что это был первый домашний диализ в СССР. А значит, и в РФ, и в Украине.

Однако вернемся к больному. Это был очень образованный, приятный, сильный человек, из числа тех редких людей, кого не подломил гемодиализ, человек с большой силой воли и неумейной тягой к жизни.

Не менее сильным человеком, как оказалось, была его жена Алла Иосифовна. Пока решался вопрос с трансплантацией почки, а их было две, она несколько лет прожила в Москве, ни на минуту не оставляя своего мужа, и активно поддерживала его. Не имея никакого медицинского образования, она сначала работала в клинике нянечкой, затем освоила сборку диализаторов, научилась управлять аппаратурой, контролировать гемодиализ, делать уколы, ставить капельницы, подключать больного и т.д. В общем, если бы в то время провели конкурс московских гемодиализных сестер на звание «Лучший по профессии» она заняла бы в нем далеко не последнее место, а может быть, и первое.

Я думаю, именно она явилась тем фактором, который и определил выбор.

Через несколько дней, неоднократно проверенный аппарат, отправили в ВНЦХ и установили в крохотной отдельной палате, где стали проводить диализ больному, сначала Алла Иосифовна вместе с медсестрой, а затем самостоятельно. Первое время я был практически на каждом сеансе, потом в течение нескольких недель за аппаратурой приглядывал только Виктор Эвентов. Когда стало понятно, что все, в принципе, получается, решили перевозить оборудование в Харьков. Сначала решили отправить с Аллой Иосифовной Виктора Эвентова и меня для установки оборудования и наладки, а затем через два дня, если все хорошо, приезжают А.М. Балабанов и А.А.Трикашный вместе с Г.

Оборудование запаковали и отправили багажом. Получение аппаратуры в Харькове было возложено на каких-то хороших друзей семьи Г. Через несколько дней, получив известие о том, что оборудование на месте, отправились и мы.

Квартира у Г. была трехкомнатная, но не очень большая, в центре, в старом многоэтажном доме, построенном пленными немцами сразу после войны. Ведь надо сказать, что во время войны этот город просто был сметен с лица земли, не осталось не просто целых зданий, не сохранились даже фундаменты, на которых они стояли. Но ванная там (спасибо пленным немцам) действительно была

второе больше, чем в наших «хрущевках», что, конечно, было очень кстати.

Несмотря на полное отсутствие гемодиализа, Харьков мне понравился. Не знаю, как сейчас, а тогда это был большой, но по-европейски чистый и уютный город. В Харькове тогда меня особенно поразили две вещи – зоопарк и цветомузыкальный фонтан на центральной площади.

Вообще, если честно сказать, я всегда не любил зоопарк. Я не люблю тюрьмы, а что такое зоопарк, как не тюрьма для животных. Правда, если в тюрьме для людей сидят и преступники и невиновные, то в тюрьме для зверей виновных нет, и не может быть. И это всегда вызывает во мне такое чувство жалости, что я животных начинаю любить больше, чем людей.

Но харьковский зоопарк, в отличие от московского, мне понравился. Оказалось, что он занимает территорию гигантских размеров, и для размещения зверей использован красивый природный ландшафт с большим водоемом – озером или прудом. Для всех животных в громадных вольерах, отгороженных от пешеходных дорожек металлической сеткой, были симитированы естественные природные условия жизни. У бурых медведей был кусок леса с буреломом и малинником, у верблюдов какой-то кусок пустыни с колючкой и барханами, у львов и антилоп саванна и пр. Громадный пруд был разделен металлической сеткой на ряд секторов, где жили водоплавающие птицы: цапли, пеликаны и др. Все это было с большим вкусом вписано в естественный рельеф местности и оказалось настолько здорово, что мы с Виктором Эвентовым с интересом провели там почти целый день.

Наверное, я забегаю вперед, поэтому дальше все по порядку.

Пошли мы в зоопарк на следующий день после приезда. А в первый день мы распаковали оборудование, установили и проверили его. Бак размещался в ванной комнате, в баке готовился диализирующий раствор, рядом на оставшемся пространстве собирался, стерилизовался и отмывался диализатор. Диализирующий раствор готовился непосредственно перед проведением диализа следующим образом. Через специальный вентиль, подсоединенный к водопроводу (об очистках воды мы тогда знали мало, да и вода, наверное, была везде намного чище, чем сейчас), бак наполнялся водой до специального перелива (при этом наливалось точно 150 литров воды). Затем вентиль закрывался, и с помощью специальной мерной емкости в бак добавлялось 4.41 л концентрата. Потом включался насос, и все тщательно перемешивалось, затем проба раствора контролировалась с помощью маленького батарейного американского осмометра.

Отмывка аппарата делалась после каждого диализа. Так как в отсутствии центрального блока делать горячую отмывку невозможно, проводили только химическую. Делалось это следующим образом: в бак, предварительно заполненный примерно 60 литрами воды, выливался флакон бытового отбеливателя «Белизна», потом все тщательно перемешивалось с помощью насоса, и аппарат работал на слив как в обычном режиме, примерно два часа. Потом бак мылся, снова заполнялся водой, и аппарат снова работал на слив еще примерно час.

Из ванной комнаты вдоль стены под ковровым покрытием было проложено два жестких шланга к диализному монитору, стоявшему в комнате рядом с кушеткой, где должен располагаться больной во время гемодиализа.

Алла Иосифовна приняла нас в своем доме очень радушно, категорически запретила ехать в гостиницу, сказав, что места хватит всем, а если будет необходимо, то все их друзья только и ждут звонка, чтобы помочь.

На второй день с утра мы предложили Алле Иосифовне самостоятельно включить оборудование и провести имитацию диализа, полностью контролировать работу аппаратуры и, если будут какие-то замечания, зафиксировать их, а чтобы не смущать ее нашим техническим надзором, отправились посмотреть город. Уходя, мы спросили, что интересного, на ее взгляд, можно посмотреть в Харькове. Она сказала: «Зоопарк. Да, да, у нас необыкновенно красивый зоопарк. Сходите, это очень интересно. Посмотрите обязательно».

В зоопарке, после длительной прогулки, мы сели передохнуть, как оказалось впоследствии, у вольера с перуанской козой. До этого я никогда не видел перуанской козы. Коза оказалась маленькой, очень грациозной и ослепительно белой. Она прискакала и стала стучать в сетку своими маленькими рожками так, что казалось, ограда рухнет. Мы долго не могли понять, что же хочет это изящное животное, а потом, вспомнив повесть «101 страница про любовь», стали кормить ее сигаретами, которые она с удовольствием стала есть в большом количестве, причем Витину «Приму» она почему-то ела с большей охотой, чем мою «Яву», хотя я предварительно и отрывал у нее фильтр. Скармливая козе две пачки сигарет, мы вернулись узнать, как работал аппарат. Оказалось, что в работе аппарата никаких сбоев не было, все хорошо и можно начинать реальный диализ.

На следующее утро приехали остальные участники предприятия.

Обсудив ситуацию, первый диализ решили делать во второй половине этого же дня, после не-

большой передышки. После завтрака А.А. Трикашный попросил Г. ненадолго прилечь передохнуть с дороги, а я показал Балабанову, как смонтирован аппарат, и мы все вместе готовили его к работе. Мы все тщательно проверили еще раз, и решили, что можно начинать. Алла Иосифовна собрала диализатор и под контролем А.А. Трикашного подключила больного к аппарату. Диализ начался. Вообще в то время в клиниках диализ был как минимум шестичасовой, домашний диализ, исходя из наших технических возможностей, мы планировали делать пятичасовым, но первый диализ Анатолий Антонович разрешил сделать коротким – четыре часа. Пока шел диализ Анатолий Антонович в который раз консультировал Аллу Иосифовну, какие необходимо давать препараты, если поднимается давление, что нужно делать, если это не помогает, и в каких случаях нужно сразу звонить ему и т.д. Часа через два Трикашный решил позвонить в Москву, но оказалось, что выключен телефон – это Алла Иосифовна выключила его, опасаясь, что непрерывными звонками их друзья и знакомые будут сильно беспокоить мужа. Когда телефон включили, действительно непрерывно начались звонки и мы, включив телефон только на кухне, просто отключили ему звонок, сделав его почти неслышным. Алла Иосифовна шепотом отвечала, что все хорошо, что они будут рады всех видеть и после шести можно будет ненадолго зайти. Диализ прошел очень ровно, без всяких осложнений, и вечером действительно пришли все их друзья, и все их поздравляли и говорили много всяких теплых слов. Было такое впечатление, что это день рождения или какой-то праздник. Вдруг раздался звонок, и товарищи Г. по работе втащили в дверь небольшой конструкторский кульман. «Все, – сказали они, – теперь ты будешь работать, потому что народу у нас полно, а хороших конструкторов как не хватало, так и не хватает». Мы с Балабановым стали помогать им этот кульман собирать, устанавливать и настраивать, так как знали это дело тоже не понаслышке. Мне показалось, что в этот момент Г. был счастлив. Я подумал: наверное, они с женой неординарные люди, столько друзей, такое отношение, наверное – это есть не у всякого.

Вечером мы все отправились гулять. Было тепло, был конец лета, и быстро стемнело. Мы вышли на просторную площадь, где вокруг большого, красиво отделанного фонтана собралось большое количество народа. Оказалось, что все ожидают включения цветомузыкального фонтана, который должен начать работать с минуты на минуту. И действительно, на площади плавно погас свет, раз-

далась музыка, и в небо ударили мощные цветные струи. Зрелище было потрясающе великолепным. Меня поразили не только размеры и мощность фонтана, но и само цветомузыкальное решение. Между музыкой, высотами струй фонтана и их цветом было определенное соответствие. Низким звуковым частотам соответствовали багровые и красные цвета, средним – оранжевые, желтые и зеленые, высоким – голубые, синие и фиолетовые, при этом яркость подсветки струй и напор подаваемой воды были пропорциональны громкости этих тонов в музыкальном произведении. Струи били не только вертикально вверх, но и под разными углами, создавая совершенно удивительную картину. Когда-то в ранней юности, прочитав «Туманность Андромеды» И.Ефремова, я пытался себе представить, как же может выглядеть цветковое сопровождение музыки, описанное им в «Симфонии цветовой тональности 4,750 мю», и эта мысль не оставляла меня в течение долгого времени. Я много прочитал по теории цветомузыки, продумывал в свободное время различные возможности технического воплощения мощной цветодинамической установки, но все это было на уровне даже не хобби, а какого-то развлечения ума, это было какой-то моей тайной мечтой: сделать такую установку и посмотреть, как это выглядит. И вдруг... мы приходим на площадь, и мощные цветные струи бьют до самого неба, звучит музыка. Это было необыкновенно. Звучала классическая и популярная музыка, было понятно, что все произведения тщательно подобраны и отрепетированы не один раз. Я стоял просто пораженный и оглушенный этой красотой. Наслушавшись и насмотревшись на это фантастическое зрелище, мы долго обсуждали с Балабановым возможные технические решения, заложенные в этот удивительный цветомузыкальный гидравлический инструмент.

Ну а на следующий день была снова проверка аппаратуры, потом Алла Иосифовна сдавала экзамен на право самостоятельной работы. Экзаменаторами были А.М. Балабанов и А.А. Трикашный. Мы с Виктором пытались ей подсказать ответ на какой-то хитрый вопрос, который ей задал Балабанов, и нас сразу удалили на балкон. Потом был еще один гемодиализ в нашем присутствии, а вечером мы в полном составе отбыли в Москву.

Так в Харькове впервые в истории отечественного здравоохранения начался регулярный домашний гемодиализ.

Концентрат готовился в одной из харьковских аптек вручную, 50 л в месяц, а для подстраховки у нас всегда стояли две 20-литровые канистры на случай экстренной доставки поездом из Москвы.



Рис. 4. Фотокопия заметки «Искусственная почка» работает на дому» в газете «Известия Советов народных депутатов СССР» от 10 марта 1978 г.

Месяца через три, очевидно, с подачи высоких руководителей, нашим экспериментом заинтересовалась пресса. Приехал корреспондент «Известий» и долго с нами беседовал. Мы ему все рассказали, потом он ездил в Харьков и смотрел домашний диализ.

Шло время, в Харькове проводились диализы, все было нормально. Надо сказать, что аппарат работал идеально, сначала я звонил в Харьков почти каждую неделю, потом раз в месяц.

Примерно через полгода в газете «Известия» появилась небольшая заметка, она называлась «Искусственная почка» работает на дому» (см. газету «Известия Советов народных депутатов СССР» от 10 марта 1978 г.), фотокопия этой заметки приведена на рис. 4.

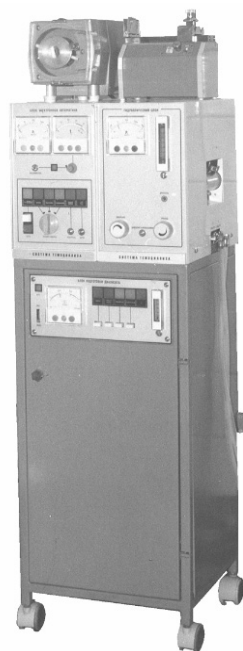


Рис. 5. Аппарат для индивидуального гемодиализа «СГД1».

Мы ждали темы «Аппарат «искусственная почка» для домашнего гемодиализа». Потихоньку начали делать наработки. Примерно через год я ездил в Харьков делать профилактику, никаких серьезных нарушений в техническом состоянии аппаратуры я не обнаружил, состояние больного было хорошим.

Потом пошли какие-то интриги, на трансплантологов начался «наезд».

Кстати сказать, ведь дело «врачей трансплантологов из 20-й больницы» не первый чей-то ловкий удар по нашей передовой медицине. Значит, похоже, стоит она поперек горла кому-то уже давно.

А.Д. Сутыко был вынужден уехать в Алма-Ату. А.А. Трикашный уехал работать куда-то в Африку. Пришли новые люди, изменились приоритеты.

В 1978 году неожиданно мы получили известие о том, что в Харькове в результате осложнения при переливании донорской крови больной Грудский умер.

В этом же году, одновременно с завершением выпуска конструкторской документации на многоместную систему для гемодиализа «СГД8», была выпущена конструкторская документация на аппарат для гемодиализа «СГД1», который, как указывалось в официальных документах, был «...предназначен для проведения диализа в небольших отделениях городских и районных больниц, а также на дому у больного».

Правда, повторить такой захватывающий эксперимент больше не пришлось.

Аппарат «СГД1» (рис. 5.) долгое время выпускался серийно в Москве заводом НПО «Геофизика» и заводом «Алмаз» киевского НПО «Арсенал». Его использовали в небольших отделениях и лабораториях гемодиализа, в основном в центрах трансплантации. Такой аппарат, например, долгое время работал в отделении трансплантации почки Ленинградского мединститута.

Вот такая история.

Мне хочется сказать всем участникам этого необыкновенного предприятия: «Спасибо Вам, ребята. Всегда буду почитать за честь, что судьба привела меня тогда быть рядом с Вами. Спасибо за то, что сейчас я могу рассказать другим, как нам было интересно».

Поступила в редакцию 19.11.2005 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 дискете (3,5 дюйма)! Текстовый файл должен иметь расширение, соответствующее тому редактору, в котором он был набран (ТХТ или DOC), в нем не должно быть переносов, имена файлов должны быть латинскими. Желательно не выравнивать правую границу текста, не делать в набранном тексте никаких выделений (полужирный шрифт, курсив и т.д.). Все выделения следует отмечать в распечатке. Не надо вводить нецифровые символы (квадраты, кружки и т. д.).

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.

Для обзоров, лекций, дискуссионных статей наличие реферата не требуется. Рубрикация этих работ может быть произвольной.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна 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, он 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 индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

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 упомина-

нию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При представлении на дискете 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 глянцева бумага). 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 на дискете в форматах *PCX, *TIF, *BMP, *JPG.

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 отечественного 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, Whisnant 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 pulmonare 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 может вести переписку и по возможности указать номер его факса и E-mail.

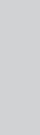
Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

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

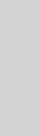
Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

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  журнал		индекс издания 45861									
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  журнал		индекс издания 45861									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов									
наименование издания		руб. коп.									
Стоимость подписки		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: _____											

Абонемент на  журнал		индекс издания 45860									
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  журнал		индекс издания 45860									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов									
наименование издания		руб. коп.									
Стоимость подписки		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: _____											

Абонемент на <u>гасту</u> журнал		47959 индекс издания									
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ:									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому фамилия, инициалы											

Доставочная карточка на <u>гасту</u> журнал		47959 индекс издания									
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		СТОИМОСТЬ ПОДПИСКИ руб. коп.									
на 200_ год по месяцам		Количество комплектов									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому фамилия, инициалы											

Телефон: