

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 • № 2 • 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 РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

Главный редактор

А.В.СМИРНОВ

Заместители главного редактора

А.М.Есян, 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 • № 2 • 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 Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства в сфере
массовых коммуникаций и охране культурного наследия.
Свидетельство ПИ № ФС77-21632 от 22.08.2005.
Сдан в набор 10.04.2006. Подписан в печать 23.05.2006.
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: levsha@levshaprint.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

ДОБРОНРАВОВ В.А., ЖЛОБА А.А., ТРОФИМЕНКО И.И.
Гипергомоцистеинемия как системная проблема
с точки зрения нефролога

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

КУЗЬМИН О.Б., ПУГАЕВА М.О., ЖЕЖА В.В.
Нефропротективная терапия гипертензивных больных
с хронической болезнью почек: есть ли в ней место для
 β -адреноблокаторов третьего поколения и агонистов
 I_1 -имидазолиновых рецепторов?

ЕСАЯН А.М., КАЮКОВ И.Г., КАРАБАЕВА А.Ж.
Минералокортикоидные рецепторы:
структура, механизмы активации

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

ПАНИНА И.Ю.
Вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции
при хронической болезни почек

ИЛЫЧЕВА О.Е.
Роль мозгового натрийуретического пептида
в диагностике сердечной недостаточности у больных,
находящихся на программном гемодиализе

КУЧЕР А.Г., ГРИГОРЯН Е.В., ГРИГОРЬЕВА Н.Д.,
ВАСИЛЬЕВ А.Н.
Опыт использования препарата Нутрикомп® Адн Браун
Ренал в нутриционной поддержке пациентов,
получающих лечение регулярным гемодиализом

СИНЯЧЕНКО О.В., ИГНАТЕНКО Г.А., МУХИН И.В.
Ренопротекторная и гипотензивная эффективность
различных классов антигипертензивных средств
у гипертензивных больных подагрическим
гломерулонефритом

ЧУПРАСОВ В.Б., КОМАРОВА Е.Д., ВОРОН Е.А.,
НЕСТЕРОВА О.Б.
Влияние величины кровотока по артериовенозной
фистуле на размеры правых камер сердца у больных
на программном гемодиализе

КОРОСТЕЛЕВА Н.Ю., РУМЯНЦЕВ А.Ш.
Адекватно ли использование частоты сердечных
сокращений в оценке физической работоспособности
у больных хронической болезнью почек, получающих
лечение программным гемодиализом?

Экспериментальные исследования

БАБАХАНЫАН Р.В., ЯГМУРОВ О.Д., ПЕТРОВ Л.В.
Особенности клинико-морфологической
характеристики поражений почек
при комбинированной термохимической травме

ПЕТРИЩЕВ Н.Н., СМIRNOV А.В., БАРАБАНОВА В.В.,
БАРАБАНОВА Т.А., ЧЕФУ С.Г.
Особенности действия низкоинтенсивного лазерного
излучения (632,6 нм) на кардиомиоциты и
гладкомышечные клетки воротной вены крыс с
хронической почечной недостаточностью

LEADING ARTICLE

7 DOBRONRAVOV V.A., ZHLOBA A.A., TROFIMENKO I.I.
Hyperhomocysteinemia as a systemic problem from
a nephrologist's viewpoint

REVIEWS AND LECTURES

18 KUZMIN O.B., PUGAEVA M.O., ZHEZHA V.V.
Nephroprotective therapy of hypertensive patients with
chronic kidney disease: is there a place for the third
generation of β -adrenoreceptor blockers and
 I_1 -imidazoline receptor agonists?

28 ESSAIAH A.M., KAYUKOV I.G., KARABAEVA A.Zh.
Mineralocorticoid receptors: structure, mechanisms
of activation

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

33 PANINA I.Yu.
Vasomotor form of endothelial dysfunction in chronic
kidney disease

38 ILYICHEVA O.E.
Role of brain natriuretic peptide in diagnosing heart
failure in patients on program hemodialysis

42 KUCHER A.G., GRIGORYAN E.V., GRIGOREVA N.D.,
VASILEV A.N.
Experience with using Nutricomp® ADN Braun Renal
in nutrition maintenance of patients on regular
hemodialysis

46 SINYACHENKO O.V., IGNATENKO G.A., MUKHIN I.V.
Renoprotective and hypotensive efficacy of different
classes of antihypertensive agents for gout
glomerulonephritis patients

53 CHUPRASOV V.B., KOMAROVA E.D., VORON E.A.,
NESTEROVA O.B.
Influence of blood flow volume along the arteriovenous
fistula on the sizes of the right heart chambers
in patients on program hemodialysis

60 KOROSTELEVA N.Yu., RUMYANTSEVA Sh.
Is the use of heart rate adequate in assessment of
physical capacity of hemodialysis patients with chronic
kidney disease?

Experimental investigations

65 BABAKHANYAN R.V., YAGMOUROV O.D., PETROV L.V.
Clinico-morphological characterization of lesions
of the kidneys caused by combined
thermo-chemical trauma

70 PETRISHCHEV N.N., SMIRNOV A.V., BARABANOVA V.V.,
BARABANOVA T.A., CHEFU S.G.
Specific effects of low intensity laser irradiation
(632.6 nm) on cardiomyocytes and smooth muscle cells
of the portal vein of rats with chronic renal failure

ЗВЕРЕВ Я.Ф., БРЮХАНОВ В.М.

Влияние циркадных ритмов на выраженность диуретического эффекта фуросемида у крыс

КАШУРО В.А., КАРПИЩЕНКО А.И., ГЛУШКОВ С.И.,
НОВИКОВА Т.М., МИНАЕВА Л.В., ГЛУШКОВА Т.И.,
АКСЕНОВ В.В.

Состояние системы глутатиона и перекисного окисления липидов в тканях печени и почек крыс при острых отравлениях циклофосфаном

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ**Актуальные проблемы урологии**

ЛУКИЧЁВ Г.Б.

Влияние ингибитора 5- α -редуктазы проскара (финастерида) на прогрессирование доброкачественной гиперплазии предстательной железы, уменьшение риска кровопотери и профилактику ТУР-синдрома во время трансуретральной резекции

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., ЛУКЪЯНОВ А.Э., КОНОНОВ П.А.

Совершенствование хирургического лечения недержания мочи при напряжении у женщин

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., БЕКР Х.А., ТКАЧУК В.Н.

Особенности клинического течения и лечение инфравезикальной обструкции у больных с гиперплазированной средней долей предстательной железы

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., ЭМАНУЭЛЬ В.Л., КОРНЕЕВ И.А.,
СОКОЛОВА Н.М., АГЕЕВ М.Н.

Прогностическая ценность цитологического исследования осадка мочи у больных раком мочевого пузыря

КАЛИНИНА С.Н., ЯКОВЛЕВ М.В., ТИКТИНСКИЙ Н.О.

Лапароскопическая нефрэктомия тазово-дистопированной аплазированной правой почки (клиническое наблюдение)

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

ШАМОВ И.А., АБДУЛПАТАХОВ Д.Д., ГИТИНОВА З.Х.

Хроническая ревматическая болезнь сердца у больной с синдромом Альпорта

**ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПО НЕФРОЛОГИИ**

ВОЛКОВ М.М., ДОБРОНРАВОВ В.А.

Уремический зуд у больных на заместительной почечной терапии

ЮБИЛЕЙ

Евгений Симонович Рысс

(к 70-летию со дня рождения)

77

ZVEREV Ya.F., BRYUKHANOV V.M.

The influence of circadian rhythms on the degree of a diuretic effect of furosemide in rats

81

KASHURO V.A., KARPISHCHENKO A.I., GLUSHKOV S.I.,
NOVIKOVA T.M., MINAEVA L.V., GLUSHKOVA T.I.,
AKSENOV V.V.

State of the system of glutathione and lipid peroxidation in tissues of the liver and kidneys of the rats with acute cyclophosphamide poisoning

JOURNAL IN THE JOURNAL**Actual problems of urology**

86

LUKICHEV G.B.

Effects of inhibitors of 5-alpha-reductase of proscar (finasteride) on progressing benign hyperplasia of the prostate, decreased risk of blood loss and prophylactics of TYP-syndrome during its transurethral resection

91

AL-SHUKRI S.Kh., LUKIYANOV A.E., KONONOV P.A.

Improvement of surgical treatment of stress urinary incontinence in women

96

AL-SHUKRI S.Kh., BEKR Kh.A., TKACHUK V.N.

Clinical course and treatment of infravesical obstruction in patients with hyperplasia of the medial lobe of the prostate

101

AL-SHUKRI S.Kh., EMANUEL V.L., KORNEEV I.A.,
SOKOLOVA N.M., AGEEV M.N.

Prognostic value of cytological investigations of urine sediment in patients with bladder cancer

105

KALININA S.N., YAKOVLEV M.V., TIKTINSKY N.O.

Laparoscopic nephrectomy of the pelvis-dystopic aplastic right kidney (clinical observation)

PRACTICAL NOTES

108

SHAMOV I.A., ABDULPATAKHOV D.D., GITINOVA Z.Kh.

Chronic rheumatic disease of the heart in a patient with the Alport syndrome

**PROGRAMME OF CONTINUOUS
POSTGRADUATE EDUCATION ON
NEPHROLOGY**

110

VOLKOV M.M., DOBRONRAVOV V.A.

Uremic pruritus in patients on renal replacement therapy

JUBILEE

118

Evgeny Simonovich Ryss

(to his 70th birthday)

© В.А.Добронравов, А.А.Жлоба, И.И.Трофименко, 2006
УДК 616.153.478.6:616.61

В.А. Добронравов, А.А. Жлоба, И.И. Трофименко

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ КАК СИСТЕМНАЯ ПРОБЛЕМА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ НЕФРОЛОГА

V.A. Dobronravov, A.A. Zhloba, I.I. Trofimenko

HYPERHOMOCYSTEINEMIA AS A SYSTEMIC PROBLEM FROM A NEPHROLOGIST'S VIEWPOINT

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, отдел биохимии научно-исследовательского центра Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, хроническая болезнь почек.

Key words: homocysteine, hyperhomocysteinemia, chronic kidney disease.

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) в настоящее время неуклонно увеличивается, принимая характер эпидемии [1], что приводит к драматическому росту числа больных с терминальной почечной недостаточностью, требующей диализа или трансплантации. В результате в настоящее время более 1 млн человек во всем мире получают ту или иную форму заместительной почечной терапии, а к 2010 году ожидается увеличение этого числа вдвое [2]. Другим важным последствием развития и прогрессирования ХБП является резкое увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, которое очевидно даже при небольшом снижении скорости клубочковой фильтрации и прогрессирует по мере нарастания выраженности дисфункции почек [3-8].

Важным шагом в развитии нефрологии в последние годы явилось понимание единства факторов риска и механизмов развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии и ХБП, что привело к появлению концепции *кардиоренального континуума* [9]. Хорошо известные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, дислипидемия, метаболический синдром, в свою очередь, являются существенными предикторами развития и прогрессирования почечной дисфункции. С другой стороны, становится все более очевидным, что почка в результате нарушения своих разнообразных функций может активно вмешиваться в процессы формирования и модификации как традиционных, так и иных (нетрадиционных) предикторов сосудистого повреждения – хронического воспаления, оксидативного стресса, анемии, альбуминурии, нарушений кальций-фосфатного метаболизма и про-

чее, и прочее [9-12]. В развитии кардиоренального континуума важное место занимает и гипергомоцистеинемия (ГГЦ), являющаяся результатом нарушений метаболизма гомоцистеина (ГЦ) – серосодержащей аминокислоты, являющейся промежуточным продуктом превращения метионина в цистеин.

С 90-х годов прошлого века концентрация ГЦ плазмы признана независимым фактором риска развития атеросклероза [13-15]. Также известно, что ГГЦ является предиктором сердечно-сосудистой смертности в общей популяции [16-18]. Обнаружено, что риск сердечно-сосудистых осложнений пропорционален степени повышения ГЦ плазмы в общей популяции [13, 16, 18, 19].

ГГЦ полностью сохраняет свое значение как важный кардиоваскулярный фактор риска и в популяции почечных больных [20-21]. Вместе с тем распространенность ГГЦ у пациентов с ХБП в разы превышает общепопуляционную, даже при начальной дисфункции почек, а концентрация ГЦ может достигать очень высокого уровня у лиц с выраженными нарушениями функционального состояния органа, в особенности – у больных, получающих заместительную почечную терапию [22-24].

Так, по данным исследований, проведенных в СПбГМУ им И.П. Павлова с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии, концентрация общего ГЦ (оГЦ) у здоровых доноров, жителей Санкт-Петербурга в возрасте от 21 до 26 лет, варьировала от 3,5 до 9,4 мкмоль/л ($6,2 \pm 1,7$ мкмоль/л). При ИБС содержание оГЦ составило в среднем $15,4 \pm 10,9$ мкмоль/л, а при цереброваскулярных нарушениях кровообращения – $12,3 \pm 7,0$ мкмоль/л [25]. В то же время при обследовании

резидентов того же региона средняя концентрация оГЦ плазмы у лиц с признаками начальной дисфункции почек была 12,6 мкмоль/л (95% доверительный интервал (ДИ) – 6,9-18,2 мкмоль/л); при ХБП III стадии – 15,8 мкмоль/л (95% ДИ – 11,3-20,3 мкмоль/л), а при IV-V стадиях ХБП – 23,0 мкмоль/л (95% ДИ – 17,0-27,0 мкмоль/л). Значения ГЦ, превышающие нормальные (12 мкмоль/л), выявляли в 37,5% при СКФ > 60 мл/мин, в 65,4% – при значениях СКФ от 30 до 59 мл/мин и в 90,2% – при СКФ < 30 мл/мин. Распространенность и выраженность ГЦ достигали максимальных значений у пациентов на заместительной почечной терапии. В этой группе только 5,3% имели нормальное содержание ГЦ в плазме крови, средние значения которого составили 31,3 мкмоль/л [26]. Подобные взаимосвязи между уровнем ГЦ и СКФ наблюдали и другие авторы [27, 28].

Повышение уровня ГЦ плазмы при дисфункции почек отражает нарушение метаболизма, вероятно, в большей степени, чем нарушения почечной экскреции этой молекулы, которая очень хорошо реабсорбируется в проксимальных канальцах. По-видимому, могут иметь место как нарушения почечного обмена ГЦ [29], так и системные нарушения метаболизма ГЦ, в частности, его реметилирования [30] и трансульфурирования при почечной недостаточности [31].

Таким образом, развитие ГЦ отчетливо связано с кардиоваскулярными рисками и жестко зависит от функционального состояния почек, достигая при ХБП высоких значений, что, безусловно, заставляет рассматривать повышение содержания ГЦ в плазме крови как один из важных «реногенных» механизмов ускоренного развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. С другой стороны, открытым и крайне важным, с точки зрения нефролога, остается вопрос о характере причинно-следственной связи между уровнем ГЦ плазмы и развитием дисфункции почек. Может ли ГЦ помимо неблагоприятных системных сосудистых эффектов вызывать повреждение почки *per se* или влиять на прогрессирование уже имеющейся ХБП? Ответы на эти вопросы могли бы привести к еще одному шагу в направлении совершенствования стратегии и тактики ренопротекции.

Метаболизм гомоцистеина

Поступающий с пищей метионин вначале превращается в S-аденозилметионин (S-AM), являющийся основным донором метильных групп в большом количестве биохимических реакций. В результате донации метильной группы S-AM превращается в S-аденозилгомоцистеин (S-AГ), гидролизующийся

затем до аденозина и ГЦ. Далее ГЦ может реметилироваться до метионина двумя путями. В первом, в ходе реакции, катализируемой метионин синтазой, требующей витамин B₁₂ (в форме метилкобаламина) в качестве кофактора и N⁵-метилтетрагидрофолат (МТГФ) в качестве субстрата, происходит образование тетрагидрофолата (ТГФ). Этот путь реметилирования является основным. ТГФ далее в два этапа вновь превращается в МТГФ. На второй стадии процесс катализируется метилтетрагидрофолат редуктазой (МТГФР), мутации которой довольно распространены и могут вызывать умеренную ГЦ. Второй путь реметилирования использует бетаин в качестве донора одноуглеродного фрагмента (-CH₃). Помимо реметилирования, ГЦ может вступать в процесс трансульфурирования. Вступая в реакцию с серином, ГЦ образует цистатионин с участием фермента цистатионин β-синтазы. Витамин B₆ служит кофактором как в этой, так и в последующей реакции превращения цистатионина в цистеин и α-кетобутират. Цистеин далее метаболизируется до таурина и сульфатов, экскретируемых почками [32, 33]. Метаболические реакции обмена ГЦ происходят внутриклеточно и являются тканеспецифичными. У человека трансметилирование и фолат-зависимое реметилирование происходит во всех клетках. Бетаин-зависимое реметилирование происходит только в печени и почках, полный путь трансульфурирования имеет место только в печени, почках, тонкой кишке и поджелудочной железе [32]. В результате, помимо генетических дефектов, приводящих к выраженной ГЦ (дефицит цистатионин-β-синтазы, метионин-синтазы, МТГФР или бетаин-гомоцистеин метилтрансферазы), другими причинами ГЦ могут быть не только печеночная и почечная дисфункция, но и дефицит витаминов группы В (фолиевая кислота, витамин B₆, витамин B₁₂) [34, 35].

Механизмы токсичности гомоцистеина

К настоящему времени установлен целый ряд неблагоприятных биологических эффектов ГЦ, которые могут иметь значение в развитии как системных сосудистых, так и почечных изменений. Среди них повреждение эндотелия [36, 37] и эндотелиальная дисфункция [38-40]; увеличение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [41]; стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР) [42], приводящий к нарушению биосинтеза холестерина и триглицеридов [43], вызывающий апоптоз эндотелиальных клеток [44], стимуляцию провоспалительного ответа [45], нарушение контроля регуляторных протеинов [37], протромботическое действие [46].

К основным биохимическим механизмам действия ГЦ на клетки можно отнести аутоокисление ГЦ с генерацией активных форм кислорода [47], гипометилирование за счет образования S-АГ, мощного ингибитора биологического метилирования [48], нитрозилирование при связывании с оксидом азота [49] и N- и S-гомоцистеинилирование белков при инкорпорации в них ГЦ [50]. Различные механизмы токсичности ГЦ, безусловно, не являются взаимоисключающими.

Одним из механизмов, вызывающих эндотелиальное повреждение и эндотелиальную дисфункцию, является окислительный стресс. При окислении сульфгидрильной группы ГЦ образуются активные формы кислорода, включая анионный радикал супероксида ($O_2^{\cdot-}$) и перекись водорода (H_2O_2), которые, как полагают, и ответственны за эндотелиальную токсичность ГЦ [51], а также запускают перекисное окисление липидов (ПОЛ) и последующий воспалительный ответ [52]. В присутствии оксида азота (NO) анион супероксида может формировать мощный оксидант пероксинитрит ($OONO^{\cdot-}$) [53].

Наличие эндотелиального повреждения при ГЦ продемонстрировано *in vitro* как отделение эндотелиоцитов от сплошного монослоя эндотелиальных клеток в культуре пупочной вены человека и бычьей аорты [54, 55], а также обнаружено в исследованиях на животных [56, 57]. Помимо окислительного стресса, в качестве причины эндотелиального повреждения обсуждаются также повреждение ДНК и апоптоз, индуцируемый через перегрузку ЭПР [44, 58, 59].

Развитие острой и хронической эндотелиальной дисфункции при ГЦ обнаружено как в эксперименте на животных, так и у человека [60, 61]. Большое значение среди механизмов развития эндотелиальной дисфункции придают влиянию ГЦ на метаболизм оксида азота (NO). NO является сильным вазодилататором и, учитывая, что почечные сосуды более чувствительны к изменениям эндотелиальной функции, чем сосуды других органов [62], играет ключевую роль в почечном гомеостазе, регулируя гломерулярную и канальцевую функции, поддерживая нормальную почечную перфузию, СКФ и почечное сосудистое сопротивление (ПСС) [63]. Инактивация NO за счет анионного радикала супероксида и образующегося при этом пероксинитрита может влиять на медуллярный почечный кровоток, способствуя развитию острой почечной недостаточности [64].

Существует несколько механизмов снижения биодоступности NO при ГЦ – аккумуляция эндогенного ингибитора эндотелиальной NO синтазы (eNOS) – асимметричного диметиларгинина

(АДМА) [65-67], активация образования нитрозо-тирозина перксинитритом в присутствии тиолов [67], образование S-нитрозогомоцистеина. S-нитрозогомоцистеин образуется при окислении ГЦ с NO и является довольно мощным вазодилататором, обладающим антиагрегантными свойствами, но при хроническом избытке ГЦ ведет к непрерывному потреблению NO и, следовательно, к снижению его биодоступности [48]. Аккумуляция АДМА может происходить за счет ингибирования активности диметиларгинин-диметиламиногидролазы (ДДАГ), причем не только ГЦ [65], но, вероятно, и S-нитрозогомоцистеином [68].

Кроме того, вазоконстрикторный эффект, приводящий к снижению гломерулярного капиллярного давления и выраженному снижению СКФ и почечного кровотока, может возникать также за счет нитрозилирования пероксинитритом окисленной арахидоновой кислоты, что приводит к высвобождению F2-изопропанов, являющихся мощными вазоконстрикторами [69].

Другой механизм воздействия ГЦ на эндотелий заключается в инактивации глутатионовой антиоксидантной системы защиты [70]. Помимо снижения активности внутриклеточной глутатион пероксидазы, ГЦ также значительно снижает окислительно-восстановительное равновесие тиолов сосудистых клеток [71]. Таким образом, развивается относительная недостаточность косубстрата для эндотелиальной защиты от продуктов свободно-радикального метаболизма ГЦ, что еще более усиливает вызываемую перекисным радикалом инактивацию NO с последующим развитием эндотелиальной дисфункции [53].

Понятие эндотелиальной дисфункции, помимо нарушения вазодилатации на специфические стимулы, такие как ацетилхолин и брадикинин, включает также нарушение провоспалительных и протромботических свойств эндотелия [72]. Так, исследования в культуре клеток показали, что ГЦ вызывает продукцию ряда провоспалительных цитокинов, что происходит через активацию ядерного фактора транскрипции κB (NF- κB), вероятно, также за счет окислительного стресса [73]. ГЦ приводит к усилению лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий за счет увеличения экспрессии на поверхности клеток молекул адгезии (MCP-1, ICAM-1, VCAM-1) и продукции ряда цитокинов [74-76].

Известно, что ГЦ оказывает протромботическое действие – вызывает активацию факторов V, X, XII, усиление агрегации тромбоцитов, ингибирование С-протеина, поверхностного тромбомодулина, фактора Виллебранда, подавление связывания тканевого активатора плазминогена с клетками, подавление

связывания антитромбина III с гепарансульфатом клеток [46]. Дисбаланс прокоагулянтной и антикоагулянтной систем крови при ГЦ может возникать вследствие реализации нескольких механизмов. Среди них активация, адгезия и агрегация тромбоцитов на фоне снижения биодоступности NO [77] и посттрансляционное гомоцистеинилирование белков свертывающей системы крови, приводящее к нарушению их функции [78].

N-гомоцистеинилирование белков является важным механизмом токсического действия ГЦ и представляет собой посттрансляционное включение ГЦ или его продукта ГЦ-тиолактона в белки, приводящее к изменению их структуры [79]. У человека обнаружено N-гомоцистеинилирование целого ряда сывороточных белков – альбумина, гемоглобина, γ -глобулина, липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ЛВП, антитрипсина, трансферрина, фибриногена. Главным резервуаром N-связанного ГЦ является альбумин, абсорбирующий до 90% его общего количества. Не менее чем 2/3 ГЦ крови циркулирует в форме N-ГЦ-протеинов, и только оставшаяся 1/3 представляет собой ГЦ в форме низкомолекулярных смешанных дисульфидов [80]. Блокирование остатков лизина в белках за счет гомоцистеинилирования по аминокислотной группе приводит к изменению их физико-химических свойств и потере функции, в частности, к инактивации ферментов (трипсин, метил-тРНКсинтетаза, лизин оксидаза). Например, блокада ϵ -NH₂ групп лизиновых остатков коллагена приводит к нарушению межмолекулярных связей волокон экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) [81], гомоцистеинилированные ЛНП больше подвержены окислению и снижают активность Na⁺-K⁺-АТФазы, приводя к внутриклеточной задержке натрия и кальция, что сопровождается сниженной продукцией NO и повышенным образованием пероксинитрита [82]. Гомоцистеинилирование параоксаназы, входящей в состав ЛВП, приводит к инактивации белка, нарушая, таким образом, его плейотропную антиатеросклеротическую активность [83]. Помимо наличия посттрансляционного гомоцистеинилирования белков, в эксперименте продемонстрирована возможность также трансляционного гомоцистеинилирования с участием S-нитрозогомоцистеина, что также, вероятно, приводит к повреждению. S-нитрозотиолы обнаружены в крови человека, а S-нитрозо-ГЦ обнаружен в культуре эндотелиальных клеток [84].

Приведенные выше и многие другие исследования показывают, что наиболее важные последствия ГЦ связаны с действием повышенных концентраций ГЦ в клетках. По-видимому, токсические эффекты этого аминотиола связаны с его из-

бирательным накоплением в клетке. Повышение содержания ГЦ в клетке может резко усиливаться за счет его эндоцитоза вместе, например, с альбумином – переносчиком ГЦ.

Помимо гомоцистеинилирования по лизиновым остаткам, более распространено гомоцистеинилирование белков по тиоловой группе. Связывание ГЦ белками – это преимущественно окисление тиоловых групп белков с образованием внутренних дисульфидов ГЦ. Уже упоминалось, что основная масса ГЦ плазмы в норме транспортируется в составе альбумина посредством образования смешанного дисульфида. Это происходит посредством связывания ГЦ тиоловой группой альбумина. По данным А. А. Жлобы, при патологических состояниях при ГЦ связывание ГЦ в плазме крови может также обеспечиваться крупномолекулярными фракциями белка [85]. Показано, что в плазме крови больных с ГЦ значительная часть ГЦ, в отличие от ГЦ здоровых доноров, связана с глобулиновыми фракциями крови. Дополнение транспорта ГЦ в составе активированного макроглобулина (МГ) приводит к альтернативному (не связанному с альбумином) потоку ГЦ в клетки, экспрессирующие рецепторы к МГ. К ним относят макрофаги, гладкомышечные и некоторые другие клетки [86]. Согласно полученным авторами данным, при патологических состояниях, сопровождающихся активацией протеолитических систем, происходит увеличение доли ГЦ, транспортируемого в составе активированного МГ. Активированный МГ быстро извлекается из кровотока макрофагами, экспрессирующими LRP-рецептор (Lipoprotein-Related-Protein-receptor) [85, 86]. Макрофаги являются носителями этого регулятора и в большом количестве обнаруживаются при развитии атеросклероза в субэндотелиальном пространстве. МГ-зависимый транспорт ГЦ в макрофаги и другие клетки вносит существенный вклад в повышение концентрации ГЦ в клетке и, тем самым, в инициацию тканевого ремоделирования сосудистой стенки.

Следует также отметить возможную роль ГЦ в инициации аутоиммунных реакций. Выявлено, что гомоцистеинилированные белки способны, подобно другим модифицированным белкам, например окисленным или гликированным ЛНП [87, 88], генерировать иммунный ответ с формированием антител, обнаруживаемым как в эксперименте [89], так и в сыворотке крови человека. Показано, что титр таких аутоантител к модифицированному альбумину коррелирует с частотой инсульта и с ранним развитием ИБС [90], поэтому не исключена роль этих антител как модулятора иммунного ответа в развитии атеросклероза [91].

Следствием образования дисульфидных связей между внутриклеточными протеинами и ГЦ может быть еще один механизм клеточного повреждения при ГЦ, связанный с перегрузкой ЭПР, клеточной органеллы, играющей важнейшую роль в синтезе и «упаковке» белков и липидов. Гомоцистеинилирование белков способно приводить к нарушениям их укладки в ЭПР. Аккумуляция таких неправильно упакованных белков приводит к снижению перемещения новых белков в просвет ЭПР, нарушению координации его функционирования. Показано, что длительная активация этого процесса с развитием тяжелого стресса ЭПР приводит к дизрегуляции биосинтеза липидов [92, 93], апоптозу [58, 94, 95] и воспалению [96].

Важным компонентом ремоделирования сосудов является процесс пролиферации гладкомышечных клеток с увеличением образования коллагена в стенке сосуда, что приводит к развитию атеросклероза [41, 97]. ГЦ может стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток непосредственно или через митогенные эффекты факторов роста, освобождаемых при эндотелиальном повреждении ГЦ [98]. Сигнальные пути синтеза ДНК гладкомышечными клетками при воздействии ГЦ включают циклины и циклин-зависимые киназы [99, 100].

Существенное значение при ГЦ имеют процессы гипометилирования. В процессе метаболизма метионина при АТФ-зависимом переносе аденозина к метионину с участием фермента аденозилтрансферазы образуется S-АМ, являющийся донором метильных групп для большинства клеточных реакций трансметилирования, включая метилирование ДНК, РНК, белков, фосфолипидов, гистонов, синтез креатина, синтез мембранного фосфатидилхолина, нейротрансмиттеров центральной нервной системы, реакций метилирования/дезинтоксикации [101]. В результате переноса метиловой группы к соответствующему акцептору с помощью метилтрансферазы S-АМ превращается в S-АГ. Избыточное накопление ГЦ приводит увеличению концентрации его метаболического предшественника S-АГ, являющегося ингибитором трансметилирования, и, следовательно, к угнетению реакции метилирования [102]. Метилирование ДНК является важным эпигенетическим фактором контроля экспрессии генов. Отклонения от нормального метилирования ДНК выявляют при злокачественных новообразованиях и атеросклерозе [103, 104]. К другим функциональным последствиям гипометилирования относятся демиелинизация ЦНС [105], снижение синтеза нейротрансмиттеров [106], снижение хемотаксиса и фагоцитоза макрофагами [107], нарушение фосфолипидного состава мембран [108].

Чувствительность к гипометилированию является, по-видимому, тканеспецифичной. Так, эндотелий не имеет ферментов как транссульфурирования, так и одного из путей реметилирования (бетаин-гомоцистеин метилтрансферазы) [109] и, значит, имеет ограниченную возможность элиминации избытка ГЦ, а следовательно, и более чувствителен к увеличению S-АГ и гипометилированию.

Экспериментальные данные

К настоящему времени представлен целый ряд экспериментальных данных о том, что ГЦ *in vivo* вызывает как острые, так и хронические нарушения почечной гемодинамики и функции. Chen Y.E. и соавт. [110] продемонстрировали значительное дозозависимое снижение почечного кровотока и СКФ, а также снижение экскреции натрия и воды при внутривенной инфузии L-гомоцистеина. Эти эффекты блокировались назначением ингибитора аденозиновых рецепторов 8-SPT. Кроме того, в эксперименте при хронической ГЦ у крыс выявлено снижение аденозина в плазме и в почечном интерстиции. Аденозин, продукт распада АТФ, вызывает дилатацию большинства сосудов и обеспечивает метаболический контроль перфузии органов, увеличивает кровоток на уровне микроциркуляции, ингибирует агрегацию тромбоцитов и уменьшает пролиферацию и/или рост гладкомышечных и мезангиальных клеток [111]. Предполагают, что снижение уровня аденозина при ГЦ связано с его потреблением через обращенную S-АГ гидролазную реакцию [112]. Таким образом, снижение эндогенного аденозина, вероятно, является одним из важных механизмов индуцируемых ГЦ нарушений почечной гемодинамики.

Снижение СКФ и почечного плазмотока, повышение системного АД и ПСС при ГЦ были выявлены и в ряде других работ [113, 63, 114]. В частности, по данным P.A. Fischer и соавт. [113], при экспериментальной ГЦ у трехмесячных крыс линии Вистар указанные изменения сопровождались избыточным образованием супероксид аниона и маркеров ПОЛ, уменьшающих биодоступность NO, что позволило авторам связать выявленные гемодинамические изменения с нарушением метаболического пути L-аргинин – NO. Это согласуется с данными C.Baylis и соавт. [115], согласно которым снижение синтеза или повышение инактивации NO сопровождается снижением СКФ и повышением ПСС. Кроме того, на повышенный сосудистый тонус, повышенную чувствительность к вазоконстрикторам и нарушенную вазодилатацию почечного эндотелия может влиять избыточное образование кислородных радикалов при оксидатив-

ном стрессе. Наличие маркеров оксидативного стресса, опосредованного ПОЛ, продемонстрировано в почках крыс с ГГЦ, индуцированной фолат-дефицитной диетой [116].

Выявляемые при ГГЦ изменения в почках не ограничиваются лишь функциональными нарушениями. Уже в первой работе о роли ГЦ в развитии атеросклероза в 1969 году, K.S. McCully [118], помимо выявленных при аутопсии у детей с гомоцистеинурией выраженных явлений атеросклероза, описал умеренное увеличение мезангиального матрикса и увеличение числа мезангиальных и эндотелиальных клеток почки. Проплиферация мезангиальных клеток и увеличение продукции мезангиального матрикса являются факторами развития гломерулосклероза и прогрессирования ХБП [119, 120]. В исследовании Li N. и соавт. у крыс линии Sprague-Dawley с ГГЦ вследствие гиперметиониновой диеты в течение 6 недель наряду с признаками склеротических изменений аорты отмечено значимое нарастание суточной экскреции белка и обнаружены выраженные изменения клубочка: увеличение мезангия, гиперклеточность клубочка, коллапс капилляров и формирование гломерулосклероза [121]. Наличие системного эндотелиального/эпителиального повреждения, в том числе почек, обнаружено при ГГЦ у крыс линии SHR, что сопровождалось нарастанием мочевой экскреции протеина и повышением артериального давления [122].

Механизмы повреждающего действия ГЦ на клубочек изучаются. Имеются данные о том, что ГЦ дозо- и времязависимым образом стимулирует экспрессию MCP-1 и iNOS мРНК в мезангиальных клетках [123], активирует NF- κ B в почке [117], что свидетельствует о явном провоспалительном и митогенном эффектах ГГЦ в отношении мезангиальных клеток и, следовательно, может участвовать в развитии и прогрессировании мезангиального повреждения.

Одним из факторов, регулирующих количество коллагена, являются матриксные металлопротеиназы (MMPs), обладающие деградирующей способностью в отношении почти всех компонентов ЭЦМ. Этот эффект контролируется семейством эндогенно продуцируемых тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMPs), обнаруживаемых во многих тканях и жидкостях организма. TIMP-1 — один из членов этого семейства, мощный ингибитор большинства MMPs, играющий ключевую роль в регуляции агрегации ЭЦМ. Избыточная экспрессия TIMP-1 снижает активность MMPs, приводя к аккумуляции коллагена, депозиции других элементов ЭЦМ и последующему фиброзу и склерозу во многих тканях, в том числе в клубочках почки. В

работе Z.Z. Yang и соавт. [124] обработка ГЦ в течение 48 часов мезангиальных клеток крыс вызвала пролиферацию мезангиальных клеток и увеличение коллагена типа 1 в культуре. Авторы продемонстрировали, что одним из возможных механизмов влияния ГЦ на метаболизм ЭЦМ является стимуляция активности тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP-1) вследствие увеличения NADH-оксидазной активности. Позже эти же авторы [125] предложили в качестве одного из возможных механизмов активацию NADH/NADPH-оксидазы мезангиальных клеток крыс ГЦ.

A.J. Ingram и соавт. выявили при патофизиологически значимых концентрациях ГЦ (50 мкмоль/л) дозозависимую активацию митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) в мезангиальных клетках через кальций-зависимый механизм, вызывающую пролиферацию мезангиальных клеток [126].

Однако морфологические изменения в почках при ГГЦ не ограничиваются лишь изменениями клубочка. У новорожденных крыс линии Fisher в течение 12 недель с диетически индуцированной различными воздействиями ГГЦ (дефицит фолата, холина или нагрузка метионином) наряду со снижением СКФ описаны очаговые тубулоинтерстициальные изменения в субкапсулярном корковом веществе в виде признаков атрофии канальцев, мононуклеарной инфильтрации и начальных фиброзных изменений, что авторы расценили как результат ишемии вследствие нарушения регионарного кровотока [114].

Впервые детальное описание изменений проксимальных канальцев при экспериментальной ГГЦ, развивавшихся наряду с признаками повреждения клубочков, на световом и субмикроскопическом уровнях дано в работах A.B. Смирнова и соавт. [127, 128]. Трехнедельная экспозиция ГГЦ у крыс линии Wistar приводила к развитию альбуминурии на фоне умеренной мезангиальной пролиферации и пролиферации эндотелия, очаговой гиперплазии гломерулярной базальной мембраны, а также ярко выраженного тубулярного повреждения — гипертрофии эпителия проксимальных канальцев, очаговой утрате щеточной каймы и дезорганизации цитоплазмы клеток проксимальных канальцев [127].

Эти же авторы продемонстрировали неблагоприятное влияние ГГЦ на течение экспериментальной почечной недостаточности у крыс в отношении как функциональных, так и структурных изменений почек, по-видимому, отражавших разнообразные механизмы токсического действия ГЦ на клетки нефрона. В сосудах клубочков обнаружены отложения фибрина, роллинг-нейтрофилов и очаговая гиперплазия базальных мембран. Оча-

говая пролиферация мезангиоцитов сопровождалась сегментарным увеличением матрикса, а заинтересованность подоцитов была представлена пересокращением актиновых филаментов, а также внутрицестеральных включений в просвете ЭПР, отражающих накопление неправильно упакованных полипептидных молекул, вероятно, вследствие их гомоцистеинилирования. Выявлены яркие светооптические и ультраструктурные изменения проксимальных канальцев в виде обширных участков утраты щеточной каймы, увеличения количества аутофагических вакуолей, а набухание митохондрий и участки дезорганизации цитоплазмы были обнаружены в базолатеральных отделах клеток. Последнее может быть как результатом локальной гипоксии, так и проявлением избирательного повреждения митохондрий при увеличении содержания внутриклеточного ГЦ [128].

Особая чувствительность проксимальных канальцев к действию ГГЦ обусловлена наличием систем активной реабсорбции и метаболизма ГЦ, в результате чего внутриклеточная концентрация этого аминотиола может быстро увеличиваться, приводя к реализации его токсических эффектов и повреждению клетки [129]. Можно также предположить, что накопление ГЦ в клетках проксимальных канальцев связано не только с реабсорбцией свободного, но и связанного с альбумином ГЦ, что происходит при одновременном повреждении гломерулярного фильтра [127, 128].

Клинические данные

В настоящее время существует лишь небольшое количество клинических исследований, анализирующих взаимосвязь ГГЦ с развитием и прогрессированием ХБП.

В когортном проспективном исследовании, проведенном на почти 2500 жителях голландского города Ноогн, была определенно продемонстрирована связь между ГГЦ и развитием микроальбуминурии (МАУ), независимая от наличия сахарного диабета и артериальной гипертензии. При этом риск МАУ возрастал на 30% на каждые 5 мкмоль/л увеличения ГЦ плазмы [130, 131]. Положительная связь между ГГЦ и МАУ обнаружена также у пациентов с инсулинзависимым и инсулиннезависимым сахарным диабетом [132, 133]. Вместе с тем известно, что мочевая экскреция альбумина является надежным маркером развития и прогрессирования дисфункции почек, а также предиктором развития *de novo* почечной недостаточности в общей популяции, действующим независимо от пола, возраста и сердечно-сосудистых факторов риска [135, 136]. У сиблингов пациентов с ранним

развитием атеросклероза ГЦ-снижающая терапия витаминами группы В, включая фолаты, сопровождалась уменьшением мочевой экскреции альбумина [132].

Важным подтверждением связи между ГГЦ и развитием ХБП послужило проведенное в Японии крупное проспективное популяционное исследование с наблюдением 1477 человек без предшествующей патологии почек в течение 5 лет. Авторы выявили отчетливое влияние исходного уровня оГЦ на риск развития ХБП, вне зависимости от уровня систолического АД, уровня гликированного гемоглобина, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, курения, употребления алкоголя, протеинурии, антигипертензивной терапии и исходной функции почек [137].

В работе N. Ikegaya и соавт. у 273 здоровых добровольцев выявлена корреляция между уровнем ГЦ плазмы и экскрецией α 1-микроглобулина, отражающим в первую очередь наличие нарушений функции канальцев [138], что является важным клиническим подтверждением экспериментальных данных о «тубулярной токсичности» ГЦ.

Клинические данные о влиянии ГГЦ на течение предсуществующей ХБП представлены весьма ограниченным количеством ретроспективных исследований недиабетической [139, 140] и диабетической [141] патологии почек. Так, в работе O. Samuelsson и соавт. не обнаружено достоверного влияния ГЦ плазмы на снижение функции почек в течение 3 лет у 63 пациентов с недиабетическими нефропатиями при достаточно низком исходном уровне СКФ – $42 \pm 15,5$ мл/мин [139]. В когортном исследовании MDRD, основанном на 2-летнем наблюдении 804 больных ХБП разной этиологии с низкими значениями СКФ (13-55 мл/мин), также не выявлено влияния уровня ГЦ на прогрессирование почечной дисфункции [140]. При этом ретроспективный анализ 157 пациентов с диабетической нефропатией со значительно более широким диапазоном вариаций функционального состояния почек (СКФ 23-143 мл/мин) на протяжении 7 лет показал существенное влияние уровня ГЦ на темпы снижения СКФ. Эта зависимость, однако, теряла свою значимость при мультивариантном анализе после корректировки модели по другим факторам риска прогрессирования ХБП [141]. Приведенные данные позволяют предположить, что ГГЦ оказывает более заметное влияние на развитие и прогрессирование ранних стадий ХБП, а по мере прогрессирования ренальной дисфункции более важное значение для прогноза приобретают такие факторы, как выраженность склеротических изменений почек, протеинурия и артериальная ги-

пертензия. По крайней мере, по данным 5-летнего проспективного исследования японских авторов, исходный уровень ГЦ был достоверно и независимо связан с темпами снижения СКФ у лиц без предшествующей ХБП [137].

В заключение следует отметить, что ГГЦ является распространенным состоянием при ХБП и в значительной степени может быть ответственна за увеличение кардиоваскулярных рисков в этой категории больных. Однако разнообразные механизмы патологического действия повышенной плазменной и внутриклеточной концентрации ГЦ, по-видимому, касаются не только системных сосудистых изменений, но и повреждения различных клеточных популяций нефрона. Проведенные к настоящему времени исследования позволяют рассматривать ГГЦ как самостоятельный потенциальный фактор риска развития и прогрессирования дисфункции почек. Таким образом, нарушение метаболизма ГЦ является одним из механизмов, позволяющих объяснять взаимообусловленность и параллелизм развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии и хронической болезни почек, а накопление экспериментальных и проспективных клинических наблюдений в недалеком будущем позволит более точно определить место и значение ГГЦ в кардиоренальном континууме.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. 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
2. Lysaght MJ. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S37-S40
3. Mackenzie HS, Taal MW, Luyckx VA et al. Adaptation to nephron loss. In: Brenner BM ed. *Brenner and Rector's The Kidney*. 6th ed. Saunders, Philadelphia, 2000; 1901-1942
4. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(suppl 3): S112-S119
5. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int* 2003; 64(Suppl 87): S24-S31
6. Levin A, Djurdev O, Barrett B et al. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: Getting to the heart of the matter. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1398-1407
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: The JNC VII report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2573
8. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney disease as a risk factor for the development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050-1065
9. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15
10. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 652-659
11. Schieppati A, Remuzzi G. The future of renoprotection: Frustration and promises. *Kidney Int* 2003; 64 (6): 1947-1955
12. Landray MJ, Wheeler DC, Lip GY et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(2): 244-53
13. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337(4): 230-236
14. Ueland PM, Refsum H, Beresford SAA, Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 324-332
15. Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1999; 131(5): 352-355
16. Vollset SE, Refsum H, Tverdal A, et al. Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74 (1): 130-136
17. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 1999; 159(10): 1077-1080
18. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997; 277: 1775-1781
19. Черкас ЮВ, Денисенко АД. Определение содержания гомоцистеина в плазме крови человека методом ионохроматографии. *Клин лаб диагн* 2001; 5: 35-37
20. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, Dekker J M et al. Hyperhomocysteinemia Increases Risk of Death, Especially in Type 2 Diabetes : 5-Year Follow-Up of the Hoorn Study. *Circulation* 2000; 101(13): 1506-1511
21. Jungers P, Chauveau P, Bandin O, Chadeaux B et al. Hyperhomocysteinemia is associated with atherosclerotic occlusive arterial accidents in predialysis chronic renal failure patients. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23: 170-173
22. Bostom AG, Shemin D, Verhoef P et al. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients: A prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2554-2558
23. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998; 97: 138-141
24. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G et al. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 609-614
25. Zhloba AA, Blashko EL. Liquid chromatographic determination of total homocysteine in blood plasma with photometric detection. *J Chromatography B* 2004; 800: 275-280
26. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Голубев РВ и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология* 2005; 9 (2): 48-52
27. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52 (1): 10-20
28. Arnadottir M, Hultberg T, Nilsson-Ehle P, Thysell H. The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56: 41-46
29. Bostom A, Brosnan JT, Hall B. Net uptake of plasma homocysteine by the rat kidney in vivo. *Atherosclerosis* 1995; 116: 59-62
30. van Guldener C, Donker AJM, Jakobs C et al. No net renal extraction of homocysteine in fasting humans. *Kidney Int* 1998; 54: 166-169

31. Suliman ME, Divino Filho JC, Barany P et al. Effects of high-dose folic acid and pyridoxine on plasma and erythrocyte sulfur amino acids in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1287–1296
32. Finkelstein JD. Pathways and regulation of homocysteine metabolism in mammals. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 219–226
33. Fowler B. Homocysteine: Overview of biochemistry, molecular biology, and role in disease process. *Semin Vasc Med* 2005; 5(2): 77–86
34. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation; measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. *Clin Chem* 2000; 46: 1277–1283
35. Seshadri N, Robinson K. Homocysteine, B vitamins, and coronary artery disease. *Medical Clinics of North America* 2000; 84(1): 215–237
36. Harker LA, Harlan JM, Ross. Effect of sulfapyrazone on homocysteine-induced endothelial injury and arteriosclerosis in baboons. *R Circ Res* 1983; 53(6): 731–739
37. Wang H, Yoshizumi M, Lai K et al. Inhibition of growth and p21ras methylation in vascular endothelial cells by homocysteine but not cysteine. *J Biol Chem* 1997; 272(40): 25380–25385
38. Chambers JC., McGregor A, Jean-Marie J et al. Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia and effect reversible with vitamin C therapy. *Circulation* 1999; 99: 1156–1160
39. Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation* 1998; 98: 1848–1852
40. Austin RC, Lentz SR, Werstuck GH. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ* 2004; 11: S56–S64
41. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6369–6373
42. Outinen PA, Sood SK, Pfeifer SI et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress and growth arrest leads to specific changes in gene expression in human vascular endothelial cells. *Blood* 1999; 94: 959–967
43. Werstuck GH, Lentz SR, Dayal S et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways. *J Clin Invest* 2001; 107(10): 1263–1273
44. Zhang C, Cai Y, Adachi MT et al. Homocysteine induces programmed cell death in human vascular endothelial cells through activation of the unfolded protein response. *J Biol Chem* 2001; 276: 35867–35874
45. Ungvari Z, Csiszar A, Edwards JG et al. Increased superoxide production in coronary arteries in hyperhomocysteinemia: role of tumor necrosis factor- α , NAD(P)H oxidase, and inducible nitric oxide synthase. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 418–424
46. Lee R, Frenkel EP. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17(1): 85–102
47. Welch GN, Upchurch GRJ, Loscalzo J. Homocysteine, oxidative stress, and vascular disease. *Hosp Pract* 1997; 32: 81–82
48. Lee ME, Wang H. Homocysteine and hypomethylation. A novel link to vascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 1999; 9: 49–54
49. Perna AF, Ingrosso D, Lombardi C et al. Possible mechanisms of homocysteine toxicity. *Kidney Int* 2003; 63: S137–140
50. Jakubowski H. Protein N-homocysteinylation: implications for atherosclerosis. *Biomed Pharmacother* 2001; 55: 443–447
51. Misra HP. Generation of superoxide free radical during the autoxidation of thiols. *J Biol Chem* 1974; 249: 2151–2155
52. Heinecke JS. Superoxide mediated oxidation of low-density lipoproteins by thiols. In: Cerutti PA, Cerutti JM, McCord I, Fridovich, eds. *Oxy-radicals in Molecular Biology and Pathology*, Alan R. Liss, New York, 1988: 433–457
53. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 5–7
54. Wall RT, Harlan JM, Harker LA, Striker GE. Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. *Thromb Res* 1980; 18: 113–121
55. Berman RS, Martin W. Arterial endothelial barrier dysfunction: actions of homocysteine and the hypoxanthine-xanthine oxidase free radical generating system. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 920–926
56. Matthias D, Becker CH, Riezler R, Kindling PH. Homocysteine induced arteriosclerosis-like alterations of the aorta in normotensive and hypertensive rats following the application of high doses of methionine. *Atherosclerosis* 1996; 122: 201–216
57. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocysteine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976; 58: 731–741
58. Hossain GS, van Thienen JV, Werstuck GH et al. TDAG51 is induced by homocysteine, promotes detachment-mediated programmed cell death, and contributes to the development of atherosclerosis in hyperhomocysteinemia. *J Biol Chem* 2003; 278: 30317–30327
59. Buemi M, Marino D, Di Pasquale G et al. Effects of homocysteine on proliferation, necrosis and apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture and influence of folic acid. *Thromb Res* 2001; 104: 207–213
60. Woo KS, Chook P, Lolin YI et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997; 96: 2542–2544
61. Lentz SR, Sobey CG, Piegors DJ et al. Vascular dysfunction in monkeys with diet-induced hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 24–29
62. Salazar FJ, Pinilla JM, Lopes F et al. Renal effects of prolonged synthesis inhibition of endothelium-derived nitric oxide. *Hypertension* 1992; 20: 113–117
63. Kone BC, Baylis C. Biosynthesis and homeostatic roles of NO in the normal kidney. *Am J Physiol* 1997; 272: F561–F578
64. Nath KA, Norby SM. Reactive oxygen species and acute renal failure. *Am J Med* 2000; 109: 665–678
65. Stuhlinger MC, Oka RK, Graf EE et al. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst(e)inemia role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2003; 108(8): 933–938
66. Boger RH, Bode-Boger S M, Sydow K et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst(e)inemia or hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1557–1564
67. Sood HS, Cox MJ, Tyagi SC. Generation of nitrotyrosine precedes activation of metalloproteinase in myocardium of hyperhomocysteinemic rats. *Antioxid Redox Signal* 2002; 4(5): 799–804
68. Knipp M, Braun O, Vasak M. Searching for DDAH inhibitors: S-nitroso-L-homocysteine is a chemical lead. *J Am Chem Soc* 2005; 127: 2372–2373
69. Ossani GP, Fischer PA, Caram SG et al. Mild hyperhomocysteinemia promotes renal hemodynamic dysfunction without histopathologic changes in adult rats. *Kidney Int* 2004; 66(5): 1866–1872
70. Upchurch GRJr, Welch GN, Fabian AJ et al. Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem* 1997; 272: 17012–17107
71. Tyagi N, Sedoris KC, Steed M et al. Mechanisms of homocysteine-induced oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289(6): H2649–H2656
72. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1983–1992
73. Au-Yeung KK, Woo CW, Sung FL et al. Hyperhomocysteinemia activates nuclear factor- κ B in endothelial cells via oxidative stress. *Circ Res* 2004; 94: 28–36
74. Poddar R, Sivasubramanian N, Dibello PM et al. Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells: implications for vascular disease. *Circulation* 2001; 103: 2717–2723

75. Wang G, Siow YL and O K. Homocysteine induces monocyte chemoattractant protein-1 expression by activating NF-kappa B in THP-1 macrophages. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H2840–H2847
76. Nappo F, De Rosa N, Marfella R et al. Impairment of endothelial functions by acute hyperhomocysteinemia and reversal by antioxidant vitamins. *JAMA* 1999; 281: 2113–2118
77. Rakhit RD, Marber MS. Nitric oxide: an emerging role in cardioprotection? *Heart* 2001; 86: 368–372
78. Undas A, Williams EB, Butenas S et al. Homocysteine inhibits inactivation of factor Va by activated protein C. *J Biol Chem* 2001; 276: 4389–4397
79. Jakubowski H. Homocysteine thiolactone: metabolic origin and protein homocysteinylation in humans. *J Nutr* 2000; 130: 377S–381S
80. Sass JO, Nakanishi T, Sato T et al. S-homocysteinylation of transthyretin is detected in plasma and serum of humans with different types of hyperhomocysteinemia. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310: 242–246
81. Lubec B, Fang-Kircher S, Lubec T et al. Evidence for McKusick's hypothesis of deficient collagen cross-linking in patients with homocystinuria. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1315: 159–162
82. Vignini A, Nanetti L, Bacchetti T et al. Modification induced by homocysteine and low-density lipoprotein on human aortic endothelial cells: an in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4558–4561
83. Beltowski J. Protein homocysteinylation: a new mechanism of atherogenesis? *Postepy Hig Med Dosw* 2005; 59: 392–404
84. Jakubowski H. Translational incorporation of S-nitrosohomocysteine into protein. *J Biol Chem* 2000; 275(29): 21813–21816
85. Жлоба АА, Иванова СЮ. Очистка и энзиматическая активность комплекса $\alpha 2\text{M}$ -LRP-рецептор- $\alpha 2$ -макроглобулин-трипсин. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2002; П9(1): 62–66
86. Жлоба АА, Иванова СЮ. Изучение свойств и выявление экспрессии рецептора активированного $\alpha 2$ -макроглобулина человека. *Клиническая лабораторная диагностика* 2002; 4: 7–11
87. Binder CJ, Chang MK, Shaw PX et al. Innate and acquired immunity in atherosclerosis. *Nat Med* 2002; 8: 1218–1226
88. Virella G, Thorpe SR, Alderson NL et al. DCCT/EDIC Research Group. Autoimmune response to advanced glycosylation end-products of human LDL. *J Lipid Res* 2003; 44: 487–493
89. Ferguson E, Parthasarathy S, Joseph J, Kalyanaraman B. Generation and initial characterization of a novel polyclonal antibody directed against homocysteine thiolactone-modified low density lipoprotein. *J Lipid Res* 1998; 39: 925–933
90. Undas A, Jankowski M, Twardowska M et al. Antibodies to N-homocysteinylation albumin as a marker for early-onset coronary artery disease in men. *Thromb Haemost* 2005; 93: 346–350
91. Undas A, Perla J, Lacinski M et al. Autoantibodies against N-homocysteinylation proteins in humans: implications for atherosclerosis. *Stroke* 2004; 35(6): 1299–1303
92. Werstuck GH, Lentz SR, Dayal S et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of the cholesterol and fatty acid biosynthetic pathways. *J Clin Invest* 2001; 107: 1263–1273
93. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002; 109: 1125–1131
94. Kaufman RJ. Orchestrating the unfolded protein response in health and disease. *J Clin Invest* 2002; 110: 1389–1398
95. Zhang C, Cai Y, Adachi MT et al. Homocysteine induces programmed cell death in human vascular endothelial cells through activation of the unfolded protein response. *J Biol Chem* 2001; 276: 35867–35874
96. Outinen PA, Sood SK, Liaw PC et al. Characterization of the stress-inducing effects of homocysteine. *Biochem J* 1998; 332: 213–221
97. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362 (6423): 801–809
98. Tyagi SC. Homocysteine redox receptor and regulation of extracellular matrix components in vascular cells. *Am J Physiol* 1998; 274 (2 Pt 1): C396–405
99. Tsai JC, Wang H, Perrella MA et al. Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1996; 97: 146–153
100. Lubec B, Labudova O, Hoeger H et al. Homocysteine increases cyclin-dependent kinase in aortic rat tissue. *Circulation* 1996; 94: 2620–2625
101. Chiang PK, Gordon RK, Tal J et al. Adenosylmethionine and methylation. *FASEB J* 1996; 10: 471–480
102. Yi P, Melnyk S, Pogribna M et al. Homocysteine associated with parallel increases in plasma S-adenosylhomocysteine and lymphocyte DNA hypomethylation. *J Biol Chem* 2000; 275(38): 29318–29323
103. Esteller M, Herman JG. Cancer as an epigenetic disease: DNA methylation and chromatin alterations in human tumours. *J Pathol* 2002; 196: 1–7
104. Dong C, Yoon W, Goldschmidt-Clermont PJ. DNA methylation and atherosclerosis. *J Nutr* 2002; 132: 2406S–2409S
105. Scott JM, Molloy AM, Kennedy DG et al. Effects of the disruption of transmethylation in the central nervous system: an animal model. *Acta Neurol Scand* 1994; Suppl.154: 27–31
106. Schatz RA, Wilens TE, Sellinger OZ. Decreased transmethylation of biogenic amines after in vivo elevation of brain S-adenosyl-L-homocysteine. *J Neurochem* 1981; 36: 1739–1748
107. Leonard EJ, Skeel A, Chiang PK, Cantoni GL. The action of the adenosylhomocysteine hydrolase inhibitor, 3-deazaadenosine, on phagocytic function of mouse macrophages and human monocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1978; 84: 102–109
108. Chiang, PK, Im YS, Cantoni GL. Phospholipids biosynthesis by methylations and choline incorporation: effect of 3-deazaadenosine. *Biochem Biophys Res Commun* 1980; 94: 174–181
109. Chen P, Poddar R, Tipa EV, Jacobsen DW. Homocysteine metabolism in cardiovascular cells and tissues: implications for hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease. *Adv Enzyme Regul* 1999; 39: 93–109
110. Chen YF, Li PL, Zou AP. Effect of hyperhomocysteinemia on plasma or tissue adenosine levels and renal function. *Circulation* 2002; 106: 1275–1281
111. Hansen PB, Schnermann J. Vasoconstrictor and vasodilator effects of adenosine in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F590–F599
112. Biaggioni I, Mosqueda-Garcia R. Adenosine in cardiovascular homeostasis and the pharmacologic control of its activity. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension, Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 2nd ed. Raven, New York, 1995: 1125–1140
113. Fischer PA, Dominguez GN, Cuniberti LA et al. Hyperhomocysteinemia induces renal hemodynamic dysfunction: is nitric oxide involved? *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 653–660
114. Kumagai H, Katoh S, Hirose K et al. Renal tubulointerstitial injury in weanling rats with hyperhomocysteinemia. *Kidney Int* 2002; 62: 1219–1228
115. Baylis C, Slangen B, Hussain S, Weaver C. Relationship between basal NO release and cyclooxygenase products in the normal rat kidney. *Am J Physiol* 1996; 271: R1327–R1334
116. Diez N, Perez R, Hurtado V, Santidrian S. Hyperhomocysteinemia induced by dietary folate restriction causes kidney oxidative stress in rats. *Br J Nutr* 2005; 94(2): 204–210
117. Zhang F, Siow YL, O K. Hyperhomocysteinemia activates NF-B and inducible nitric oxide synthase in the kidney. *Kidney Int* 2004; 65(4): 1327–1338
118. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111–128

119. Brenner BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 1983; 23: 647–655
120. Dworkin LD, Feiner HD. Glomerular injury in uninephrectomized spontaneously hypertensive rats. A consequence of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986; 77: 797–809
121. Li N, Chen YF, Zou AP. Implications of hyperhomocysteinemia in glomerular sclerosis in hypertension. *Hypertension* 2002; 39: 443–448
122. Miller A, Mujumdar V, Shek E et al. Hyperhomocyst(e)inemia induces multiorgan damage. *Heart Vessels* 2000; 15(3):135–143
123. Tsai JrC, Chen LN, Hwang ShJ et al. Homocysteine stimulates the expression of monocyte chemoattractant protein-1 and inducible nitric oxide synthase, and DNA synthesis in rat mesangial cells. *Congress ERA-EDTA*, Berlin, June 8–12, 2003; [T62], abstract
124. Yang ZZ, Zou AP. Homocysteine enhances TIMP-1 expression and cell proliferation associated with NADH oxidase in rat mesangial cells. *Kidney Int* 2003; 63(3): 1012–1020
125. Yi F, Zhang AY, Janscha JL, Li PL, Zou AP. Homocysteine activates NADH/NADPH oxidase through ceramide-stimulated Rac GTPase activity in rat mesangial cells. *Kidney Int* 2004; 66(5):1977–1987
126. Ingram AJ, Krepinsky JC, James L et al. Activation of mesangial cell MAPK in response to homocysteine. *Kidney Int* 2004; 66(2): 733–745
127. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Неворотин АИ и др. Гомоцистеин вызывает повреждение не только клубочкового, но и канальцевого отдела нефрона (экспериментальное исследование). *Нефрология* 2005; 9(3): 81–87
128. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Неворотин АИ и др. Гипергомоцистеинемия усугубляет повреждение нефрона при экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Нефрология* 2005; 9(4): 67–74
129. Bridges CC, Zalups RK. Homocysteine, System b0,+ and the renal epithelial transport and toxicity of inorganic mercury. *Am J Pathol* 2004; 165: 1385–1394
130. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jager A et al. Serum homocysteine level and protein intake are related to risk of microalbuminuria: The Hoorn Study. *Kidney Int* 1998; 54: 203–209
131. Jager A, Kostense PJ, Nijpels G et al. Serum homocysteine levels are associated with the development of (micro)albuminuria: the Hoorn study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(1): 74–81
132. Chico A, Perez A, Cordoba A et al. Plasma homocysteine is related to albumin excretion rate in patients with diabetes mellitus: a new link between diabetic nephropathy and cardiovascular disease? *Diabetologia* 1998; 41(6): 684–693
133. Lanfredini M, Fiorina P, Peca MG et al. Fasting and post-methionine load homocyst(e)ine values are correlated with microalbuminuria and could contribute to worsening vascular damage in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Metabolism* 1998; 47: 915–921
134. Vermeulen EG, Rauwerda JA, van den Berg M et al. Homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 lowers urinary albumin excretion but not plasma markers of endothelial function or C-reactive protein: further analysis of secondary end-points of a randomized clinical trial. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(3): 209–215
135. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D et al. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16(9):1325–1333
136. Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL et al. PREVEND Study Group. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int* 2004; 92 [Suppl]: S18–21
137. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M et al. Hyperhomocysteinemia and the development of chronic kidney disease in a general population: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(3): 437–445
138. Ikegaya N, Yanagisawa C, Kumagai H. Relationship between plasma homocysteine concentration and urinary markers of tubulointerstitial injury. *Kidney Int* 2005; 67(1): 375
139. Samuelsson O, Lee DM, Attman PO et al. The plasma levels of homocysteine are elevated in moderate renal insufficiency but do not predict the rate of progression. *Nephron* 1999; 82(4): 306–311
140. Sarnak MJ, Wang SR, Beck GJ et al. Homocysteine, cysteine, and B vitamins as predictors of kidney disease progression. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(5): 932–939
141. Hovind P, Tarnow L, Rossing P et al. Progression of diabetic nephropathy: role of plasma homocysteine and plasminogen activator inhibitor-1. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(6): 1376–1380

Поступила в редакцию 20.03.2006 г.

© О.Б.Кузьмин, М.О.Пугаева, В.В.Жежа, 2006
УДК 616.12-008.331.1+616.61-036.12]-08.217.24

О.Б. Кузьмин, М.О. Пугаева, В.В. Жежа

НЕФРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: ЕСТЬ ЛИ В НЕЙ МЕСТО ДЛЯ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ И АГОНИСТОВ I_1 -ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ?

O.B.Kuzmin, M.O.Pugaeva, V.V.Zhezha

NEPHROPROTECTIVE THERAPY OF HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: IS THERE A PLACE FOR THE THIRD GENERATION OF β -ADRENORECEPTOR BLOCKERS AND I_1 -IMIDAZOLINE RECEPTOR AGONISTS?

Кафедра фармакологии Оренбургской государственной медицинской академии, Россия

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, симпатическая гиперактивность, склеротическое повреждение почки, β -адреноблокаторы, агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов.

Key words: chronic kidney disease, sympathetic hyperactivation, renal sclerotic damage, β -adrenoreceptor blockers, agonists of I_1 -imidazoline receptor.

Выявление у больных с артериальной гипертензией микроальбуминурии (МАУ), а тем более явных клинических признаков хронической болезни почек, рассматривается сейчас как показание к интенсивной нефропротективной терапии для снижения повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений, профилактики развития хронической почечной недостаточности (ХПН) и улучшения прогноза жизни пациентов. Главным условием эффективной нефропротекции, особенно у больных с диабетической нефропатией, является адекватный контроль артериального давления (АД) на уровне, не превышающем 130/80 мм рт. ст., а при наличии протеинурии более 1 г/сут – менее 125/75 мм рт. ст. [1-3]. Основными антигипертензивными средствами у таких пациентов являются ингибиторы АПФ и блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, которые оказывают наиболее выраженный нефропротективный эффект при нефропатиях диабетического и недиабетического происхождения. Для достижения целевых значений АД к этим препаратам обычно добавляются диуретики и/или блокаторы кальциевых каналов, хотя, как показывают результаты исследования REIN 2, дополнительное снижение АД у больных с недиабетической нефропатией, получающих ингибиторы АПФ, с помощью дигидропиридинового антагониста кальция фелодипина не дает ожидаемого нефропротективного эффекта [4].

Такой подход к нефропротективной терапии при условии достижения целевых значений АД обеспечивает достаточно эффективную нефропротекцию у большинства гипертензивных больных с хронической болезнью почек. Однако, несмотря на использование комбинации ингибиторов АПФ и диуретиков, у многих из них не удается добиться снижения АД даже до обычного целевого уровня ниже 140/90 мм рт. ст., что значительно уменьшает эффективность проводимой лекарственной терапии. Кроме того, примерно у 30–40% таких пациентов при длительном применении препаратов, подавляющих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), развивается феномен «ускользания» альдостерона, который ослабляет их лечебный эффект, способствуя повышению АД и дальнейшему прогрессированию склеротического повреждения сердца, сосудов и почек [5, 6]. В связи с этим в последнее время ведется поиск новых подходов к повышению эффективности нефропротективной терапии в этой категории больных. Одним из них может быть подавление избыточной активности симпатической нервной системы (СНС), которая является характерной особенностью хронической болезни почек и связанной с ней ХПН.

В настоящем обзоре представлены данные, в которых оцениваются перспективы использования

Основные эффекты, возникающие в почке при возбуждении постсинаптических и внесинаптических адренорецепторов

Структура	α_1 -Адренорецепторы	β_1 -Адренорецепторы	β_2 -Адренорецепторы
Резистивные сосуды коры	• Сужение с уменьшением почечного кровотока • Пролиферация, гипертрофия и миграция гладкомышечных клеток и адвентициальных фибробластов	• Слабая вазодилатация	• Слабая вазодилатация
Прямые нисходящие сосуды мозгового вещества	• Сужение		
Клубочки			
Артериолы	• Сужение афферентной и эфферентной артериол с нарастающим снижением клубочковой фильтрации	• Слабая вазодилатация?	• Слабая вазодилатация
Подоциты	• Сокращение с уменьшением коэффициента ультрафильтрации?		
Мезангиальные клетки	• Сокращение с уменьшением коэффициента ультрафильтрации	• Стимуляция клеточного цикла с пролиферацией клеток?	• Угнетение продукции провоспалительного цитокина $TNF\alpha$
Почечные канальцы			
Проксимальные канальцы	• Увеличение реабсорбции натрия	• Слабое увеличение реабсорбции натрия • Стимуляция клеточного цикла с пролиферацией клеток • Активация внутриклеточной РАС с увеличением продукции ангиотензина II	• Слабое увеличение реабсорбции натрия • Угнетение продукции провоспалительного цитокина $TNF\alpha$ • Торможение апоптоза клеток
Толстое восходящее колено петель Генле	• Слабое увеличение реабсорбции натрия	• Слабое увеличение реабсорбции натрия	
Дистальные канальцы (связующий сегмент)		• Слабое увеличение реабсорбции натрия	
Собираательные трубки коры и мозгового слоя		• Стимуляция секреции H^+ и HCO_3^- соответственно из вставочных клеток А- и В-типов	• Слабое увеличение реабсорбции натрия?
Гранулярные клетки ЮГА	• Слабая стимуляция секреции ренина	• Стимуляция секреции ренина с увеличением активности циркулирующей и почечной РААС	

в качестве нефропротективных средств β -адреноблокаторов 3-го поколения и агонистов I_1 -имидазolinoвых рецепторов (I_1 -ИР), которые недавно были внедрены в клиническую практику.

Симпатическая нервная система почек

Почки получают обильную симпатическую иннервацию. Адренергические нервные терминалы выявляются по ходу всех сосудов коркового слоя, включая афферентные и эфферентные артериолы клубочков, а также прямые нисходящие сосуды наружного мозгового вещества, где они контактируют с перикардами сосудистой стенки [7]. Адренергические нервные окончания обнаружены в проксимальных канальцах (ПК) и других сегментах нефронов, за исключением тонкого нисходящего колена петель Генле [8]. Богатой симпатической иннервацией обладает и ЮГА почек, в котором адренергические нервные контакты выявляются во

всех структурах, в том числе и на гранулярных клетках ЮГА, секретирующих ренин. Норадреналин, выделяющийся из нервных окончаний, и циркулирующий в крови адреналин опосредуют свои почечные эффекты через возбуждение различных типов постсинаптических и внесинаптических адренорецепторов (АР), локализованных в мембранах гладкомышечных, канальцевых и других клеток почечной ткани.

Под влиянием избыточной стимуляции этих рецепторов в почке развивается ряд специфических эффектов, которые существенно изменяют ее функциональное состояние. Самым характерным из них является увеличение реабсорбции натрия в ПК, обусловленное в основном возбуждением постсинаптических α_1 -АР, плотность распределения которых в этом сегменте нефрона в 150–200 раз выше, чем в толстом восходящем колоне петель

Генле (ТВКПГ) [9]. Аналогичное, но значительно менее выраженное действие оказывают и наиболее чувствительные к адреналину β_1 -АР, локализованные преимущественно внесинаптически в клетках ТВКПГ и дистальных отделов нефрона, где их количество сравнимо с плотностью распределения рецепторов этого подтипа в мембранах кардиомиоцитов [10]. Одновременно в коре почки повышается тонус гладкой мускулатуры радиальных артерий, афферентных и эфферентных артериол клубочков, способствующий уменьшению кровотока и его перераспределению в более глубокие зоны почечной ткани. Кровоснабжение мозгового вещества нарушается только при значительном снижении общего почечного кровотока. Важным симпатическим эффектом является также связанная с повышением активности β_1 -АР гранулярных клеток ЮГА стимуляция секреции ренина, которая, обеспечивая включение циркулирующей РААС и почечной тканевой РАС в регуляцию функционального состояния почек и системной гемодинамики. Более того, согласно данным Т.Т. Wang и др., избыточное возбуждение β_1 -АР клеток ПК сопровождается экспрессией в них гена ангиотензиногена с увеличением его продукции и активацией клеточной РАС, которая может прямо вовлекаться в механизм склеротического повреждения почечных канальцев [11]. В последнее время появились сведения об участии различных подтипов β -АР в регуляции циклического развития мезангиальных клеток клубочков и эпителиальных клеток ПК. Длительная стимуляция β_1 -АР этих клеток оказывает выраженный митогенный эффект, ускоряя процессы клеточной пролиферации благодаря увеличению синтеза мРНК на гене PCNA [12]. Возбуждение клеточных β_2 -АР, напротив, препятствует неблагоприятным сдвигам в их функциональном состоянии, угнетая продукцию провоспалительного цитокина TNF α [13] и подавляя апоптоз клеток, возникающий при гемолитическом уремическом синдроме [14].

В целом α_1 -АР, наиболее широко представленные в почке, опосредуют большинство стимулирующих эффектов СНС, которые обеспечивают сужение резистивных сосудов коры и увеличение реабсорбции натрия в проксимальных сегментах нефрона (таблица). Длительное возбуждение β_1 -АР почки проявляется не только в повышении секреции ренина клетками ЮГА, но и в ускорении циклического развития эпителиоцитов ПК и, возможно, других клеток почечной ткани. Многие локализации β_2 -АР почек выполняют, по-видимому, функцию модуляторов, которые препятствуют избыточной активности гладкомышечных клеток сосудов и дру-

гих клеток-мишеней, защищая их от повреждающего действия СНС.

Причины гиперактивности СНС и симпатических почечных нервов при хронической болезни почек

Повышенная активность СНС появляется уже на ранних стадиях ХПН и постоянно поддерживается по мере ее прогрессирования. У больных эссенциальной гипертонией с легкой дисфункцией почек активность мышечных симпатических нервов почти в 1,42 раза выше, чем у пациентов без почечной патологии, и в 2,13 раза превышает величину аналогичного показателя в группе здоровых нормотензивных лиц [15]. Избыточная активность СНС характерна также для большинства больных с выраженной ХПН [16] и, особенно, для пациентов с конечной стадией хронической болезни почек, у которых выявляется тесная связь между смертностью от сердечно-сосудистых осложнений и концентрацией норадреналина в крови [17]. Предполагавшаяся ранее ведущая роль в активации СНС у таких больных циркулирующих уремических токсинов не нашла клинического подтверждения [18].

Симпатическая гиперактивность у больных с ХПН обусловлена прежде всего нарушением функции и повреждением самих почек. В последнее время получены сведения о том, что почка является для СНС не только органом-мишенью, но и сенсорным органом, который оказывает существенное влияние на функциональное состояние ее центральных структур. В почке имеется обильная сеть хемо- и барорецепторов, которые посылают афферентные импульсы в ЦНС, реагируя на изменение состава и гидростатического давления интерстициальной жидкости. У крыс с субтотальной нефрэктомией ризотомия спинного мозга на уровне T10-L2 резко ослабляет повышенную активность задних ядер гипоталамуса, locus coeruleus и ростральной вентролатеральной области, препятствуя одновременно формированию артериальной гипертонии [19, 20]. Удаление поврежденной почки у больных с конечной стадией ХПН также оказывает достаточно выраженный антигипертензивный эффект, степень которого тесно коррелирует с подавлением активности симпатических волокон перитонеального нерва, иннервирующего почки [20]. Эти данные прямо говорят об участии поврежденной почки в рефлекторной стимуляции центральных структур СНС. Однако пусковые механизмы, включающие ее в этот процесс при ХПН, остаются неясными. Одним из них может быть ишемия почечной ткани, так как ее устранение у больных реноваскулярной гипертонией с помощью ангиоп-

ластики не только способствует нормализации АД, активности ренина и содержания ангиотензина (Анг II) в плазме крови, но и в значительной степени снижает повышенную активность мышечных симпатических нервов [22].

Избыточной активности симпатических почечных нервов способствуют некоторые метаболические и нейрогуморальные факторы, участвующие в нарушении функции и повреждении почек при ХПН. Одним из них является оксидативный стресс, который постоянно развивается в почках при диабетической, гипертонической и других видах нефропатий. Возникающий при этом дисбаланс клеточных про- и антиоксидантных систем ведет к накоплению в клетках и ткани почек супероксидных радикалов (O_2^-), H_2O_2 и гидроксильных ионов ($OH^\cdot$), вызывающих окислительное повреждение липидных молекул, ДНК и различных белков. Эти соединения взаимодействуют также с оксидом азота (NO) с образованием высокотоксичного метаболита пероксинитрита ($ONOO^\cdot$), который непосредственно вовлекается в механизм дисфункции и склеротического повреждения почек при ХПН [23]. Повышенная инактивация NO супероксидными и другими кислородными радикалами ведет также к функциональной недостаточности почечной тканевой NO-системы, которая имеет многочисленные негативные последствия. Одним из них является ослабление модулирующего влияния NO на пострецепторное преобразование сигналов от клеточных АР с последующим усилением действия СНС на гломерулярные и другие клетки почечной ткани [24].

Существенный вклад в гиперактивность симпатических нервов почек вносит почечная тканевая РАС, которая играет важную роль в их склеротическом повреждении у гипертонических больных с различными видами нефропатий. Она представляет собой многокомпонентную нейрогуморальную систему, осуществляющую генерацию Анг II в интерстиции, клубочках, проксимальных сегментах нефронов и других почечных структурах в количествах, которые могут значительно превышать содержание этого пептида в плазме крови. Образующийся в избыточных количествах Анг II действует ауто- и паракринным способом, возбуждая AT_1 - и другие подтипы АТ-рецепторов, локализованные в мембранах различных клеток-мишеней. Нежелательным следствием этих процессов является, в частности, стимуляция Анг II пресинаптических AT_1 -рецепторов адренергических нервных волокон, которая сопровождается повышением выделения норадреналина нервными окончаниями и увеличением симпатических влияний на сосуды и

другие структуры почечной ткани [25]. Другая причина увеличения симпатической активности почек при действии Анг II – развитие локального оксидативного стресса, который также обусловлен возбуждением клеточных AT_1 -рецепторов. В результате в мезангиальных клетках клубочков, эпителиоцитах ПК и интерстициальных клетках почечной ткани экспрессируется НАДФН-оксидаза, продуцирующая избыточное количество O_2^- , который, инактивируя NO, участвует в повышении чувствительности АР почек и связанных с ними сигнальных путей к действию симпатических нервов [24]. Длительная терапия больных с умеренной ХПН ингибитором АПФ эналаприлом или антагонистом AT_1 -рецепторов лозартаном сопровождается не только почти полной нормализацией АД, но и значительным снижением повышенной активности периферической СНС, включая мышечные симпатические нервы [26].

В патогенезе гиперсимпатикотонии у пациентов с тяжелой ХСН участвует также гормон жировой ткани лептин, повышенное содержание которого в крови характерно для гипертонических больных с ожирением. Многочисленные данные подтверждают способность этого пептидного гормона стимулировать активность вентромедиальных ядер гипоталамуса и других центральных структур СНС, которая проявляется, в частности, в избыточной активности симпатических почечных нервов и увеличении выделения с мочой норадреналина [27, 28]. Предполагается, что по мере прогрессирования ХПН происходит нарушение почечного метаболизма лептина, достигающее критических значений в конечной стадии хронической болезни почек. У таких больных наблюдается более чем 4-кратный прирост содержания гормона в плазме крови в пересчете на массу тела [29], или достоверное увеличение его концентрации в 2,25 раза у мужчин и в 1,81 раза у женщин по сравнению с аналогичными показателями в рандомизированных группах здоровых испытуемых [30].

Последствия гиперактивности СНС и симпатических почечных нервов при хронической болезни почек

Постоянная гиперактивность СНС, возникающая уже на начальных этапах ХПН, участвует в формировании дисбаланса нейрогуморальных систем, который рассматривается сейчас в качестве патогенетической основы прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. В результате у больных с хронической болезнью почек повышается АД, ускоряются процессы развития сердечно-сосудистых осложнений и увеличивается риск смерти от сердечно-сосудистых причин. Одновре-

менно в почках под влиянием избыточной активности симпатических нервов формируется ряд функциональных и морфологических дефектов, которые не только способствуют повышению АД, но и могут прямо вовлекаться в механизм их склеротического повреждения.

Артериальная гипертензия. Повышенная активность центральных структур СНС, ведущая к увеличению сопротивления периферических сосудов, является одной из главных причин гипертензивного синдрома у больных с ХПН. Формированию этого состояния способствует также симпатическая стимуляция реабсорбции натрия в почках, которая подавляет механизм прессорного натрийуреза и вызывает компенсаторный сдвиг кривой перфузионного давления/натрийурез в сторону повышенного АД для восстановления баланса натрия в организме [31]. Артериальная гипертензия у больных с хронической болезнью почек рассматривается как один из главных факторов риска дальнейшего прогрессирования ХПН и требует поэтому адекватной лекарственной коррекции [32].

Повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Неблагоприятные последствия симпатической гиперактивности у больных с ХПН, помимо повышения АД, включают электрическую нестабильность миокарда, гипертрофическое ремоделирование сердца и сосудов, нарушение функции левого желудочка, эндотелиальную дисфункцию, повышенную агрегацию тромбоцитов, инсулинорезистентность и т. д. Эти изменения способствуют развитию аритмий, сердечной недостаточности, атеросклероза, инфаркта миокарда и тромбозов сосудов. Ретроспективный анализ структуры причин смерти 16075 нефрологических больных с ХПН в Санкт-Петербурге за 1993–2003 годы показывает, что смертность таких пациентов от сердечно-сосудистых осложнений почти в 4 раза превышает число случаев смерти от всех болезней почек, включая терминальную почечную недостаточность [33]. У больных с конечной стадией хронической болезни почек между уровнем содержания норадреналина в крови и смертностью от сердечно-сосудистых причин наблюдается тесная прямая корреляция [17].

Склеротическое повреждение почки. В последнее время появились сообщения о том, что повреждение почек под влиянием избыточной активности СНС может быть связано не только с артериальной гипертензией, но и с прямым вмешательством в процессы формирования ХПН. Это касается как гемодинамических механизмов прогрессирования нефропатии, так и морфологических дефектов, которые возникают в сосудах, клубоч-

ках и других почечных структурах вследствие длительной симпатической дисрегуляции их функционального состояния.

У большинства больных с артериальной гипертензией ведущую роль в развитии ХПН играет внутриклубочковая гипертензия, которая механически повреждает фенестрированный эндотелий, подоциты и мезангиальные клетки клубочков. Первоначальное повышение давления в гломерулярных капиллярах определяется главным образом нарушением ауторегуляции клубочковой фильтрации, которое связано в основном с гиперактивностью почечной тканевой РААС. Однако ряд данных указывает на то, что умеренная рефлекторная стимуляция периваскулярных симпатических нервов также сопровождается избирательным повышением тонуса постгломерулярных клубочковых артериол [34], а хроническая денервация почки почти полностью устраняет феномен гиперфильтрации у крыс с моделью стрептозотоцинового диабета [35]. Выяснилось также, что длительное возбуждение α_1 -АР не только вызывает избыточное напряжение гладкой мускулатуры сосудистой стенки, но и одновременно оказывает прямое стимулирующее влияние на рост, гипертрофию и миграцию гладкомышечных клеток и адвентициальных фибробластов, то есть процессы, которые сначала участвуют в гипертрофическом ремоделировании сосудов, а затем и в их склеротическом повреждении [36, 37]. В связи с этим симпатическая гиперактивность почек может быть одной из причин развития прегломерулярного артериолосклероза, прогрессирование которого ведет к нарастающему нарушению ауторегуляции почечного кровотока и прямой передаче повышенного АД на клубочковые капилляры.

Вполне возможно также, что длительная гиперактивность симпатических нервов способна прямо повреждать клубочки, канальцы и другие почечные структуры. Введение в вену α - и β -адреномиметика эфедрина в течение 8 недель в дозах, не оказывающих существенного влияния на АД, вызывает у крыс, находящихся на нормальной солевой диете, фокальный гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз с увеличением продукции TGF- β_1 , гиперэкспрессией хемокина остеопонтина и накоплением в интерстициальной ткани макрофагов и миофибробластов [38]. Ряд данных предполагает, что в механизме этих склеротических изменений могут участвовать β_1 -АР эпителиоцитов ПК, избыточная стимуляция которых оказывает выраженный митогенный эффект как в культуре канальцевых клеток, так и после 24-часового введения мышам β -адреномиметика изопrenalина [12]. Склеротические дефекты по-

почечной ткани могут быть также следствием функциональной недостаточности β_2 -АР, которые защищают клетки от повреждающего действия СНС. Об этом говорит способность агонистов β_2 -АР специфически тормозить апоптоз клеток ПК у крыс с уремическим гемолитическим синдромом [14], а также выраженный лечебный эффект рекомбинантных аденовирусов, содержащих β_2 -АР, у животных с токсическим повреждением почек. Введение такого препарата крысам с токсической ОПН спустя 2 недели восстанавливает плотность β_2 -АР в клубочках и клетках ПК, подавляет гиперэкспрессию мРНК провоспалительного цитокина TNF α и резко снижает инфильтрацию почечной ткани лейкоцитами [39].

Карведилол и нефропротективная терапия гипертензивных больных с хронической болезнью почек

Традиционные β -адреноблокаторы 1-го и 2-го поколений, отличающиеся различной селективностью к β_1 -АР миокарда, являются препаратами первого ряда для лечения больных с артериальной гипертензией. Однако, несмотря на сопоставимый с ингибиторами АПФ антигипертензивный эффект, они значительно уступают им по нефропротективной активности. Результаты мета-анализов сравнительных клинических исследований, выполненных в группах гипертензивных больных с хронической болезнью почек диабетического и недиабетического происхождения, показывают, что по способности устранять МАУ или клинически выраженную протеинурию ингибиторы АПФ превосходят обычные β -адреноблокаторы примерно в 2,0–2,5 раза [40, 41]. Между тем эти препараты могут играть важную роль в лечении больных с диабетической и недиабетической нефропатией, так как они не только помогают при необходимости достичь целевого уровня АД, но и обеспечивают оптимальную кардиопротекцию у большинства пациентов, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Новые перспективы в использовании β -адреноблокаторов как средств нефропротективной терапии у этой категории больных открываются после внедрения в клиническую практику препаратов 3-го поколения, отличающихся от своих предшественников наличием благоприятных дополнительных фармакологических свойств. Наибольший интерес среди них представляют небиволол и, особенно, карведилол (акридиллол), который является тотальным антагонистом β_1 -, β_2 - и α_1 -АР с выраженными сосудорасширяющими, антиоксидантными и антипролиферативными свойствами. Характерная особенность этого препарата – способность увеличивать продукцию NO в

эндотелиальных клетках клубочков и, возможно, других клетках почечной ткани [42].

Краткосрочная терапия карведилолом животных с моделями ХПН в дозах, не влияющих на АД, оказывает выраженный нефропротективный эффект, значительно ослабляя клинические, морфологические и другие проявления склеротического повреждения почек. Лечение субантигипертензивными дозами этого препарата в течение 7 недель SHRSP-крыс, получающих диету с избыточным содержанием жиров и поваренной соли, не только значительно ослабляет к концу наблюдения гистологические признаки формирующегося нефросклероза, но и снижает уровень протеинурии с 251 до 37 мг/день. Одновременно в ткани почек отмечается резкое подавление повышенной экспрессии мРНК TGF- β и матриксных белков фибронектина и коллагенов I и III типов [43]. Благоприятный лечебный эффект наблюдается также и при экспериментальной терапии карведилолом гипертензивных крыс с моделью тяжелой ХПН, вызванной субтотальной нефрэктомией. Под влиянием этого β -адреноблокатора у таких животных снижается повышенный уровень креатинина в крови, уменьшается потеря белка с мочой и в значительной степени ослабляются морфологические проявления развивающейся гломерулопатии и склеротического повреждения почечного интерстиция [44, 45].

У большинства больных с легкой и умеренной артериальной гипертензией монотерапия карведилолом в дозах 10–20 мг/сут обеспечивает контроль АД на уровне ниже 140/90 мм рт. ст. при средней длительности наблюдения в 17,3 недели. Препарат не оказывает при этом существенного влияния на объем клубочковой фильтрации и эффективного почечного плазмотока, отражающего кровоснабжение коркового слоя почек, но достоверно снижает к концу наблюдения общее почечное сосудистое сопротивление в среднем на 17,8%.

Одновременно у больных практически полностью восстанавливается почечный функциональный резерв и устраняется внутриклубочковая гипертензия, которая является одним из основных факторов развития и прогрессирования склеротического повреждения почечной ткани [46, 47].

Сравнение нефропротективных свойств карведилола и β_1 -адреноблокатора 2-го поколения атенолола у 140 больных эссенциальной гипертензией с легкой дисфункцией почек показывает, что терапия этими препаратами в течение 2 месяцев в дозах соответственно 25 и 100 мг/сут вызывает вполне сопоставимый антигипертензивный эффект. Однако в группе пациентов, получавших карведилол, МАУ нормализуется у 25% и прогрессирует в

протеинурию у 2% больных, в то время как величина соответствующих показателей в группе пациентов, принимавших атенолол, составляет 13 и 12% [48].

В последнее время выполнены два крупномасштабных клинических исследования, посвященных оценке нефропротективной активности карведилола у гипертензивных больных с хронической болезнью почек различного происхождения.

В одно из них были включены 1570 пациентов с легкой и умеренной эссенциальной гипертензией, из которых у 245 была выявлена МАУ. Назначение таким больным карведилола в дозе до 25 мг/сут в течение 16 недель или добавление его к тиазидным диуретикам или антагонистам кальция оказывало благоприятное влияние на динамику потери белка с мочой, устраняя ее полностью у 48–55% пациентов в исследованных группах больных. Степень коррекции МАУ не коррелировала при этом с выраженностью антигипертензивного эффекта, что говорит о наличии у карведилола нефропротективного действия, не связанного со снижением системного АД [49].

Благоприятное влияние этого препарата на почки получило подтверждение и в исследовании GEMINI, посвященном сравнительному анализу действия карведилола и β_1 -адреноблокатора 2-го поколения метопролола на динамику МАУ у гипертензивных больных с сахарным диабетом 2-го типа, получающих терапию ингибиторами АПФ или антагонистами AT_1 -рецепторов. Больные, включенные в исследование, были рандомизированы на две группы, одна из которых (498 пациентов) в дополнение к препаратам, подавляющим активность РАС, получала для достижения целевого АД карведилол в дозе 6,25–25 мг/сут, а другая (737 больных) – метопролол в дозе 50–200 мг/сут. К концу лечения, продолжавшегося 5 месяцев, нефропротективный эффект на фоне примерно одинакового снижения АД в обеих группах больных был отмечен только у пациентов, получавших карведилол. Величина МАУ при этом достоверно снизилась в среднем на 16,2% по сравнению с контрольным уровнем, в то время как прогрессирование исходной нормоальбуминурии в МАУ наблюдалось у 6,6% пациентов, лечившихся карведилолом, и 11,1% больных, получавших метопролол [50].

Таким образом, по своей нефропротективной активности у гипертензивных больных с МАУ карведилол значительно превосходит β_1 -адреноблокаторы 2-го поколения атенолол и метопролол. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией этот препарат потенцирует также нефропротективный эффект ингибиторов

АПФ и антагонистов AT_1 -рецепторов, усиливая их антипротеинурическое действие. Среди современных антагонистов β -АР его следует рассматривать поэтому как препарат выбора для длительной антигипертензивной терапии больных эссенциальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа, имеющих легкую дисфункцию почек. Может ли карведилол оказывать достаточно выраженное нефропротективное действие у больных с явной протеинурией и другими более тяжелыми клиническими проявлениями хронической болезни почек, остается неясным, хотя фармакокинетические свойства позволяют применять его при ХПН с клубочковой фильтрацией до 30 мл/мин без существенной коррекции суточной дозы [51].

Агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов как средства нефропротективной терапии гипертензивных больных с хронической болезнью почек

Селективные агонисты I_1 -ИР являются новым классом антигипертензивных средств, снижающих АД за счет подавления активности симпатических структур ростральной вентролатеральной области продолговатого мозга. Первыми представителями этого класса стали моксонидин (физиотенз) и рилменидин (альбарел), которые рекомендуются сейчас экспертами ВНОК для долгосрочной антигипертензивной терапии больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа [3]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что эти препараты не только снижают повышенную активность периферической СНС, но и в значительной степени подавляют гиперактивность симпатических нервов почек [52, 53].

Немногочисленные пока экспериментальные данные подтверждают наличие у агонистов I_1 -ИР нефропротективных свойств, которые не зависят от их антигипертензивного действия. Опыты, выполненные на крысах с моделью ХПН, вызванной субтотальной нефрэктомией, показывают, что назначение моксонидина в течение 12 недель в дозах, не изменяющих АД, не влияет на концентрацию в почечной ткани Анг II, но сопровождается нарастающим снижением содержания в ней норадреналина, экспрессии мРНК TGF- β_1 и регулятора клеточного цикла p21. Одновременно у животных наблюдается достоверное уменьшение альбуминурии, которому соответствует улучшение морфологических показателей склеротического повреждения клубочков, канальцев и околоканальцевого интерстиция [54, 55]. Однако, несмотря на сопоставимый с ингибиторами АПФ антигипертензивный эффект, агонисты I_1 -ИР уступают им по своей нефропротективной активности. Об этом говорят результаты,

полученные при сравнении влияния гипотензивных доз рамиприла и моксонидина на гистологическую картину повреждения почек у крыс с субтотальной нефрэктомией. Агонисты I_1 -ИР ослабляют, подобно ингибиторам АПФ, морфологические признаки прегломерулярного артериолосклероза, гломерулосклероза и тубулоинтерстициального повреждения, но обладают в отличие от них более узким спектром нефропротективного действия, так как не препятствуют гипертрофии подоцитов и мезангиальных клеток клубочков [56].

В последнее время в ряде клинических исследований проведена первоначальная оценка нефропротективных свойств агонистов I_1 -ИР в небольших группах гипертензивных больных с легкой дисфункцией почек различного происхождения.

В одном из них установлено, что подавление моксонидином (0,3–0,4 мг/сут) в течение 6 месяцев избыточной активности СНС у 48 пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной гипертензией сопровождается не только нормализацией АД, но и достоверным снижением суточной МАУ в среднем с 24,5 до 3,2 мг/ммоль креатинина в моче. Одновременно в крови больных отмечается снижение концентрации тромбомодулина и тканевого PAI-I, отражающее улучшение функционального состояния эндотелия периферических сосудов [57].

Похожие результаты были получены и в работе, посвященной оценке органопротективных свойств моксонидина у 30 больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа, большинство из которых имели МАУ. Все больные получали препарат в начальной дозе 0,2 мг/сут, которую затем при необходимости увеличивали до 0,4–0,6 мг/сут для достижения целевого АД. К концу лечения, продолжавшегося 16 недель, на фоне нормализации АД и улучшения показателей функционального состояния сердца и крупных сосудов у 58,8% пациентов с МАУ экскреция альбуминов нормализовалась, а у 41,2% снизилась в среднем в два раза [58].

Благоприятное влияние моксонидина на почки было показано также при изучении его нефропротективной активности у 68 гипертензивных больных сахарным диабетом 2-го типа, разделенных на группы с нормоальбуминурией, МАУ и явной протеинурией. Моксонидин назначался в дозе 0,4 мг/сут, к которой для достижения целевого АД при необходимости добавлялся тиазидный диуретик. Спустя 6 месяцев лечения у 8 из 32 больных с МАУ полностью восстановился почечный функциональный резерв, а у 9 из 24 пациентов с явной протеинурией было отмечено его значительное улучшение. К концу наблюдения на фоне отсутствия существенных изменений клиренса креати-

нина в группе больных с МАУ ее уровень достоверно снизился в среднем с 189 до 95 мг/сут, а потеря белка с мочой в группе пациентов с явной протеинурией упала с 985 до 485 мг/сут [59].

Особый интерес представляют результаты контролируемого пилотного исследования, посвященного сравнению у гипертензивных больных с сахарным диабетом 2-го типа нефропротективных свойств рилменидина и ингибитора АПФ каптоприла. Больные с легкой диабетической нефропатией и мягкой и умеренной артериальной гипертензией были рандомизированы на две группы пациентов, получавших исследуемые препараты соответственно в дозе 1 и 50 мг/сут в течение 6 месяцев. В обеих группах больных был выявлен практически одинаковый антигипертензивный эффект со средними значениями АД к концу наблюдения соответственно 141/84 и 144/82 мм рт. ст. В этих условиях у пациентов, лечившихся агонистом I_1 -ИР, был отмечен нефропротективный эффект, вполне сопоставимый с ингибитором АПФ каптоприлом. Уровень МАУ в группе больных, принимавших рилменидин, упал при этом в среднем с 160 до 56 мг/сут, а в группе больных, получавших каптоприл, снизился со 144 до 54 мг/сут [60].

Результаты этих исследований подтверждают возможность нефропротективного действия агонистов I_1 -ИР у гипертензивных больных сахарным диабетом 2-го типа с дисфункцией почек, проявляющейся в МАУ или явной протеинурии, не превышающей 1 г/сутки. Эти препараты могут оказывать также благоприятное влияние на МАУ у больных эссенциальной гипертензией 1-й и 2-й степени. Однако эти сведения должны быть подтверждены в более крупных контролируемых исследованиях на больших группах гипертензивных больных с нефропатией диабетического и недиабетического происхождения. Не установлено также, способны ли агонисты I_1 -ИР, снижающие активность СНС, потенцировать нефропротективное действие ингибиторов АПФ и других препаратов, подавляющих активность РААС. Следует также учитывать, что фармакокинетические свойства моксонидина и рилменидина ограничивают их применение у больных с умеренной ХПН, а при объеме клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин они противопоказаны [61, 62]. В связи с этим вопрос о месте современных агонистов I_1 -ИР в ряду препаратов для нефропротективной терапии гипертензивных больных с хронической болезнью почек пока остается неясным.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Chobanian A, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection,

- evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42 (6): 1206-1252
2. Guidelines Committee. 2003 European Society of hypertension / European Society of cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21 (6): 1011-1053
 3. Комитет экспертов ВНОК. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004; 6 [Приложение]: 3-19
 4. Ruggenenti P, Perna A, Loziga G et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN 2): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365 (9463): 939-946
 5. Sato A, Saruta T. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Int Med Res* 2001; 29 (1): 13-21
 6. Schjoedt KJ, Andersen S, Rossing P et al. Aldosterone escape during blockade of renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia* 2004; 47 (11): 1936-1939.
 7. Eppel GA, Malpas SC, Denton KM, Evans RG. Neural control of renal medullary perfusion. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004; 31 (5-6): 387-396
 8. Barajas L, Powers K, Wang P. Innervation of renal cortical tubules: a quantitative study. *Am J Physiol* 1984; 247 (1): F30-F60
 9. Cohen HT, Takemoto F, Satoh T, Katz AI. Renal adrenergic receptors: localization of ¹²⁵Iprazosin binding sites along the microdissected rat nephron. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; 70 (7): 1016-1020
 10. Struyker-Boudier HA, Janssen BJ, Smiths JF. Adrenoreceptors in the kidney: localization and pharmacology. *Clin Exp Hypertens* 1987; A9, [Suppl 1]: 135-150
 11. Wang TT, Chen X, Wu XH et al. Molecular mechanism of action of isoprotorenol on the expression of angiotensinogen gene in opossum kidney proximal tubular cells. *Kidney Int* 1999; 55 (5): 1713-1723
 12. Wolf G, Helmchen U, Stahl RA. Isoprotorenol stimulates tubular DNA replication in mice. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (11): 2288-2292
 13. Nakamura A, Imaizumi A, Yanagawa Y et al. Suppression of tumor necrosis factor- α by I₂-adrenoceptor activation: role of mitogen-activated protein kinases in renal mesangial cells. *Inflam Res* 2003; 52 (1): 26-31
 14. Nakamura A, Imaizumi A, Yanagawa Y. Beta 2-adrenoceptor function in the kidney. *Nippon Yakurigaki zasshi* 2004; 124 (6): 427-434
 15. Tinucci T, Abrahao SB, Santello JL, Mion D. Mild chronic renal insufficiency induces sympathetic overactivity. *J Hum Hypertens* 2001; 15 (6): 401-406
 16. Klein IH, Ligtenberg G, Neumann J et al. Sympathetic nerve activity inappropriately increased in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (12): 3239-3244
 17. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S et al. Plasma norepinephrine predict survival and incident cardiovascular events in patients with end stage renal disease. *Circulation* 2002; 105 (11): 1354-1359
 18. Hansberg M, Kosch M, Harmelink P et al. Sympathetic nerve activity in end stage renal disease. *Circulation* 2002; 106 (15): 1974-1979
 19. Campese VM, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension* 1995; 25 (4): 878-882
 20. Ye S, Nosrati S, Campese VM. Nitric oxide (NO) modulates the neurogenic control of blood pressure in rats with chronic renal failure (CRF). *J Clin Invest* 1997; 99 (3): 540-548
 21. Campese VM, Krol E. Neurogenic factors in renal hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4 (3): 256-260
 22. Miyajima E, Yamada Y, Yoshida Y et al. Muscle sympathetic nerve activity in renovascular hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1991; 17 (6): 1057-1062
 23. Modlinger PC, Wilcox CS, Aslam S. Nitric oxide, oxidative stress and progressive of chronic renal failure. *Semin Nephrol* 2004; 24 (4): 354-365
 24. Campese VM, Shaohua Ye, Huinqin Zhong et al. Reactive oxygen species stimulate central and peripheral sympathetic nervous system. *Am J Physiol* 2004; 287 (2): H795-H703
 25. Stegbauer J, Vonend O, Obenhauser V et al. Angiotensin II receptor modulation of renal vascular resistance and neurotransmission in young and adult spontaneously hypertensive rats. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28 (1): 20-26
 26. Klein IH, Ligtenberg G, Oey PL et al. Enalapril and losartan reduce sympathetic hyperactivity in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (2): 425-430
 27. Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A et al. Interaction between leptin and human sympathetic nervous system. *Hypertension* 2003; 41 (5): 1072-1079
 28. Montanaro MS, Allen AM, Oldfield BJ. Structural and functional evidence supporting a role for leptin in central neural pathways influencing blood pressure in rats. *Exp Physiol* 2005; 90 (5): 689-696
 29. Scharma K, Considine RV, Michael B et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51 (6): 1980-1985
 30. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 82 (3): 847-850
 31. Кузьмин ОБ, Пугаева МО, Чуб СВ, Ландарь ЛН. Почечные механизмы эссенциальной гипертензии. *Нефрология* 2005; 9 (2): 23-29
 32. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9 (3): 7-15
 33. Ермаков ЮА, Вишняков НИ, Ковальский ГБ. Хроническая почечная недостаточность у нефрологических больных в Санкт-Петербурге по данным патологоанатомических исследований за 1993–2003 годы. *Нефрология* 2005; 9 (2): 78-82
 34. Denton KM, Shweta A, Flower RL, Anderson WP. Predominant postglomerular vascular resistance response to reflex renal nerve stimulation during Ang II clamp in rabbits. *Am J Physiol* 2004; 287 (4): R780-R786
 35. Luippold G, Beilharz M, Muhlbauer B. Chronic renal denervation prevents glomerular hyperfiltration in diabetic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (2): 342-347
 36. Zhang H, Faber JE. Trophic effect of norepinephrine on arterial intima-media and adventitia is augmented by injury and mediated by different α_1 -adrenoceptor subtypes. *Circulat Res* 2001; 89 (9): 815-822
 37. Erami C, Zhang H, Tanoue A et al. Adrenergic catecholamine trophic activity contributes to flow-mediated arterial remodeling. *Am J Physiol* 2005; 289 (2): H744-H753
 38. Johnston RJ, Gordon KL, Suga S et al. Renal injury and salt-sensitive hypertension after exposure to catecholamines. *Hypertension* 1999; 34 (1): 151-159
 39. Nakamura A, Imaizumi A, Yanagawa Y et al. β_2 -Adrenoceptor activation attenuates endotoxin-induced acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (2): 316-325
 40. Bohlen L, de Courten M, Weidmann P. Comparative study of the effects of ACE-inhibitors and other antihypertensive agents on proteinuria in diabetic patients. *Am J Hypertens* 1994; 7 (9, Pt2): 84S-92S
 41. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH et al. Antiproteinuric effect of blood pressure lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (11): 1963-1974
 42. Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M et al. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from epithelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation* 2003; 107 (21): 2747-2752
 43. Wong VY, Laping NJ, Nelson AH et al. Renoprotective effects of carvedilol in hypertensive-stroke prone rats may involve inhibition of TGF beta expression. *Brit J Pharmacol* 2001; 134 (5): 977-984

44. Van den Branden C, Gabriels M, Vamecq J et al. Carvedilol protects against glomerulosclerosis in the rat remnant kidney without general changes in antioxidant enzyme status. A comparative study of two beta-blocking drugs carvedilol and propranolol. *Nephron* 1997; 77 (3): 319-324
45. Rodrigues-Peres JC, Losada A, Anabitarte A et al. Effects of novel multiple-action agent carvedilol on severe nephrosclerosis in renal ablation rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283 (1): 336-344
46. Tomita K, Marumo F. Effect of long-term carvedilol therapy on renal function in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 [Suppl 1]: S97-S101
47. Zitta S, Stoschitzky K, Zweiker R et al. Dynamic renal function testing by compartmental analysis: assessment of renal functional reserve in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (8): 1162-1169
48. Marchi F, Ciriello G. Efficacy of carvedilol in mild to moderate essential hypertension and effects on microalbuminuria: a multicenter, randomized, open-label, controlled study versus atenolol. *Adv Ther* 1995; 12 (4): 212-221
49. Fassbinder W, Quarter O, Waltz A. Treatment with carvedilol is associated with a significant reduction in microalbuminuria: a multicentre randomized study. *Int J Clin Pract* 1999; 53 (7): 515-522
50. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertension* 2005; 46 (6): 1309-1315
51. Kramer BK, Ress KM, Erley CM, Risler T. Pharmacokinetic and blood pressure effects of carvedilol in patients with chronic renal failure. *Eur J Pharmacol* 1992; 43 (1): 85-88
52. Janssen BJA, Lukoshkova EV, Head GA. Sympathetic modulation of renal blood flow by rilmenidine and captopril: central vs. peripheral effects. *Am J Physiol* 2002; 282 (1): F113-F123
53. Smyth DD, Pirnat D, Forzley B, Penner SB. Apparent absence of direct renal effects of imidazoline receptor agonist. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1009 (1): 288-295
54. Amann K, Rump LC, Simonaviciene A et al. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotaly nephrectomized rats. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(8): 1469-1478
55. Vonend O, Apel T, Amann K et al. Modulation of gene expression by moxonidine in rat with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (9): 2217-2222
56. Amann K, Nichols C, Tornig J et al. Effect of ramipril, nifedipine and moxonidine on glomerular morphology and podocyte structure in experimental renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (6): 1003-1011
57. Krespi PJ, Makris TK, Hatzizasharias AN et al. Moxonidine effects on microalbuminuria, thrombomodulin and plasminogen activator-I levels in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12 (5): 463-467
58. Демидова ТЮ, Аметов АС, Смагина ЛВ, Виноградова МВ. Органопротективные свойства агониста имидазольных рецепторов моксонидина (физиотенза) у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. *Клин фармакол и тер* 2004; 13 (5): 21-25
59. Трусев ВВ, Аксенов КВ. Влияние агониста имидазольных рецепторов моксонидина на состояние микроциркуляции и функцию почек у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология* 2003; 43 (9): 44-48
60. Bauduceau B, Mayaudon H, Dupuy O. Rilmenidine in the hypertensive type 2 diabetic: a controlled pilot study versus captopril. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7 (1): 57-61
61. Kirch W, Hutt HJ, Planitz V. The influence of renal function on clinical pharmacokinetics of moxonidine. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15 (4): 245-253
62. Singlas E, Ehrhardt JD, Zech P et al. Pharmacokinetics of rilmenidine. *Am J Cardiol* 1988; 61 (7): 54D-59D

Поступила в редакцию 14.01.2006 г.

© А.М.Есаян, И.Г.Каюков, А.Ж.Карабаева, 2006
УДК 612.815.1:615.014.43

А.М. Есаян, И.Г. Каюков, А.Ж. Карабаева

МИНЕРАЛКОРТИКОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ: СТРУКТУРА, МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ

A.M.Essaian, I.G.Kayukov, A.Zh.Karabaeva

MINERALOCORTICOID RECEPTORS: STRUCTURE, MECHANISMS OF ACTIVATION

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

Ключевые слова: эпителиальные и неэпителиальные минералкортикоидные рецепторы, глюкокортикоидные рецепторы, альдостерон.

Key words: epithelial and non-epithelial mineralocorticoid receptors, glucocorticoid receptors, aldosterone.

Секретируемые корой надпочечников стероидные гормоны (минералкортикоиды и глюкокортикоиды) связывают нуклеарные рецепторы, действующие как транспортные факторы, которые регулируют экспрессию множества клеточных белков. К глюкокортикоидам относятся кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол и 11-дегидрокортикостерон. К минералокортикоидам относятся альдостерон, дезоксикортикостерон, 18-оксикортикостерон; наиболее активным из них является альдостерон.

Эффекты глюкокортикоидов опосредуются через глюкокортикоидные рецепторы (ГР), эффекты минералкортикоидов – соответственно, через минералкортикоидные рецепторы (МР). Эти рецепторы принадлежат к семейству ядерных рецепторов, к которым также относят тиреоидные рецепторы, рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором, большая группа рецепторов, лиганды к которым не найдены (так называемые рецепторы-сироты), и др. [1].

В структуре любого ядерного рецептора имеются 4 независимых, но совместно функционирующих модуля: модуляторный домен; домен, связывающий ДНК; скрепляющий регион; домен, связывающий лиганды.

Максимально вариабельную структуру имеет модуляторный (А/В) домен. За счет этого один и тот же ген может кодировать разные изоформы рецептора. Этот регион отвечает за изменение активности рецептора независимым от лиганда путем.

Наименее изменчива структура домена, связывающего ДНК (DNA-binding domain). Он является своеобразным маркером принадлежности к

тому или иному подклассу ядерных рецепторов. DNA домен МР формируется из 66 аминокислот и двух цинксодержащих пальцевидных структур, сложенных в глобулярную структуру, распознающую целевой участок ДНК.

Домен, связывающий лиганды (ligand-binding domain, LBD), расположен ближе к С-концу рецептора. Его пространственная структура напоминает своеобразный карман. Сравнительно низкая избирательность этих рецепторов в отношении лигандов при относительно низком сродстве определяется особенностями лиганд-связывающего кармана, который, во-первых, по объему значительно превышает объем самих лигандов, во-вторых, имеет Т- или Y-образную форму, обеспечивающую адаптацию разных лигандов, и в-третьих, содержит дополнительный вход. Именно LBD МР проявляет значительное структурное соответствие с другими рецепторами [2].

Скрепляющий участок (hinge) расположен между доменом, связывающим лиганды, и доменом, связывающим ДНК, и функционирует как своеобразная дверная петля, обеспечивающая возможность разворота этих двух доменов относительно друг друга на 180 градусов. Возможно, что с этим участком могут связываться вещества-супрессоры.

МР имеют большое сходство с ГР. Такие структурные соответствия являются источником перекрестной связи альдостерона и с ГР, и с МР. Это послужило стимулом для проведения в течение последнего десятилетия большого количества исследований по изучению клеточных механизмов, обеспечивающих селективную экспрессию активации альдостероном транспорта натрия, в отличие от глюкокортикоидных гормонов [3].

Альдостерон и кортизол имеют одинаковое сродство к МР. При этом уровень циркулирующего кортизола существенно выше (примерно в 100 раз) уровня альдостерона. То есть кортизол сильнее связывает и активирует МР [4]. Кроме того, установлено, что кортикостерон имеет в 10 раз больший аффинитет к МР, чем к ГР, что позволяет даже минимальным концентрациям кортикостероидов практически полностью оккупировать МР. Учитывая это, логично предположить существование механизмов, определяющих селективность альдостерона по отношению к МР и обеспечивающих их связывание и специализированный ответ. Действительно, установлено, что в альдостерон-чувствительных тканях имеет место высокая активность фермента 11-бета-гидроксикортикостероиддегидрогеназы 2-го типа (11-βГСД 2). МР коэкспрессируются 11-βГСД 2 [5], метаболизирующей кортизол в кортизон, обладающий низкой активностью в отношении этих рецепторов. Таким образом, 11-βГСД 2 защищает МР от связывания кортизолом и позволяет проявиться эффектам минералкортикоидов. Важная роль этого фермента становится очевидной, когда имеется его дефицит, что наблюдается при синдроме кажущегося избытка минералкортикоидов (syndrome of apparent mineralocorticoid excess, АМЕ) или при избыточном потреблении лакричного корня (солодки), активный ингредиент которого глицерритиновая кислота ингибирует 11-βГСД 2. В этих ситуациях развивается соль-чувствительная гипертензия с гипокалиемией, алкалозом и супрессией плазменного уровня ренина, классического критерия минералкортикоид-индуцированной гипертензии [6,7].

МР – главный эффектор клеточного ответа на действие минералкортикоидов. В свободном от лигандов состоянии подавляющее количество МР локализовано в цитозоле. После связывания с лигандом они транслоцируются в ядро, где в результате взаимодействия с ядерным хроматином индуцируются специфические мРНК. Последующая трансляция на рибосомах обеспечивает синтез соответствующих протеинов.

В результате взаимодействия МР с альдостероном происходят сложные конформационные изменения с образованием стероид-рецепторного комплекса (СРК), который после активации способен индуцировать специфический гормональный эффект. Активация включает перестройку структуры комплекса, после чего он приобретает способность транслоцироваться в ядро. В результате активации происходит диссоциация СРК, необходимая для придания рецепторной молекуле более высокого сродства к ядру [8].

Сравнительно недавно изучен ряд молекулярных

механизмов, обеспечивающих этот процесс. Установлено, что в неактивном, свободном от лигандов состоянии стероидные рецепторы формируют в цитозоле большие протеиновые гетерокомплексы. В их состав, помимо рецепторов, входит ряд веществ, так называемых шаперонов, к ним относят некоторые heat shock протеины (hsp), иммунофиллины и др. белки. Heat shock протеины в зависимости от молекулярной массы (kDa) обозначают как hsp 90, hsp 70, hsp 40. Наиболее важную роль в процессе связывания рецепторов с гормонами играют hsp 90 и hsp 70, обеспечивая высокий аффинитет рецепторов к глюкокортикоидам, минералкортикоидам и половым гормонам [9-15]. Введение вместо hsp 90 мутантных штаммов hsp 82 приводило к значительно меньшему связыванию стероидов [11]. Более того, hsp 90 и hsp 70 осуществляют конформационные изменения СРК, облегчающие их трафик по направлению к ядру [16]. После связывания с лигандами и индукции соответствующих конформационных изменений heat shock протеины отсоединяются от СРК, облегчая таким образом транслокацию комплекса в ядро или способствуя образованию димеров с ДНК-связывающими партнерами в ядре клетки с последующей активацией соответствующих генов [17,18].

Альдостерон как первый физиологический минералокортикоид был открыт свыше 50 лет назад [19]. Транспорт натрия и водно-солевой баланс регулируется рядом механизмов, тем не менее именно альдостерону принадлежит критическая роль в управлении данными процессами. Альдостерон проявляет эти эффекты в дистальном отделе нефрона и толстом кишечнике, которые являются конечными точками реабсорбции натрия [6, 7]. Однако, помимо почек и толстого кишечника, экспрессия МР выявлена в эпителиальных клетках легких, мочевого пузыря, слюнных и потовых желез. Более того, исследованиями последнего десятилетия идентифицированы МР и в неэпителиальных тканях миокарда, сосудов, гиппокампа, мозжечка, гипофиза и гипоталамуса [20-23].

К классическим эффектам стимуляции МР относится, в первую очередь, влияние на водно-электролитный баланс – стимуляция реабсорбции натрия и воды и экскреции калия. Эти эффекты опосредуются через ядерные МР. При связывании альдостерона с этим типом МР происходит активация транскрипции ДНК и увеличение экспрессии натриевых, калиевых каналов, Na^+/K^+ -АТФазы [24]. Активация экспрессии этих генов достигается через увеличение синтеза под влиянием активированных МР ранних регуляторных (так называемых сигнальных) протеинов, к которым, в частности, от-

носят плазменную глюкокортикоид-индуцируемую киназу (Sgk) и протеин Кирстена-Раса (K-Ras) [25].

Два главных фактора – Na^+/K^+ -АТФаза базолатеральной мембраны и амилорид-чувствительные эпителиальные натриевые каналы (ENaC) апикальной мембраны координируют действия в трансцеллюлярном транспорте натрия [26, 27].

Хотя МР первично активируются как факторы транскрипции, исследования М. Wehling и соавт. показали, что они могут также активироваться негеномной (немолекулярной) активацией, вторичным путем [28]. Т. е. получены доказательства того, что активация альдостерона может включать рецепторы, отличные от ядерных МР. Этот эффект связывают с существованием мембранных (неядерных) рецепторов. Воздействие альдостерона на этот тип рецепторов осуществляется через стимуляцию фосфоинозитольного гидролиза, что приводит к активации «быстрых» кальциевых каналов в качестве вторичного посредника и экспрессии протеин-киназы С [29]. Связывание этих мембранных МР опосредует действие альдостерона на кардиомиоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, фибробласты, моноциты. С их стимуляцией связан ряд эффектов альдостерона, важных для формирования сердечно-сосудистых заболеваний и процессов ремоделирования структуры органов.

Критическая роль в мембранных эффектах гормона принадлежит его активирующему влиянию на Na^+/H^+ обмен на апикальной мембране. На культуре почечных клеток собак при применении физиологических концентраций альдостерона наблюдался очень быстрый (в пределах 5-10 мин) рост концентрации цитозольного натрия, однако еще раньше (примерно на 2-4 мин) в условиях отсутствия внеклеточного натрия альдостерон индуцировал развитие цинк-чувствительной цитозольной ацидификации, обусловленной усилением протонной проводимости. Это индуцировало активацию Na^+/H^+ обмена с обеспечением секреции водорода и реабсорбцией натрия. Одновременная активация альдостероном ацидификации и Na^+/H^+ обмена обеспечивает быстрый вход Na^+ без значительного изменения цитозольного pH и, вероятно, является одним из механизмов регуляции объема клетки [30, 31].

Стимуляция Na^+/H^+ обмена подавлялась селективным блокатором этилизопропиламилоридом, специфическим ингибитором протеинкиназы С кальфостинном и коклюшным токсином, а активация протеинкиназы С форболовыми эфирами, наоборот, воспроизводила эффект альдостерона. Следовательно, негеномное усиление транспорта

ионов натрия обусловлено независимой от МР протеин-зависимой стимуляцией протеинкиназы С, способствующей активации протонной проводимости цитоплазматической мембраны и Na^+/H^+ обмена [8]. Возможно, действие альдостерона реализуется через активацию чувствительных к коклюшному токсину протеинов [32].

Второй механизм стимуляции альдостероном секреции протонов заключается в активации Na^+/K^+ -АТФазы вставочных клеток собирательных трубок [33]. Вход натрия в клетку – энергезависимый процесс, который опосредован Na^+/K^+ -АТФазой базолатеральной мембраны [4, 34, 35]. На культуре клеток показано 4-кратное увеличение уровня α -субъединицы ENaC, 50-70% повышение максимальной эффективности Na^+ , K^+ насоса и 30% увеличение базального уровня α_1 -субъединицы Na^+/K^+ -АТФазы при воздействии кортикостероидных гормонов [36]. Альдостерон через взаимодействие с МР на транскрипционном уровне стимулирует экспрессию мРНК Na^+/K^+ -АТФазы, что ведет к увеличению Na^+/K^+ насосов на базолатеральной мембране. На культуре клеток почки крысы альдостерон увеличивал экспрессию мРНК α_1 , β_1 и γ – субъединиц Na^+/K^+ -АТФазы, причем этот эффект отсутствовал в условиях инкубации с антагонистом МР RU 26752, что подтверждено исследованиями *in vivo*, когда 4-дневное введение RU 26752 снижало уровень этих субъединиц фермента [8, 11].

Хотя экспрессия всех трех субъединиц ENaC регулируется кортикостероидами тканеспецифическим образом, это не главный механизм управления альдостероном деятельностью амилорид-чувствительных эпителиальных натриевых каналов [37]. Повышение числа ENaC плазматических мембран или повышение возможности их раскрытия – первичный механизм альдостерон-зависимой регуляции.

«Текучесть» ENaC опосредована протеин-лигазой Need 4-2 [34, 35]. При синдроме Лидлла (псевдоальдостеронизм) или мутациях β - или γ -субъединиц ENaC нарушается их взаимодействие с Need 4-2 [6].

Альдостерон не регулирует ген Need 4-2, скорее активация Need 4-2 модулирована фосфорилированием Sgk 1 [34, 39]. Однако в экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано, что альдостерон вызывает 5-кратное увеличение экспрессии мРНК Sgk в почке и ободочной кишке крысы. Причастность альдостерона к усилению экспрессии мРНК Sgk доказана ослаблением или полной блокадой этого эффекта при применении блокаторов МР [39, 40]. В свою очередь Sgk 1 может регулировать генную экспрессию субъединиц ENaC [41].

Таким образом, увеличение транспортируемо-

го через базолатеральную мембрану натрия происходит как за счет повышения эффективности работы насосов, так и за счет увеличения их количества. По мнению S. Muto и соавт., именно первичное усиление работы Na^+ , K^+ насоса на базолатеральной мембране обуславливает активацию апикальной катионной проводимости [42]. Очевидно, что транскрипционная активация генов α_1 , β_1 и γ – субъединиц Na^+/K^+ -АТФазы в клетках почек через вовлечение МР – один из главных эффектов альдостерона [43, 44].

Эпителиальный ответ на воздействие альдостерона чувствителен к ингибции фосфатидилинозитол 3-киназой (PI 3-kinase), это подтверждает необходимость фосфорилирования Sgk 1 для активации Need 4-2 [45]. Активация Sgk 1 через PI 3-киназный путь может служить звеном активированного альдостероном транспорта натрия другими модуляторами, например, инсулином [34]. Возможно, что альдостерон усиливает активность PI 3-киназы через усиление экспрессии мономерного G протеина K-Ras [46, 47].

Исследованиями последних лет было идентифицировано несколько других генов, регулируемых альдостероном в транспортном эпителии. В частности, установлено, что в дистальном отделе кишечника кортикостероид-гормон-индуцированный фактор (corticosteroid hormone-induced factor, CHIF) быстрее индуцирован через первичный транскрипционный механизм [4]. CHIF – член FXYD семейства малых трансмембранных протеинов, модулирующих активацию насосов и каналов, он усиливает аффинитет Na^+/K^+ -АТФазы для Na^+ [48], что объясняет по крайней мере частичное усиление активности Na^+/K^+ -АТФазы, наблюдаемой при действии альдостерона, предшествующее повышению синтеза любых субъединиц Na^+/K^+ -АТФазы [4].

Кроме регуляции реабсорбции ионов Na, альдостерон также влияет на секрецию ионов K. Сравнительно недавно были идентифицированы апикальные низкопроводящие калиевые каналы (ROMK), являющиеся основным путем транспорта K^+ через апикальную мембрану [49, 50]. Согласно наблюдениям M.Lu и соавт., активность ROMK-каналов регулируется уровнем внутриклеточного pH (pHi). Авторы отмечают, что внутриклеточная ацидификация способствует закрытию каналов, сдвиг же pHi в щелочную сторону активирует их [51]. Установлено, что pH-чувствительность обусловлена четырьмя гистидиновыми остатками, которые локализованы в С-терминали ROMK-каналов, причем мутация каждого из них вызывает снижение pH-чувствительности в пределах 20–50% [52]. Возможно, что альдостерон, обуславливая увеличение протонной проводимос-

ти с активацией Na^+/H^+ обменника и стимуляцией секреции протонов, одновременно обеспечивает активацию калиевых каналов, т. е. оказывает воздействие на апикальную секрецию K^+ посредством внутриклеточной регуляции ROMK-каналов [8].

Альдостерон также регулирует и базолатеральный вход K^+ в клетку через стимуляцию апикальной реабсорбции Na^+ , поскольку идентифицированы ROMK-каналы апикальной мембраны, активация которых в значительной степени определяется апикальным транспортом Na^+ [51].

Следует отметить, что ROMK-каналы являются Ca^{2+} -регулируемыми. I.D.Kong и соавт. на миоцитах ободочной кишки мыши показали, что блокаторы Ca^{2+} -кальмодулин-зависимой протеинкиназы II и кальмодулина уменьшали количество харибдотоксин-нечувствительных транзиторных потоков калия, в то время как фосфорилирование этой же киназы увеличивало вероятность открытия калиевых каналов [53].

Таким образом, МР имеют сложную структуру, представлены в ядерной и мембранной формах. Активация альдостероном мембранных МР опосредует формирование и прогрессирование кардиоваскулярных осложнений. С практической точки зрения важным представляется терапевтический потенциал фармакологической блокады мембранных МР, позволяющий снизить смертность от кардиоваскулярных осложнений и улучшить качество жизни пациентов с ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M et al. Overview: The nuclear receptor superfamily: The second decade. *Cell* 1995; 83: 835-839
2. Fagart J, Huyet J, Pinon GM et al. Crystal structure of a mutant mineralocorticoid receptor responsible for hypertension. *Nat Struct Mol Biol* 2005; 12: 554-555
3. Bonvalet J-P. Regulation of sodium transport by steroid hormones. *Kidney Int* 1998; 53: S49-56
4. Rogerson FM, Fuller PJ. Mineralocorticoid action. *Steroids* 2000; 65: 61-73
5. Odermatt A, Arnold P, Frey FJ. The intracellular localization of the mineralocorticoid receptor is regulated by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *J Biol Chem* 2001; 276: 28484-28492
6. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104: 545-556
7. Kuhnle U, Lewicka S, Fuller PJ. Endocrine disorders of sodium regulation. *Hormone Res* 2004; 61: 68-83
8. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. Современные представления о механизмах почечного действия альдостерона. *Нефрология* 2001; 5 (4) 9-16
9. Arbeitman MN, Hogness DS. Molecular chaperones activate the Drosophila ecdysone receptor, an RXR heterodimer. *Cell* 2000; 101 (1): 67-77
10. Cernila B, Cresnar B, Breskvar K. Isolation, partial length sequence and expression of steroid inducible hps 70 gene from *Rhizopus nigricans*. *Pflugers Arch* 2000; Bd 439 (3): R 97-99
11. Fliss AE, Benzeno S, Rao J, Caplan AJ. Control of estrogen receptor ligand binding by Hsp 90. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000; 72 (5): 223-230

12. Freeman BC, Felts SJ, Toft DO, Yamamoto KR. The p 23 molecular chaperones act at a late step in intracellular receptor action to differentially affect ligand efficacies. *Genes Dev* 2000; 14 (4): 422-434
13. Morishima Y, Kanelakis KC, Silverstein AM. The Hsp organizer protein hop enhances the rate of but is not essential for glucocorticoid receptor folding by the multiprotein Hsp 90-based chaperone system. *J Biol Chem* 2000; 275 (10): 6894-6900
14. Smith DF. Chaperones in progesterone receptor complexes. *Semin Cell Dev Biol* 2000; 11 (1): 45-52
15. Tumlin JA, Lea JP, Swanson CE et al. Aldosterone and dexamethasone calcineurin activity through a transcription-independent mechanism involving steroid receptor-associated heat shock proteins. *J Clin Invest* 1997; 99 (6): 1217-1223
16. Defranco DB. Role of molecular chaperones in subnuclear trafficking of glucocorticoid receptor. *Kidney Int* 2000; 57 (4): 1241-1249
17. Heid SE, Pollenz RS, Swanson HI. Role of heat shock protein 90 dissociation in mediating agonist-induced activation of the aryl hydrocarbon receptor. *Moll Pharmacol* 2000; 57 (1): 89-92
18. Prima V, Depoix C, Masselot B et al. Alteration of the glucocorticoid receptor subnuclear localization by non steroidal compounds. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000; 72 (1-2): 1-12
19. Simpson SA, Tait JF, Wettstein A et al. Isolierung eines neuen kristallisierten Hormons aus Neben nieren mit besonders hoher Wirksamkeit auf den Mineral-stoffwechsel. *Experientia* 1953; 9: 333-335
20. Agarwal MK, Mirshahi F, Mirshahi M, Rostene W. Immunochemical detection of the mineralocorticoid receptor in rat brain. *Neuroendocrinology* 1993; 58 (5): 575-580
21. Le Menuet D, Zennaro MC, Viengchareun S, Lombus M. Transgenic mouse models to study human mineralocorticoid receptor function in vivo. *Kidney Int* 2000; 57 (4): 1299-1306
22. Rey M, Carlier E, Talmi L, Soumireu-Mourat B. In vitro function functional differentiation of hippocampal corticosterone receptors by mineralo- and glucocorticosteroids. *C R Acad Sci III* 1991; 312 (6): 247-253
23. Smythe JW, Murphy D, Timothy C, Costall B. Hippocampal mineralocorticoid, but not glucocorticosteroid, receptors modulate anxiety-like behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56 (3): 507-513
24. Karin M. New twists in gene regulation by glucocorticoid receptor: is DNA binding dispensable? *Cell* 1998; 93: 487-90
25. Verrey F, Pearce D, Pfeiffer R et al. Pleiotropic action of aldosterone on epithelia mediated by transcription and posttranscription mechanisms. *Kidney Int* 2000; 57 (4): 1277-1282
26. Garty H, Palmer LG. Epithelial sodium channels: Function, structure and regulation. *Physiol Rev* 1997; 77: 359-396
27. Verrey F. Transcriptional control for sodium transport in tight epithelia by adrenal steroids. *J Membr Biol* 1995; 144: 93-110
28. Wehling M, Kasmayr J, Theisen K. Rapid effects of mineralocorticoids on sodium-proton exchanger: genomic or nongenomic pathway? *Am J Physiol* 1991; 260: E719-E726
29. Falkenstein E, Christ M, Feuring M, Wehling M. Specific nongenomic action of aldosterone. *Kidney Int* 2000; 57 (4): 1390-1394
30. Gekle M, Silbernagl S, Oberleithner H. The mineralocorticoid activates a proton conductance in cultured kidney cells. *Am J Physiol* 1997; 273 (5) Pt 1: C 1673-1678
31. Gekle M, Silbernagl S, Winsch S. Non-genomic action of the mineralocorticoid aldosterone on cytosolic sodium in cultured kidney cells. *J Physiol (Lond.)* 1998; 511 Pt 1: 255-263
32. Sariban Sohrobi S, Svoboda M, Mies F. Guanine nucleotide binding protein cultured renal epithelia: studies with pertussis toxin and aldosterone. *Am J Physiol* 1999; 276 (1) Pt 2: F 10-17
33. Oberleithner H, Steigner W, Silbernagl S et al. Madin-Darby canine kidney cells. III. Aldosterone stimulates an apical H⁺/K⁺ pump. *Pflugers Arch* 1990; Bd. 416 (5): S 540-547
34. McCormick JA, Bhalla V, Pao AC, Pearce D. SGK1: a rapid aldosterone-induced regulator of renal sodium reabsorption. *Physiology* 2004; 20: 134-139
35. Vallon V, Wulff P, Huang DY et al. Role of sgk 1 in salt and potassium homeostasis. *Am J Physiol* 2005; 288: R4-10
36. Husted RF, Sigmund RD, Stokes JB. Mechanisms of inactivation of the action of aldosterone on collecting duct by TGF-beta. *Am J Physiol. Renal Physiol* 2000; 278 (3) Pt 1: F 425-433
37. Mullier OG, Parnova RG, Centeno G et al. Mineralocorticoid effects in the kidney: correlation between α ENaC, GILZ and Sgk-1 mRNA expression and urinary excretion of Na⁺ and K⁺. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1107-1115
38. Naray Fejes Toth A, Canessa C, Cleaveland ES et al. SGK is an aldosterone-induced kinase in the collecting duct. Effects on epithelia Na⁺ channels. *J Biol Chem* 1999; 274 (24): 16973-16978
39. Diakov A, Korbmacher C. A novel pathway of epithelial sodium channel activation involves a serum- and glucocorticoid-inducible kinase consensus motif in the C terminus of the channel's α -subunit. *J Biol Chem* 2004; 279: 38134-38142
40. Pearce D, Verrey F, Chen SY et al. Role of SGK in mineralocorticoid-regulated sodium transport. *Kidney Int* 2000; 57 (4): 1283-1289
41. Boyd C, Naray-Fejes-Toth A. Gene regulation of ENaC subunits by serum and glucocorticoid inducible kinase-1 (SGK1). *Am J Physiol* 2005; 288: F505-512
42. Muto S, Asano Y, Seldin D, Giebisch G. Basolateral Na⁺ pump modulates apical Na⁺ and K⁺ conductances in rabbit cortical collecting ducts. *Am J Physiol* 1999; 276 (1) Pt 2: F 143-158
43. Kolla V, Litwack G. Transcriptional regulation of the human Na/K ATPase via the human mineralocorticoid receptor. *Mol Cell Biol* 2000; 204 (1-2): 35-40
44. Olivera WG, Ciccolella DE, Barguin N et al. Aldosterone regulates Na/K ATPase and increases lung edema clearance in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (2) Pt 1: 567-573
45. Flores SY, Loffing-Cueni D, Kamynina E et al. Aldosterone-induced serum and glucocorticoid-induced kinase 1 expression is accompanied by Nedd4-2 phosphorylation and increased Na⁺ transport in cortical collecting duct cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2279-2287
46. Stockand JD. New ideas about aldosterone signaling in epithelia. *Am J Physiol* 2002; 282: F559-576
47. Rogerson FM, Brennan FE, Fuller PJ. Mineralocorticoid receptor binding, structure and function. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217: 203-212
48. Beguin P, Crambert G, Guennoun S et al. CHIF, a member of the FXD protein family, is a regulator of Na,K-ATPase distinct from the gamma-subunit. *EMBO J* 2001; 20: 3993-4002
49. Benchimol C, Zamilowitz B, Satlin LM. Developmental expression of ROMK mRNA in rabbit cortical collecting ducts. *Pediatr Res* 2000; 47 (1) 46-52
50. Zolotnitskaya A, Satlin LM. Developmental expression of ROMK in rat kidney. *Am J Physiol* 1999; 276(6): Pt 2, F815-836
51. Lu M, Giebisch G, Wang W. Nitric oxide links the apical Na⁺ transport to the basolateral K⁺ conductance in the rat cortical collecting ducts. *J Gen Physiol* 1997; 110 (6) 717-726
52. Chanchevalap S, Yang Z, Cui N et al. Involvement of histidine residues in proton sensing of ROMK 1 channel. *J Biol Chem* 2000; 275 (11): 7811-7817
53. Fuller P, Young M. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* 2005; 46: 1227-1246

Поступила в редакцию 16.03.2006 г.

© И.Ю.Панина, 2006
УДК 616.61-036.12:616-072

И.Ю. Панина

ВАЗОМОТОРНАЯ ФОРМА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

I.Yu. Panina

VASOMOTOR FORM OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить особенности эндотелиальной дисфункции у больных хронической болезнью почек (ХБП) на доклинической стадии развития атеросклероза в зависимости от типа гиперлиппротеидемии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 180 больных ХБП без клинических признаков атеросклероза. Определяли показатели липидограммы и перекисного окисления липидов, комплекс интима-медиа, реактивность сосудов микроциркуляторного русла. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Снижение скорости клубочковой фильтрации сопровождается нарушением сначала эндотелий-независимой, а затем эндотелий-зависимой вазодилатации. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** ХБП является независимым фактором, способствующим нарушению функции сосудов.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to study the features of the endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease (CKD) at the preclinical stage of atherosclerosis depending on the type of hyperlipoproteidemia. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation included 180 patients with CKD having no clinical signs of atherosclerosis. Parameters of lipidogram, lipid peroxidation, intima-media thickness, reactivity of microvasculature were determined. **RESULTS.** Lowering glomerular filtration rate was accompanied by disturbances of endothelium-independent and then endothelium-dependent vasodilatations. **CONCLUSION.** CKD is an independent factor contributing to impairment of vessel functions.

Key words: chronic kidney disease, endothelial dysfunction, atherosclerosis.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний при патологии почек хорошо известна [1, 2]. Однако до последнего времени внимание нефрологов привлекало главным образом состояние миокарда. Вместе с тем накапливаются факты, свидетельствующие о том, что ремоделирование сосудов не только влияет на характер течения атеросклероза, но и является независимым предиктором развития хронической болезни почек [3, 4].

В частности, было показано, что эндотелий сосудов играет важную роль в регуляции местных процессов гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и, наконец, сосудистого тонуса. Сформировалось представление о дисфункции эндотелия, под которой в настоящее время понимают дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов. Среди них различают факторы релаксации (оксид азота, эндотелиальный гиперполяризующий фактор, простагландин), а также констрикторные (эндотелины и простагоиды) [5].

Состояние эндотелия в основном изучали на примере больных атеросклерозом, среди которых встречается главным образом вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции (ЭД). При этом использовали инвазивные и неинвазивные методики с введением фармакологических препаратов, способствующих вазодилатации посредством оксида азота – ацетилхолина и нитроглицерина. Ацетилхолин воздействует на M1 и M2-холинорецепторы на поверхности эндотелиоцита, что приводит к выработке оксида азота и дилатации сосуда. Нитроглицерин проникает в гладкомышечную клетку и сам является донатором оксида азота. Таким образом, реакция на введение ацетилхолина позволяет судить об эндотелий-зависимой, а нитроглицерина – об эндотелий-независимой вазодилатации.

Особенности ЭД у пациентов с ХБП изучены недостаточно [6, 7]. В основном это касается больных без клинических признаков атеросклероза. Практически неизвестно, как влияют различные классы липопротеидов на функцию эндотелия. Настоящая работа предпринята для изучения особен-

Распределение больных ХБП по полу, возрасту и основной патологии почек

Диагноз	Всего	М	Ж	Возраст, лет (X±m)
Всего	180	83	97	46,0±1,0
Хронический гломерулонефрит (ХГН)	109	53	56	45,2±2,0
Сахарный диабет (СД)	18	8	10	43,2±5,4
Хронический пиелонефрит (ХП)	22	10	12	56,5±2,5
Поликистоз почек (ПК)	13	5	8	45,9±3,2
Прочие (ПР)	18	7	11	46,2±3,1

ностей ЭД у больных ХБП на доклинической стадии развития атеросклероза в зависимости от типа гиперлипидемии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 180 больных с ХБП без клинических проявлений атеросклероза. Распределение пациентов по полу, возрасту и основной патологии почек представлено в табл. 1. Как видно, преобладали больные хроническим гломерулонефритом (60,6%). Число женщин в целом по группе оказалось несколько больше, чем мужчин, однако различия были недостоверны ($p=0,139$). Наименьший возраст отмечался у пациентов с сахарным диабетом, наибольший – у больных хроническим пиелонефритом. В группу прочих хронических заболеваний вошли больные амилоидозом, васкулитами, гипертонической болезнью.

У всех пациентов проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Определяли также параметры стандартной липидограммы, а также показатели перекисного окисления липидов (уровень диеновых конъюгатов, общих SH-группы). Тип гиперлипидемии (ГЛП) определяли по D.S. Fredrickson, 1971 [8]. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD [9].

Определяли также величину комплекса интима-медиа (КИМ) по методике Pignoli P. et al., 1986. Признаком атеросклеротической бляшки считали величину КИМ > 0,8 мм [10].

Реактивность сосудов кожи оценивали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели обследованных больных (X±m)

Показатель	Величина
Креатинин, мкмоль/л	197±13
Мочевина, ммоль/л	11,3±0,6
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	41,3±2,4
Гемоглобин, г/л	110±3
Общий белок, г/л	63±2
Протеинурия, г/сут	1,9±0,3
Систолическое АД, мм рт. ст.	135±3
Диастолическое АД, мм рт. ст.	79±2

Таблица 1 («Минимакс–доплер–К», датчик с частотой излучения 25 МГц, лоцирующий ткани на глубину 5 мм) в функциональных пробах с ионофорезом ацетилхолина (Ах) (эндотелий-зависимая вазодилатация) и нитроглицерина (Нг) (эндотелий-независимая вазодилатация) [11].

Математический анализ полученных данных проводили с применением общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05. Для выявления междугрупповых различий использовали однофакторный дисперсионный анализ. Для выявления взаимосвязей между изучаемыми показателями вычисляли коэффициент линейной корреляции r Пирсона.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 2 приведены основные клинико-лабораторные показатели обследованных больных. В целом группа характеризовалась начальным увеличением уровня азотистых показателей, тенденцией к снижению концентрации гемоглобина, умеренной протеинурией при нормальной концентрации общего белка и рекомендуемыми цифрами артериального давления. Средняя скорость клубочковой фильтрации в целом по группе составила 41,3±2,4 мл/мин. Ее зависимость от основной патологии почек представлена на рис. 1, достоверных различий между группами не выявлено.

У всех пациентов имелись нарушения липидного обмена, а также признаки активации перекисного окисления липидов, хотя их выраженность была небольшой (табл. 3).

Таблица 3

Показатели липидограммы и перекисного окисления липидов (X±m)

Показатель	Концентрация в сыворотке крови
Общий холестерин, моль/л	6,71±0,17
Липопротеиды высокой плотности, моль/л	1,23±0,03
Липопротеиды низкой плотности, моль/л	4,30±0,12
Липопротеиды очень низкой плотности, моль/л	0,85±0,03
Триглицериды, моль/л	2,20±0,14
Коэффициент атерогенности	4,90±0,24
Диеновые конъюгаты, дельтаЕ/мл	2,48±0,11
Общие SH-группы, мкмоль/мл	0,598±0,007

Таблица 4

**Распределение больных по типу
гиперлипопротеидемии**

Тип гиперлипопротеидемии	Количество больных
IIa тип	88 (48,8%)
IIb тип	66 (36,6%)
IV тип	26 (14,6%)

Распределение больных по типу ГЛП приведено в табл. 4. Как видно, чаще всего встречался IIa тип гиперлипопротеидемии, реже всего – IV тип ($p=0,0001$).

На рис. 2 представлено распределение больных по возрасту в зависимости от типа ГЛП. Достоверных различий не выявлено.

На рис. 3 представлено распределение больных по скорости клубочковой фильтрации в зависимости от типа ГЛП. Наиболее низкие значения скорости клубочковой фильтрации отмечались у пациентов с IV типом ГЛП.

В среднем по группе величина КИМ общей сонной артерии не превышала нормальных значений $0,79 \pm 0,02$ мм. Лишь при IV типе ГЛП наблюдалась тенденция к ее росту (рис. 4).

Максимальный прирост объемной скорости кровотока в сосудах кожи по сравнению с фоном в

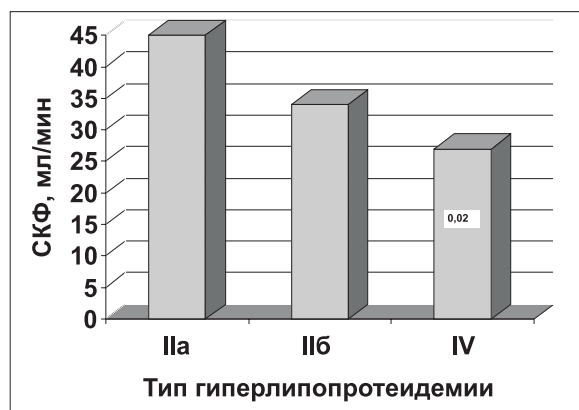


Рис. 3. Распределение больных по скорости клубочковой фильтрации в зависимости от типа гиперлипопротеидемии.

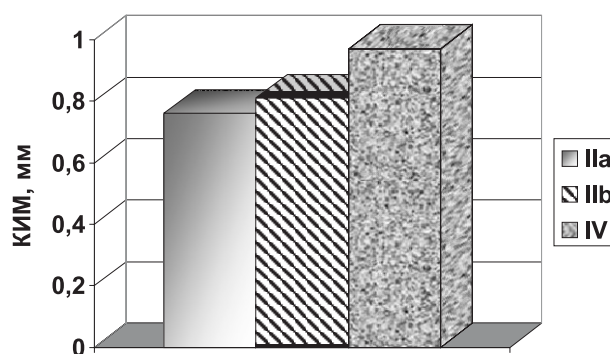


Рис. 4. Величина КИМ в зависимости от типа гиперлипопротеидемии.

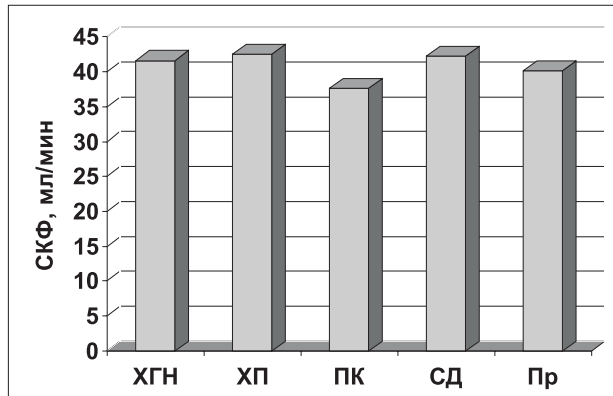


Рис. 1. Скорость клубочковой фильтрации в зависимости от основной патологии почек.

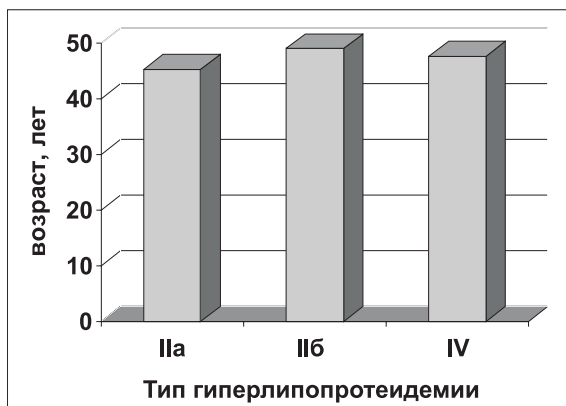


Рис. 2. Распределение больных по возрасту в зависимости от типа гиперлипопротеидемии.

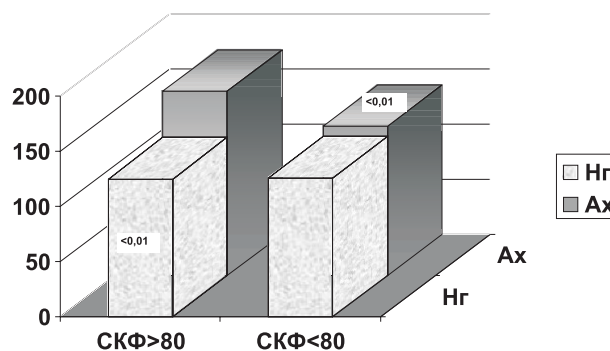


Рис. 5. Максимальный прирост объемной скорости кровотока в сосудах кожи в пробе с ацетилхолином и нитроглицерином в зависимости от степени снижения скорости клубочковой фильтрации.

пробе с Ах снижался уже при скорости клубочковой фильтрации менее 80 мл/мин: соответственно $167 \pm 13\%$ и $135 \pm 5\%$, $p < 0,01$ (рис. 5)

Максимальный прирост объемной скорости кровотока в сосудах кожи по сравнению с фоном в пробе с Нг был снижен исходно и существенно не менялся по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (рис 5).

Уровень диеновых конъюгатов $2,48 \pm 0,11$ дельтаЕ/мл был повышен, а общих SH-групп снижен у всех пациентов и в среднем составлял

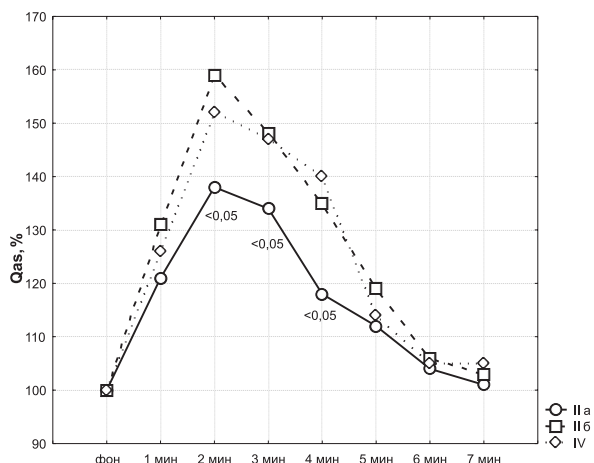


Рис. 6. Прирост объемной скорости кровотока в сосудах кожи в пробе с ацетилхолином в зависимости от типа гиперлиппротеидемии.

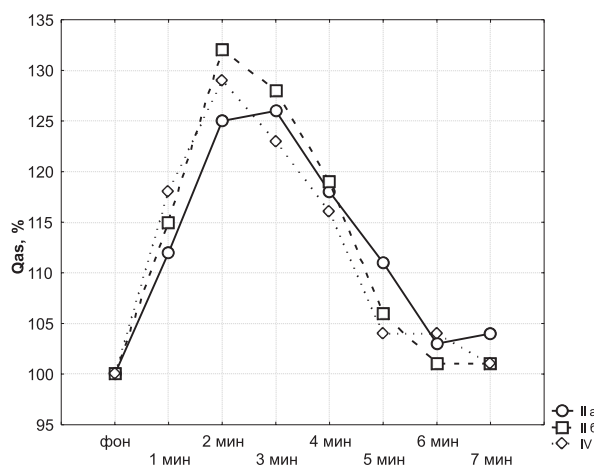


Рис. 7. Прирост объемной скорости кровотока в сосудах кожи в пробе с нитроглицерином в зависимости от типа гиперлиппротеидемии.

$0,598 \pm 0,007$ мкмоль/мл. Эти показатели зависели от скорости клубочковой фильтрации. Концентрация диеновых конъюгатов коррелировала с максимальным приростом объемной скорости кровотока в сосудах кожи в пробе с Ах ($r = -0,26$ $p = 0,011$) и Нг ($r = -0,25$ $p = 0,020$).

На рисунках 6 и 7 показана степень прироста объемной скорости кровотока в сосудах кожи по сравнению с фоном в пробах с Ах и Нг в зависимости от типа ГЛП. В пробе с Ах кровоток по сравнению с нормой увеличивался у больных с IV и IIб типом ГЛП и снижался у пациентов со IIа типом. В пробе с Нг достоверных различий между пациентами с различными типами ГЛП не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее значимыми факторами риска развития атеросклероза являются артериальная гипертензия, ожирение, гиперлиппротеидемия, сахарный диабет. У обследованных нами больных артериальное давление было скорректировано на ре-

комендуемых цифрах, величина индекса массы тела была нормальной, число больных с компенсированным сахарным диабетом 2-го типа составляло 10% от всей группы. Следовательно, наиболее значимой оставалась гиперлиппротеидемия, выраженность которой, впрочем, была умеренной. Наибольшее количество пациентов имели IIа и IIб типы ГЛП, IV тип встречался существенно реже. Возраст, пол, характер заболевания не влияли на этот показатель, тогда как наиболее низкие значения скорости клубочковой фильтрации зарегистрированы у больных с IV типом ГЛП.

В целом по группе величина КИМ была нормальной, что подтверждает отсутствие органических изменений в сосудах.

Вместе с тем были выявлены существенные функциональные изменения. Так, эндотелий-независимая вазодилатация оказалась сниженной даже при нормальных значениях скорости клубочковой фильтрации. Вероятно, это связано с особенностями действия нитроглицерина. В частности, со снижением концентрации общих SH-групп в сыворотке крови.

Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации проявляется по-разному у больных в зависимости от типа ГЛП. У больных с IIб и IV типами максимальный прирост объемной скорости кровотока в сосудах кожи в ответ на ионофорез Ах увеличивался, а при IIа типе – снижался. Причины этого не вполне ясны. Возможно, это связано с напряжением сдвига.

Известно, что увеличение вязкости крови приводит к увеличению напряжения сдвига [12]. В то же время напряжение сдвига стимулирует эндотелий-зависимую вазодилатацию [13].

Среди липидов разных классов липопротеиды низкой плотности обладают размером 180–280 А, липопротеиды очень низкой плотности 30–800 А. Возможно, что накопление наиболее крупных по размеру частиц сопровождается увеличением вязкости крови, следовательно, увеличением напряжения сдвига и в течение какого-то времени компенсаторным усилением вазодилатации. Подобная реакция более вероятная в артериолах, так как напряжение сдвига тем больше, чем меньше диаметр сосуда [14]. Липопротеиды низкой плотности легко подвергаются окислению в условиях оксидативного стресса [15] и оказывают прямое повреждающее действие на эндотелий [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных ХБП даже при нормальной скорости клубочковой фильтрации может возникать нарушение

эндотелий-независимой вазодилатации. Подобный факт следует учитывать при назначении пациентам нитратов. Дальнейшее прогрессирование заболевания сопровождается нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации. При этом нами впервые показана возможность ее компенсаторного увеличения при IIb и IV типах гиперлипопротеидемии. При IIa типе у обследованных нами больных эндотелий-зависимая вазодилатация оказалась сниженной.

Таким образом, ХБП является независимым фактором, способствующим нарушению функции сосудов. Выявление признаков ЭД позволит индивидуализировать профилактику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с патологией почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Soc Nephrol* 1998; 9 [Suppl]: S16-23
2. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, и др. Факторы риска ИБС у больных, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология* 2003; 7, прил. 1: 1-7
3. London GM, Marchais SJ, Safar ME et al. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 19: 1713-1724
4. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9 (3): 7-12
5. Vanhoutte PM. Other endothelium-derived vasoactive factors. *Circulation* 1993; 87 [Suppl V]:9-17
6. Paisley KE, Beaman M, Tooke JE et al. Endothelial dysfunction and inflammation in asymptomatic proteinuria. *Kidney Int* 2003; 63 (2): 624-631
7. Watts GF, Herrmann S, Dogra GK et al. Vascular function of the peripheral circulation in patients with nephrosis. *Kidney Int* 2001. 60 (1): 182-187
8. Fredrickson DS. An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Ann Intern Med* 1971 75 (3): 471-472.
9. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (2) [Suppl 1]: 1-266
10. Pignoli P, Tremoli E, Poli A et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 6: 1399-1406
11. Петрищев НН, Меншутин МА, Власов ТД и др. Патент на полезную модель № 4720. Приоритет полезной модели от 12.04.2005.
12. Cho YI, Kensey KR. Effects of the non-Newtonian viscosity of blood on flows in a diseased arterial vessel. Part 1: Steady flows. *Biorheology* 1991; 28 (3-4): 241-62
13. Paniagua OA, Bryant MB, Panza JA. Role of endothelial nitric oxide in shear stress-induced vasodilation of human microvasculature: diminished activity in hypertensive and hypercholesterolemic patients. *Circulation* 2001; 103 (13):1752-1758
14. Krams R, Wentzel JJ, Oomen JA et al. Shear stress in atherosclerosis, and vascular remodelling. *Semin Interv Cardiol* 1998; 3 (1): 39-44
15. Kita T, Kume N, Yokode M et al. Oxidized-LDL and atherosclerosis: Role of LOX-1. *Ann NY Acad Sci* 2000; 902 (1): 95-102
16. Annuk M, Zilmer M, Fellstrom B. Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress in chronic renal failure: Impact on cardiovascular disease. *Kidney Int* 2003; 63 [Suppl. 84]: 50-54

Поступила в редакцию 22.03.2006 г.

© О.Е.Ильичева, 2006

УДК 616.12-005.3-07:612.824:616.61-008.64-036.12-085.38

О.Е. Ильичева

РОЛЬ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

О.Е. Ilyicheva

ROLE OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN DIAGNOSING HEART FAILURE IN PATIENTS ON PROGRAM HEMODIALYSIS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить возможность использования мозгового натрийуретического пептида (BNP) в диагностике хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных с хронической болезнью почек (ХБП), получающих лечение хроническим гемодиализом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено обследование 52 больных ХБП. Изучены клиническо-функциональные показатели ХСН и уровень BNP. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У 77% пациентов с клиническо-лабораторными признаками ХСН концентрация BNP оказалась достоверно выше в сравнении с больными без ХСН. С увеличением стадии ХСН уровень BNP нарастал. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные исследования доказывают, что уровень BNP 100 пг/мл и более может быть использован в качестве диагностического критерия ХСН у больных ХБП, находящихся на лечении хроническим гемодиализом.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, хронический гемодиализ, диагностика, мозговой натрийуретический пептид.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study possible usage of brain natriuretic peptide (BNP) in diagnostics of chronic heart failure (CHF) in patients with chronic kidney disease (CKD) treated by chronic hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS.** Under observation there were 52 patients with CKD. Clinical-functional indices of CHF and BNP level were studied. **RESULTS.** The concentration of BNP in 77% of patients with clinico-laboratory signs of CHF was found to be reliably higher than that in patients without CHF. The BNP level was the higher the higher the stage of CHF. **CONCLUSION.** The data obtained have shown that the level of BNP 100 pg/ml and more can be used as a diagnostic criterion of CHF in CKD patients treated by chronic hemodialysis.

Key words: chronic kidney disease, chronic heart failure, chronic hemodialysis, diagnostics, brain natriuretic peptide

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных причин смерти больных, получающих заместительную терапию, по данным Российского регистра хронической почечной недостаточности, является хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [1]. Однако диагностика ХСН у больных с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), находящихся на программном гемодиализе, затруднена из-за схожих проявлений этих состояний. Для диагностики ХСН у этой категории больных определен интерес представляет использование уровня мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptide, BNP), признанного универсальным и надежным маркером ХСН у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [2]. Исследований, посвященных изучению уровня концентрации BNP и их предшественников у больных ХБП, мы обнаружили немного, а полученные результаты противоречивы [3–5].

Целью исследования стало изучение показателя уровня BNP в качестве диагностического критерия ХСН у больных ХБП, находящихся на лечении программным гемодиализом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 52 больных с ХБП (22 женщины и 30 мужчин, средний возраст 45 ± 6 лет), находящихся на лечении хроническим гемодиализом в отделении гемодиализа Челябинской городской больницы № 8. Причинами ХБП были хронический гломерулонефрит у 29 пациентов, пиелонефрит – у 13, кистозная болезнь почек – у 10. В исследование включены больные с длительностью заместительной терапии более 3 месяцев (от 5 до 130 месяцев), средней прибавкой междиализного веса $2250,0 \pm 500,3$ г, систолическим артериальным давлением (САД) – $134,5 \pm 15,8$ мм рт.ст., диастолическим (ДАД) – $85,6 \pm 7,2$ мм рт.ст., средним

показателем гемоглобина – $108,1 \pm 8,4$ г/л. Гемодиализ проводили по 4 часа 3 раза в неделю на аппарате Fresenius с использованием бикарбонатного диализирующего раствора и полисульфоновых диализаторов F8HPS. Индекс дозы гемодиализа (Kt/V) составлял $1,3 \pm 0,3$. Из исследования исключены больные с ИБС, регургитацией на митральном клапане > I ст., фибрилляцией предсердий, системными васкулитами, сахарным диабетом.

Диагностика ХСН проводилась согласно рекомендациям ОССН (2003). Всем больным после процедуры гемодиализа проведена ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ на аппарате «HP Sonos 100 CF» (Германия) в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества [6]. 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 [7]. 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 [8]. Относительную толщину стенки левого желудочка (ОТС) рассчитывали по формуле: $\text{ОТС} = 2 \times \text{ЗСЛЖ} / \text{КДР}$. Геометрию левого желудочка считали неизменной при $\text{ОТС} < 0,45$ и нормальном ИММЛЖ, концентрическое ремоделирование диагностировали при $\text{ОТС} \geq 0,45$ и нормальном ИММЛЖ, концентрическую гипертрофию левого желудочка ставили при $\text{ОТС} \geq 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ, эксцентрическую гипертрофию при $\text{ОТС} < 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ [9]. Оценку систолической функции ЛЖ проводили, определяя фракцию выброса (ФВ). Систолическую дисфункцию диагностировали при $\text{ФВ} < 45\%$ [10]. 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), их отношение (Е/А), время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИВР мс).

Анализ концентрации BNP сыворотки крови проводился иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов фирмы «Peninsula Laboratories» (США). Кровь забиралась после процедуры гемодиализа, пробирка маркиро-

валась так, что лаборант, проводил анализ «слепым методом».

При статистической обработке проводился однофакторный корреляционный анализ (Spearman) и многофакторный регрессионный анализ. Использовали компьютерную программу Statistica for Windows 6.0. При оценке достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента. Показатели представлены $\bar{X} \pm \text{SD}$. Различия считали достоверными при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ у больных представлены в табл. 1.

Систолическая дисфункция миокарда со снижением фракции выброса (ФВ) меньше 45% была выявлена у 3 больных. Диастолическая дисфункция ЛЖ обнаружена у 41 больного: тип замедленной релаксации – у 18, псевдонормальный – у 19, рестриктивный – у 4 больных.

Уровень концентрации BNP сыворотки крови больных ХБП варьировал от 60 до 1200 пг/мл. Проведенный корреляционный анализ выявил прямую связь уровня BNP с ЗСЛЖ, КДР, КСР, ЛП и обратную с ФВ. Сильная корреляционная связь обнаружена с показателями трансмитрального потока (Е/А и ВИВР) (табл. 2).

Многофакторный регрессионный анализ показал независимое влияние на BNP фракции выброса ЛЖ и отношение скоростей раннего диастолического

Таблица 1
Эхокардиографические и доплер-эхокардиографические параметры левого желудочка у больных с ХБП

Параметр	$\bar{X} \pm \text{SD}$ (n=52)
МЖП, см	$1,23 \pm 0,14$
ЗСЛЖ, см	$1,21 \pm 0,18$
КДР, см	$4,93 \pm 0,62$
КСР, см	$3,10 \pm 0,46$
КСО, мл	$39,33 \pm 9,55$
КДО, мл	$117,32 \pm 21,43$
ЛП, см	$3,80 \pm 0,47$
ФВ %	$62,09 \pm 4,56$
ИММЛЖ, г/м ²	$162,90 \pm 33,04$
Е, см/с	$77,16 \pm 19,05$
А, см/с	$65,28 \pm 16,52$
Е/А	$1,22 \pm 0,40$
ВИВР, мс	$93,65 \pm 26,02$

Примечание: МЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ЗСЛЖ задняя стенка левого желудочка; КСР и КДР – конечный систолический и диастолический размер; КСО и КДО – конечный систолический и диастолический объем; ФВ – фракция выброса; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения; А – максимальная скорость раннего диастолического наполнения в систолу предсердий; ВИВР – время изоволюмического расслабления левого желудочка, DT – время замедления скорости раннего диастолического потока.

Таблица 2

Корреляционные зависимости уровня BNP и показателей ЭхоКГ

Показатель/ BNP	r	p
ЗСЛЖ, см	0,49	0,0002
КДР, см	0,43	0,0001
КСР, см	0,37	0,0050
ЛП, см	0,47	0,0050
КДО, мл	0,51	0,0001
ФВ, %	- 0,54	0,0000
ИММЛЖ, г/м ²	0,52	0,0001
Е/А	0,81	0,0000
ВИВР, мс	0,47	0,0003

наполнения и диастолического наполнения в систолу предсердий (Е/А), а также конечного диастолического объема – показателей выраженности диастолической и систолической дисфункции миокарда ЛЖ (табл. 3).

На основании данных клинко-инструментального исследования, показателей ЭхоКГ ХСН диагностирована у 40 больных: I стадия – у 19, II А стадия у 15, II Б стадия – у 6 больных. У 12 больных диагноз ХСН не был выявлен.

Проведенный анализ обнаружил, что концентрация BNP достоверно различается в зависимости от наличия ХСН и ее стадии (табл. 4).

Как видно из данных, приведенных в таблице 4, уровень BNP у больных без признаков ХСН был наименьшим и нарастал при появлении клинко-функциональных признаков ХСН и увеличении ее стадии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие у больных терминальной стадией ХБП, находящихся на лечении программным гемодиализом таких факторов, как артериальная ги-

Таблица 3

Влияние независимых факторов на уровень BNP по данным многофакторного регрессионного анализа

Зависимая переменная	Независимые переменные	R ²	β	p
BNP, пг/мл	КДО, мл ФВ, % Е/А	0,76	0,191 -0,213 0,673	0,02 0,01 0,0001

Таблица 4

Концентрация BNP у больных ХБП в зависимости от наличия и выраженности ХСН

Группы больных	N	BNP, пг/мл
Без признаков ХСН (0)	12	67,5±18,71
I стадия ХСН (1)	19	132,50±21,38
II А стадия ХСН (2)	15	403,33±149,72
II Б стадия ХСН (3)	6	849,34±220,60
P ₀₋₁ , P ₀₋₂ , P ₀₋₃ , P ₁₋₂ , P ₂₋₃ , P ₁₋₃		< 0,0005

пертензия, анемия, артериовенозная фистула, перегрузка объемом при неадекватной ультрафильтрации, в значительной степени затрудняет диагностику ХСН [11]. Для выявления ХСН в указанной ситуации перспективным представляется использование рекомендованного для диагностики ХСН определение концентрации BNP (ОССН, 2003). С другой стороны, как при почечной, так и при сердечной недостаточности происходит растяжение предсердий и повышение внутрисердечного давления вследствие увеличения пред- или постнагрузки на сердце, что сопровождается стимуляцией образования BNP [12]. Вошедшие в наше исследование больные получали адекватный гемодиализ (Kt/V=1,3 ± 0,3), имели стабильные цифры АД, небольшую междиализную прибавку веса. Все это позволяло нам с известной долей вероятности исключить влияние основного заболевания и самой процедуры гемодиализа на показатели BNP.

Проведенное исследование выявило наличие клинко-лабораторных признаков ХСН у 77 % пациентов ХБП, подтвержденное достоверно более высокой концентрацией BNP в сравнении с больными без ХСН (388,4±231,4 и 67,5±18,7 пг/мл; p<0,0005). При этом с увеличением стадии ХСН уровень BNP нарастал (132,5±21,3; 403,3±149,7; 849,3±220,6 соответственно, p < 0,0005). До настоящего времени отсутствуют разделяющие уровни BNP, характеризующие наличие или отсутствие ХСН и стадии ее выраженности, которые зависят от фирм-производителей наборов для определения уровня гормона и разных методик исследований. В нашей работе мы использовали тест-систему Peninsula Laboratories (США), применявшуюся в ряде исследований [13]. У всех больных ХБП с установленной ХСН показатели концентрации BNP превышали рекомендованный Peninsula Laboratories диагностический уровень (100 пг/мл). У больных ХБП без признаков ХСН наиболее вероятный разброс значений уровня BNP (M ± 2d) оказался в пределах 67,5±35,4 пг/мл и не достигал диагностического значения. Полученные нами данные согласуются с предложенным диагностическим значением уровня BNP 100 пг/мл и более у больных ХБП.

Доказательством связи уровня BNP и ХСН стала корреляционная зависимость концентрации BNP и основных показателей ЭхоКГ, отражающих состояние миокарда левого желудочка. Прежде всего это выявленная корреляция показателей систолической и диастолической дисфункции миокарда с уровнем BNP (r=- 0,54, r=0,81 соответственно, p<0,001 и 0,0001). Аналогичные данные были получены на большом количестве пациентов с другими причинами ХСН [14]. Закономерна

обнаруженная корреляция уровня BNP и размера ЛП ($r=0,47$, $p<0,005$), так как известно, что основным фактором, способствующим увеличению секреции BNP, является объеминдуцированное растяжение мышечных клеток предсердий [2]. Данные многофакторного регрессионного анализа, подтвердили независимое влияние на уровень BNP основных показателей систолической и диастолической дисфункции миокарда ЛЖ (ФВ, КДО, Е/А).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование дает основание считать, что показатель уровня BNP может быть использован в качестве диагностического критерия ХСН у больных ХБП, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. Концентрация BNP у больных ХБП без признаков ХСН была достоверно ниже, чем у больных с ХСН. Диагностическим уровнем ХСН у больных ХБП стала концентрация BNP 100 пг/мл и более. Увеличение стадии ХСН сопровождалось достоверным приростом концентрации BNP у пациентов ХБП, находящихся на лечении хроническим гемодиализом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бикбов БТ, Томилина НА. О состоянии заместительной терапии больных с хронической недостаточностью в Российской Федерации в 2000 г (Отчет по данным Российского регистра). *Нефрология и диализ* 2002; 4(3): 148-170
2. Clerico A, Iervasi G, Mariani G. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm Metab Res* 1999; 31 (9): 487-498
3. Oral I, Stejskal D, Loucky J et al. Impact of acute fluid restriction on levels of natriuretic peptides in patients on a chronic dialysis program. *Vnitr Lek* 2004; 50 (11): 812-817
4. Carr SJ, Bavanandan S, Fentum B. Prognostic potential of brain natriuretic peptide (BNP) in predialysis chronic kidney disease patients. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109 (1): 75-82
5. Safley DM, Awad A, Sullivan RA et al. Changes in B-type natriuretic peptide levels in hemodialysis and the effect of depressed left ventricular function. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12 (1): 117-124
6. Scbillier 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
7. 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
8. Abergel E, Tase M, Bohlader J. Which definition echocardiographic left ventricular hypertrophy? *Am J Cardiol* 1995; 75: 489-503
9. 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
10. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (утвержденные съездом кардиологов РФ в октябре 2003 г.). *Сердечная недостаточность* 2003; 6: 276-297
11. Сторожаков ГИ, Томилина НА, Шило ВЮ, Гендлин ГЕ. Сердечная недостаточность у больных с хронической почечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность* 2005; 5(3): 100-104
12. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 379-385
13. Cowie M, Struthers A, Wood D et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patient with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349-1353
14. Bay M, Kirk V, Parner J et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart* 2003; 89: 150-154

Поступила в редакцию 24.12.2005 г.

© А.Г.Кучер, Е.В.Григорян, Н.Д.Григорьева, А.Н.Васильев, 2006
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-08

А.Г. Кучер, Е.В. Григорян, Н.Д. Григорьева, А.Н. Васильев

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА НУТРИКОМП® АДН БРАУН РЕНАЛ В НУТРИЦИОННОЙ ПОДДЕРЖКЕ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ РЕГУЛЯРНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

A.G. Kucher, E.V. Grigoryan, N.D. Grigoreva, A.N. Vasilev

EXPERIENCE WITH USING NUTRICOMP® ADN BRAUN RENAL IN NUTRITION MAINTENANCE OF PATIENTS ON REGULAR HEMODIALYSIS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – обобщение собственного опыта использования препарата Нутрикомп® АДН Браун Ренал (B|Braun, Германия) в практике нутриционной поддержки пациентов, получающих лечение регулярным гемодиализом (ГД). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследована группа из 20 пациентов (12 мужчин и 8 женщин), получающих лечение регулярным ГД и имеющих проявления недостаточности питания (НП). Больным назначался ежедневный прием препарата в дозе 45 г/сутки. В динамике исследовались лабораторные и антропометрические показатели, характеризующие наличие и тяжесть НП. Сроки наблюдения составили от 6 до 12 мес. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** К концу наблюдения отчетливо увеличилась последиализная масса тела (с $62,8 \pm 13,3$ до $64,2 \pm 13,5$ кг; $p < 0,002$), индекс массы тела с $21,5 \pm 3,20$ до $22,0 \pm 3,36$ кг/м²; $p < 0,001$); окружность мышц плеча (с $21,02 \pm 4,06$ до $28,39 \pm 3,34$ см; $p < 0,001$), окружность плеча (с $22,92 \pm 3,41$ до $23,51 \pm 3,50$ см; $p < 0,001$), толщина кожно-жировой складки над трицепсом (с $13,17 \pm 7,42$ до $15,58 \pm 7,79$ мм; $p < 0,002$) и бицепсом (с $6,11 \pm 4,70$ до $6,87 \pm 4,94$ мм; $p < 0,02$), а также абсолютное содержание лимфоцитов в периферической крови (с $1,0 \pm 0,36$ до $1,63 \pm 0,54 \times 10^9$ /л; $p < 0,001$). Достоверно снизился додиализный уровень общего кальция в сыворотке крови (с $2,42 \pm 0,28$ до $2,25 \pm 0,15$ ммоль/л; $p < 0,02$). Достоверных изменений других исследованных лабораторных параметров: концентраций в сыворотке крови альбумина, неорганического фосфора, общего холестерина, содержания гемоглобина и эритроцитов в периферической крови зарегистрировано не было. В целом анализ выраженности недостаточности питания показал, что у 3 больных исчезли ее симптомы, у 16 пациентов уменьшилась степень ее выраженности, и только у 1 испытуемого отмечено нарастание тяжести НП. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Наш опыт использования Нутрикомп® АДН Браун Ренал у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих лечение регулярным ГД, может свидетельствовать о перспективности применения этого препарата в качестве дополнительного энтерального питания у таких пациентов.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, программный гемодиализ, нутриционная поддержка, Нутрикомп® АДН Браун Ренал.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to sum up the authors' personal experience with using Nutricomp® ADN Braun Renal (B|Braun, Germany) in practice of nutrition maintenance of patients on regular hemodialysis (HD). **PATIENTS AND METHODS.** Under examination there was a group of 20 patients (12 men and 8 women) treated by regular HD and having symptoms of protein-energetic insufficiency (PEI). The patients were given daily doses of the drug (45g a day). The laboratory and anthropometrical indices characterizing the presence and degree of PEI were studied in dynamics. The observations were carried out during 6-12 months. **RESULTS.** It was found that the postdialysis body mass grew clearly greater by the end of observations (from 62.8 ± 13.3 to 64.2 ± 13.5 kg; $p < 0.002$); body mass index from 21.5 ± 3.20 to 22.0 ± 3.36 kg/m²; $p < 0.001$); shoulder circumference (from 22.92 ± 3.41 to 23.51 ± 3.50 cm; $p < 0.001$); circumference of the shoulder muscles (from 21.02 ± 4.06 to 28.39 ± 3.34 cm; $p < 0.001$); thickness of the skin-fat fold over triangularis and biceps (from 6.11 ± 4.70 to 6.87 ± 4.94 mm; $p < 0.02$) as well as the absolute content of lymphocytes in peripheral blood (from 1.0 ± 0.36 to $1.63 \pm 0.54 \times 10^9$ /l; $p < 0.001$). The predialysis level of total calcium in blood serum (from 2.42 ± 0.28 to 2.25 ± 0.15 mmol/l; $p < 0.02$) became reliably lower. No reliable changes were found in other laboratory parameters under study such as concentration of albumin in blood serum, of inorganic phosphorus, total cholesterol, content of hemoglobin and erythrocytes in peripheral blood. On the whole, an analysis of the degree of malnutrition has shown that its symptoms disappeared in 3 patients, its degree became less in 16 patients and only in 1 patient the PEI became more severe. **CONCLUSION.** Our experience with using Nutricomp® ADN Braun Renal in patients with the terminal stage of renal failure treated by regular hemodialysis shows good perspectives of this drug as an additional enteral nutrition.

Key words: chronic kidney disease, program hemodialysis, nutritional maintenance Nutricomp® ADN Braun Renal.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема коррекции недостаточности питания у пациентов с V стадией хронической болезни почек (ХБП), получающих лечение регулярным гемо-

диализом (ГД), остается одной из самых актуальных в современной нефрологии. Данная категория пациентов имеет выраженные и разнообразные метаболические и трофологические нарушения, кото-

рые не ограничиваются только белково-энергетической недостаточностью, но и дисбалансом витаминов и микроэлементов.

Для таких больных характерно развитие недостаточности питания (НП), связанное со многими причинами. В частности, с изменениями метаболизма при уремическом синдроме (например, появление ацидоза), самой процедурой ГД (утечка нутриентов в диализат), снижение аппетита, нарушений всасывания питательных веществ в кишечнике и др. При этом наличие признаков НП ведет к повышению летальности у диализных больных. [1-6]. В любом случае пациенты на ГД должны получать достаточное количества белка и энергии, что нелегко обеспечить только за счет обычных продуктов питания [1, 7]. В этом случае приходится прибегать к назначению различных препаратов, которые могут способствовать поступлению необходимого количества питательных веществ. Среди таких препаратов значительную популярность завоевали смеси аминокислот и их кетоаналогов («Кетостерил»), пищевые добавки на основе изолятов соевых белков и некоторые другие [7-9].

Тем не менее список таких препаратов требует расширения, поскольку, варьируя их круг, можно подбирать пациенту индивидуальный режим нутриционной поддержки, заменяя, например, при плохой переносимости, один препарат другим. Поэтому целью настоящей работы является обобщение собственного опыта использования препарата Нутрикомп® АДН Браун Ренал (B|Braun, Германия) в практике нутриционной поддержки пациентов, получающих лечение регулярным ГД. Нутрикомп Ренал один из немногих препаратов который содержит белок высокой биологической ценности казеинат кальция, аминокислотный состав которого дополнен гистидином, таурином и L-карнитином. Специальный состав микроэлементов адаптирован для нужд больных с ХПН: низкое содержание натрия, калия, фосфора, магния и хлора и высокое содержание фолиевой кислоты, витамина В6 и низкое содержание витаминов А и Д.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилась группа из 20 пациентов (12 мужчин и 8 женщин). Средний возраст мужчин составил 42,4 года, женщин – 46 лет. Продолжительность лечения ГД на момент начала исследования варьировала от 1 до 245 мес, в среднем – 100,1 мес. Основным заболеванием, приведшим к терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН), у 15 больных являлся хронический гломерулонефрит, у 3 – хронический

пиелонефрит, у 1 – диабетический гломерулосклероз и у 1 – амилоидоз.

Критерии отбора пациентов включали: наличие нарушений нутриционного статуса, определяемых по следующим параметрам оценки НП: 1) индекс массы тела; 2) отношение фактической массы тела к рекомендуемой массе (МТ/РМТ) в процентах, где для мужчин $РМТ=1,1 \times (152 - \text{рост}) + 48$ кг; для женщин $РМТ=0,9 \times (152 - \text{рост}) + 45$ кг; 3) толщина кожно-жировой складки над трицепсом (в мм), определяемая при помощи калипера на середине плеча нерабочей руки (КЖСТр); 4) длина окружности мышц плеча нерабочей руки (см), $ОМП=ОП-0,314 \times КЖСТр$, где ОП – окружность плеча нерабочей руки (см), определяемая с помощью сантиметровой ленты на середине расстояния между локтевым и акромиальными отростками; 5) уровень альбумина (Альб.) в сыворотке крови (г/л); 6) абсолютное число лимфоцитов (Лимф.) в крови.

Степень нарушений оценивали в баллах: 0 – отсутствие изменений, 1 – легкие нарушения, 2 – нарушения средней степени, 3 – тяжелые нарушения. Суммируя баллы, определяется тяжесть НП: 1–6 баллов – легкая степень НП, 7–12 баллов – средняя степень НП, 13–18 баллов – тяжелая степень НП.

Пациент не должен был принимать до начала исследования соевый изолят SUPRO – 760 как минимум в течение 6 месяцев и давал согласие на ежедневный прием препарата в рекомендуемой дозе в течение длительного времени.

Помимо отмеченных выше, определялся еще ряд антропометрических и лабораторных показателей: толщина кожно-жировой складки над бицепсом (КЖСБц), концентрации общего кальция, неорганического фосфора и холестерина (ХС) в сыворотке крови, уровни гемоглобина (Hb) и эритроцитов (Er) в крови.

Обследования пациентов повторялись каждые два месяца.

Нами была избрана одна из методик назначения этого препарата. Больным был рекомендован ежедневный прием в дозе 45 г/сутки. Это было заведомо недостаточно, что объясняется только экономическими условиями исследования. Даже при такой дозе (45г смеси эквивалентно 250 ккал) были получены явные признаки нормализации трофологического и иммунного статуса пациентов. В течение первых 2 недель от начала исследования была проведена замена троих испытуемых в связи с появлением у двух пациенток интенсивного кожного зуда, у одной пациентки – тошноты, рвоты.

В начале исследования, в сентябре 2003 года, группа состояла из 20 больных. В конце наблюдения, в ноябре 2004 года, в выборке осталось 13

Клинико-лабораторные показатели у обследованных больных ($\bar{X} \pm SD$)

Показатели	До назначения	После назначения	p
Масса тела, д/д, кг	66,6 $\pm$ 13,6	67,6 $\pm$ 13,9	<0,005
Масса тела, п/д, кг	62,8 $\pm$ 13,3	64,2 $\pm$ 13,5	<0,002
ИМТ, кг/м ²	21,5 $\pm$ 3,20	22,0 $\pm$ 3,36	<0,001
ОП, см	22,92 $\pm$ 3,41	23,51 $\pm$ 3,50	<0,001
КЖСтр, мм	13,17 $\pm$ 7,42	15,58 $\pm$ 7,79	<0,002
ОМП, см	21,02 $\pm$ 4,06	28,39 $\pm$ 3,34	<0,001
КЖСбц, мм	6,11 $\pm$ 4,70	6,87 $\pm$ 4,94	<0,02
Альб, г/л	40,1 $\pm$ 3,33	39,5 $\pm$ 3,66	НД
Лимф, $\times 10^9$ /л	1,0 $\pm$ 0,36	1,63 $\pm$ 0,54	<0,001
Hb, г/л	95,1 $\pm$ 17,0	92,1 $\pm$ 13,0	НД
Er, $\times 10^{12}$ /л	3,06 $\pm$ 0,52	2,98 $\pm$ 0,38	НД
P д/д, ммоль/л	2,05 $\pm$ 0,79	2,10 $\pm$ 0,58	НД
P п/д, ммоль/л	1,21 $\pm$ 0,30	1,10 $\pm$ 0,33	= 0,058
Ca д/д, ммоль/л	2,42 $\pm$ 0,28	2,25 $\pm$ 0,15	<0,02
Ca п/д, ммоль/л	2,73 $\pm$ 0,26	2,84 $\pm$ 0,15	НД
ХС, ммоль/л	4,73 $\pm$ 1,43	4,68 $\pm$ 1,08	НД

Примечание: д/д - до сеанса диализа, п/д - после сеанса диализа.

человек: 2 пациента умерли, двоим была произведена трансплантация почки, 3 пациента отказались от приема препарата по субъективным причинам. Поэтому сроки наблюдения составили от 6 до 12 мес.

Результаты, полученные на момент завершения или выбытия больного из разработки, сопоставлялись с данными, зарегистрированными до назначения препарата.

Для статистической обработки использовался t-критерий Стьюдента для парных сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов в начале наблюдения была выявлена НП различной степени тяжести: легкая – у 16 пациентов (80%), средняя – у 3, тяжелая – у 1 больного.

В процессе приема препарата отмечены отчетливые изменения антропометрических показателей (таблица). В частности отчетливо увеличилась последиализная масса тела, ИМТ, ОП и ОМП, значения толщины кожно-жировой складки над трицепсом и бицепсом (см. таблицу). Однако достоверных изменений большинства лабораторных параметров зарегистрировано не было. Тем не менее, стоит обратить внимание на заметный и статистически значимый рост абсолютного числа лимфоцитов в периферической крови и на тенденцию (не достигшую заданного уровня статистической значимости) к уменьшению концентрации неорганического фосфора в сыворотке крови (см. таблицу).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, при предварительном анализе результатов применения препарата Нутрикомп® АДН Браун Ренал у больных с ТХПН, получаю-

щих лечение программным ГД на отделении гемодиализа СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, выявлены следующие данные. По результатам соматометрии: нарастание массы тела отмечено у 16 пациентов, а снижение только у 2 больных, что, вероятно, было связано с обострением тяжелой сопутствующей патологии. У 17 человек имело место увеличение толщины кожно-жировой складки над трицепсом, а нарастание средней толщины кожно-жировых складок у 18 пациентов. Повышение индекса массы тела отмечено у 16 больных. Следовательно, результаты антропометрических исследований могут свидетельствовать об уменьшении проявлений НП у обследованных больных. С другой стороны, отчетливых изменений изученных лабораторных показателей отмечено не было, за

исключением повышения абсолютного числа лимфоцитов в периферической крови, что может свидетельствовать о положительном влиянии на иммунный статус организма. В данном плане следует учесть, что некоторые современные данные свидетельствуют о том, что показатели статуса питания у гемодиализных пациентов не однозначно связаны с уровнем их смертности. При этом на определенных этапах терапии ГД антропометрические показатели более значимы в качестве предикторов летального исхода, чем общепринятые клинико-биохимические характеристики БЭН [10]. В данной связи результаты предпринятого исследования наводят на мысль о том, что применение Нутрикомп® АДН Браун Ренал даже в столь малых дозах оказывает положительное действие на больных, находящихся на терапии регулярным ГД.

В целом анализ выраженности недостаточности питания показал, что у 3 больных исчезли ее симптомы, а у 16 пациентов уменьшилась степень ее выраженности (по балльной системе оценки), только у 1 испытуемого отмечено нарастание тяжести НП.

Изучаемая смесь для энтерального питания показала хорошую переносимость. Органолептические свойства (вкус) и растворимость в воде несравнимо лучше, чем у других препаратов. В двух случаях появлялся кожный зуд, однако однозначно связать развитие этого симптома с назначением нутрикомпа при дальнейшем наблюдении не удалось. У одной больной на фоне длительного приема лекарства возникла кожная аллергическая реакция, которая потребовала его отмены.

Пациенты отмечали хорошие вкусовые и органолептические качества препарата, но некоторые жаловались на то, что вкус ванили, который имеет Нутрикомп Ренал, с течением времени «прида-

ется». Данная проблема может быть легко решена при использовании методики добавления сухой смеси Нутрикомп в каши и напитки, (что мы и рекомендовали нашим больным).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наш, в целом, положительный опыт использования Нутрикомп® АДН Браун Ре-нал у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих лечение регулярным ГД, может свидетельствовать о перспективности применения этого препарата в качестве дополнительного энтерального питания у таких пациентов. Тем не менее очевидно, что для более надежного определения места этого продукта в рамках индивидуального подхода к нутриционной поддержке больных с V стадией ХБП необходимы дополнительные контролируемые более масштабные и длительные наблюдения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кучер АГ. Проблемы лечебного питания у больных с хронической почечной недостаточностью. *Нефрология* 1997; 1(1): 39-46

2. Bergstrom J. Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6(5): 1329-1341

3. Lim VS, Kopple JD. Protein metabolism in patients in chronic renal failure: role of uremia and dialysis. *Kidney Int* 2000; 58(1): 1-10

4. Cretow GM, Ling J, Lew JM et al. The association of intradialytic parenteral nutrition administration with survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24(6): 912-920

5. Hakim RM, Lewin M. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 125-137

6. Bossola M, Muscaritoli M, Tazza L et al. Malnutrition in hemodialysis patients: what therapy? *Am J Kidney Dis* 2005 46(3):371-386

7. Григорьева НД, Кучер АГ. Влияние длительного приема соевого изолята «Supro – 760» на антропометрические показатели больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2004; 8(1): 42-50

8. Chen ST, Chen JR, Yang CS et al. Effect of soya protein on serum lipid profile and lipoprotein concentrations in patients undergoing hypercholesterolaemic haemodialysis. *Br J Nutr* 2006; 95(2):366-371

9. Cano NJ, Saingra Y, Dupuy AM et al. Intradialytic parenteral nutrition: comparison of olive oil versus soybean oil-based lipid emulsions. *Br J Nutr* 2006; 95(1):152-159

10. Dwyer JT, Larive B, Leung J et al. HEMO Study Group. Are nutritional status indicators associated with mortality in the Hemodialysis (HEMO) Study. *Kidney Int* 2005; 68(4):1766-1776

Поступила в редакцию 11.04.2006 г.

© О.В.Синяченко, Г.А.Игнатенко, И.В.Мухин, 2006
УДК 616.12-008.331.1+616.611-002+616-089.4]-08.717

О.В. Синяченко, Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин

РЕНОПРОТЕКТОРНАЯ И ГИПОТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ПОДАГРИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

O.V. Sinyachenko, G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin

RENOPROTECTIVE AND HYPOTENSIVE EFFICACY OF DIFFERENT CLASSES OF ANTIHYPERTENSIVE AGENTS FOR GOUT GLOMERULONEPHRITIS PATIENTS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, кафедра пропедевтической терапии и клинической кардиологии Донецкого государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ заключалась в оценке ренопротекторной и гипотензивной эффективности антигипертензивных препаратов различных классов у гипертензивных больных подагрическим гломерулонефритом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Оценены результаты применения различных классов антигипертензивных средств у 82 гипертензивных больных подагрическим гломерулонефритом. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Ренопротекторный и кардиопротекторные эффекты свойственны ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента и блокаторам рецепторов ангиотензина-2. Кардиопротекторные эффекты (снижение частоты развития инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности) присущи ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента и блокаторам рецепторов ангиотензина-2. Блокаторы ангиотензина-2 обладают гипотрикемическим свойством. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина-2 и блокаторы кальциевых каналов способствуют снижению концентрации холестерина крови, в то время как ингибитор имидазолиновых рецепторов моксонидин оказался метаболически нейтральным, а бета-адреноблокаторы, напротив, увеличивали сывороточную концентрацию холестерина. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, наибольшая частота достижения целевых цифр давления получена на фоне приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов кальциевых каналов и бета-адреноблокаторов. Наименьшая (относительно других классов препаратов) гипотензивная эффективность установлена для блокаторов рецепторов ангиотензина-2.

Ключевые слова: ренопротекторная и гипотензивная эффективность, антигипертензивные средства, подагрический гломерулонефрит.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess the renoprotective and hypotensive efficiency of antihypertensive agents of different classes for patients with gout glomerulonephritis. **PATIENTS AND METHODS.** Results of using different classes of antihypertensive agents were assessed in 82 hypertensive patients with gout glomerulonephritis. **RESULTS.** Renoprotective and cardioprotective effects are characteristic of the inhibitors of angiotensin-converting enzyme and blockers of angiotensin-2 receptors. Cardioprotective effects (less incidence of development of myocardial infarction and chronic heart failure) are peculiar to angiotensin-converting enzyme inhibitors and blockers of angiotensin-2 receptors. Blockers of angiotensin-2 receptors have a hypouricemic property. The inhibitors of angiotensin-converting enzyme and blockers of angiotensin-2 receptors and calcium channels blockers contribute to lowering the cholesterol concentration in blood while the inhibitor of imidazoline receptor moxonidine proved to be metabolically neutral, and beta-adrenoblockers on the contrary increased the serum concentration of cholesterol. **CONCLUSION.** So, the greatest frequency of getting the required figures of pressure was obtained against the background of administration of the inhibitors of angiotensin-converting enzyme, calcium channels blockers and beta-adrenoblockers. The least (as compared with other classes of agents) hypotensive effect was established for blockers of angiotensin-2 receptors.

Key words: renoprotective and hypotensive efficiency, antihypertensive drugs, gout glomerulonephritis.

ВВЕДЕНИЕ

Среди пациентов специализированных ревматологических клиник частота подагры (П) за последние полстолетия возросла в 30 раз, достигая 6–8% от числа всех больных. В странах Европы ею страдает около 2% взрослого населения, а среди мужчин старше 50 лет – до 6% [1–4]. На Укра-

ине распространенность П в отдельных областях достигает 400 и более на 100 000 населения [5].

Наиболее часто встречающимися формами поражения почек при П являются уратный литиаз, острый и хронический тубулоинтерстициальный нефрит. Продолжительное время существование гломерулярного поражения почек при П подверга-

лось сомнению [6, 7]. Исследования последних 20 лет показали, что подагрический гломерулонефрит (ПГН) представляет собой иммунокомплексное заболевание, характеризующееся в основном латентным течением, редким возникновением нефротического синдрома, рецидивирующей гематурией, ранним развитием и упорным течением артериальной гипертензии (АГ), а также прогрессирующим снижением функции почек. Частота развития АГ при П колеблется от 80 до 100%, в том числе в дебюте заболевания [5, 8].

Многочисленные контролируемые и неконтролируемые исследования последних лет позволили сформулировать базисную стратегию ренопротекции при диабетических и первичных не диабетических заболеваниях почек [9]. В то же время вопросы первичной и вторичной ренопротекции при П остаются не разработанными.

Цель исследования заключалась в оценке ренопротекторной и гипотензивной эффективности антигипертензивных препаратов различных классов у гипертензивных больных ПГН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В работе использован материал, собранный в клинике пропедевтики внутренних болезней за 20-летний период. Для исследования отобраны 82 случая ПГН (73 мужчины и 9 женщин), из которых у 32 (39,1%) динамика течения заболевания оценена проспективно и у 50 (60,9%) – ретроспективно. Для верификации ПГН 37 (45,1%) пациентам выполнено прижизненное морфологическое исследование почечной ткани.

Для диагностики П пользовались критериями, разработанными институтом ревматологии РАМН (1985) и официально рекомендованными на Украине [10]. В исследование включали: гипертензивных больных с наличием клинических (нефротический синдром), лабораторных (протеинурия более 1,0 г/сутки) и (или) морфологических признаков ПГН с сохранной функцией почек. Критериями, исключающими участие в исследовании, явились: острые и хронические первичные (не подагрические) нефропатии, хроническая почечная недостаточность (ХПН), другие варианты поражения почек при П.

Подготовительный этап исследования включал отбор пациентов, госпитализацию их в стационар, отмену ранее получаемого лечения и обследование (клиническое, лабораторное, сонографическое, рентгенологическое, инструментальное и морфологическое).

До начала лечения и при исследованиях в ходе наблюдения изучали суточную протеинурию (СП); скорость клубочковой фильтрации (СКФ), величину

ну которой получали по клиренсу эндогенного креатинина; определяли концентрацию в крови мочевой кислоты (МК) и общего холестерина (ОХ); рассчитывали клиренс МК (КМК); при помощи аппарата Короткова мониторировали артериальное давление (АД). Подсчитывали степень тяжести альбуминурии (СТА) по формуле:

$$СТА = \lg \left[\frac{2810 \cdot Ka}{K_{кр}} \right],$$

где Ка – клиренс альбумина, Ккр – клиренс креатинина, величину которого получали при проведении пробы Реберга-Тареева. Индекс клубочковой проницаемости (ИКП) получали по формуле:

$$ИКП = \frac{m \cdot d}{K_{кр}},$$

где m – СП, d – минутный диурез, Ккр – клиренс креатинина. Определяли темпы ежегодного снижения скорости клубочковой фильтрации (СЕС СКФ): СЕС СКФ = $(-0,016 \cdot АД_{ср}) + (-0,13 \cdot СП) + 1,6$, величину АД ср получали по формуле:

$$АД_{ср} = \frac{АД_{с} - АД_{д}}{3} + АД_{д},$$

где АДс и АДд – систолическое и диастолическое АД. Исследовали частоту достижения целевого уровня давления (ЦУД), за величину которого принимали (согласно рекомендациям национального комитета США по артериальной гипертензии, 1997): при СП до 1 г/сутки – 130/85 мм рт. ст., при более выраженной потере белка – 125/75 мм рт. ст.

Второй этап исследования включал распределение больных в группы наблюдения по принципу максимальной однотипности. В 1-ю группу включены 12 (14,6%) пациентов, которым назначали один из ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – эналаприл 20–60 мг/сутки или фозиноприл 10–40 мг/сутки или периндоприл 8–16 мг/сутки. Во 2-ю группу вошли 16 (19,5%) больных, получавших один из блокаторов рецепторов ангиотензина-2 (БРА) – лосартан 50–100 мг/сутки или телмисартан 20–80 мг/сутки. В 3-ю группу включены 22 (26,8%) больных, которым назначали недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) – ретардные формы верапамила 120–240 сутки или дилтиазем 120–480 мг/сутки. В 4-ю группу вошли 12 (14,6%) пациентов, которые получали селективные бета-адреноблокаторы (БАБ) – метопролол 50–150 мг/сутки или небиволол 5–10 мг/сутки. В 5-ю группу включены 20 (24,4%) пациентов, которых лечили ингибитором имидазолиновых рецепторов (ИИР) моксонидином в суточной

дозе 0,4–0,6 мг в один или два приема. Из исследования исключены препараты, оказывающие доказанное негативное влияние на состояние пуринового обмена (тиазидные диуретики и неселективные БАБ). Петлевые диуретики с учетом их гиперурикемического эффекта назначали только при выраженном нефротическом синдроме.

Базисная терапия П включала аллопуринол 100–600 мг/сутки в зависимости от уровня МК. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) применяли коротким курсом в период обострения суставного синдрома.

После выписки из стационара оценку состояния и коррекцию лечения осуществляли при повторных визитах пациентов в среднем 2 раза в году. Средняя продолжительность исследования составила 26,3 месяца.

Статистическую обработку фактического ма-

териала выполняли при помощи программ «Statistica 5.1» и «Biostatistica 4.03» с подсчетом критерия Стьюдента (для параметрических показателей) и Хи-квадрат (χ^2) (для непараметрических). Статистически значимые различия определяли при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлена характеристика больных и особенностей течения ПГН. Группы наблюдения не различались по полу, тяжести течения П и форме артрита, а также типу гиперурикемии (ГУК), наличию периферических и костных тофусов, морфологическому варианту ПГН и тяжести АГ. Межгрупповые различия касались возраста, длительности ПГН и наличия нефротического синдрома.

В табл. 2 показана динамика клинико-лабораторных показателей до и после 26,3-месячного лечения. Все классы гипотензивных средств (за

Таблица 1

Характеристика больных и течения ПГН ($\bar{X} \pm m$)					
	Группы больных				
Характеристика больных и течения ПГН	1-я (n=12)	2-я (n=16)	3-я (n=22)	4-я (n=12)	5-я (n=20)
Пол больных (м/ж)	11 / 1	14 / 2	20 / 2	10 / 2	18 / 2
χ^2 , p	$\chi^2 = 0,6$, p=0,96				
Возраст больных ($M \pm m$, лет)	48,4 $\pm$ 0,8	46,2 $\pm$ 0,4 ¹⁾	44,8 $\pm$ 0,3 ²⁾⁴⁾	47,2 $\pm$ 0,2 ⁵⁾⁷⁾	47,9 $\pm$ 0,2 ⁶⁾⁸⁾⁹⁾
Длительность ПГН ($M \pm m$, лет)	5,0 $\pm$ 0,1	5,9 $\pm$ 0,1 ¹⁾	6,2 $\pm$ 0,1 ²⁾⁴⁾	4,8 $\pm$ 0,1 ⁵⁾⁷⁾	4,2 $\pm$ 0,1 ³⁾⁵⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾
АГ, абс (%):					
- латентная	5(41,6)	2(12,5)	5(22,7)	3(25,0)	7(35,0)
- стойкая	5(41,6)	10(62,5)	10(45,4)	7(58,3)	10(50,0)
- некорригируемая	2(16,7)	6(37,5)	7(31,8)	2(16,7)	3(15,0)
χ^2 , p	$\chi^2 = 6,3$, p=0,17				
Нефротический синдром (абс., %)					
Тяжесть П, абс (%):					
- легкая	1(8,3)	2(12,5)	3(13,6)	1(8,3)	4(20,0)
- средняя	1(8,3)	3(18,7)	5(22,7)	2(16,7)	6(30,0)
- тяжелая	6(50,0)	9(56,3)	11(50,0)	5(41,7)	7(35,0)
- тяжелая	5(41,7)	2(12,5)	6(27,3)	5(41,7)	7(35,0)
χ^2 , p	$\chi^2 = 5,7$, p=0,21				
Форма артрита, абс(%):					
- интермиттирующая	5(41,6)	6(37,5)	7(31,8)	7(58,3)	8(40,0)
- хроническая	7(58,3)	10(62,5)	15(68,2)	5(41,7)	12(60,0)
χ^2 , p	$\chi^2 = 2,3$, p=0,67				
Тип гиперурикемии, абс (%):					
- метаболический	10(83,3)	8(50,0)	12(54,5)	6(50,0)	11(50,0)
- почечный	1(8,3)	2(12,5)	8(36,4)	5(41,7)	7(35,0)
- смешанный	1(8,3)	4(25,0)	2(9,1)	1(8,3)	4(20,0)
χ^2 , p	$\chi^2 = 8,9$, p=0,06				
Тонусы, абс (%):					
- периферические	3(25,0)	3(18,7)	6(27,2)	3(25,0)	3(15,0)
- костные	4(33,3)	3(18,7)	5(22,7)	1(8,3)	4(20,0)
χ^2 , p	$\chi^2 = 2,0$, p=0,7				
Морфологический вариант ПГН, абс (%):					
- мезангиопролиферативный	5(41,7)	3(18,7)	3(13,6)	5(41,7)	7(35,0)
- мезангиокапиллярный	2(16,7)	1(16,7)	1(4,5)	1(8,3)	1(5,0)
- фибропластический	2(16,7)	1(16,7)	2(9,1)	1(8,3)	2(10,0)
χ^2 , p	$\chi^2 = 1,4$, p=0,8				

Примечания: ¹⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 2-й группы статистически достоверны; ²⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 3-й группы статистически достоверны; ³⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 5-й группы статистически достоверны; ⁴⁾ различия между аналогичными показателями 2-й и 3-й группы статистически достоверны; ⁵⁾ различия между аналогичными показателями 2-й и 4-й группы статистически достоверны; ⁶⁾ различия между аналогичными показателями 2-й и 5-й группы статистически достоверны; ⁷⁾ различия между аналогичными показателями 3-й и 4-й группы статистически достоверны; ⁸⁾ различия между аналогичными показателями 3-й и 5-й группы статистически достоверны; ⁹⁾ различия между аналогичными показателями 4-й и 5-й группы статистически достоверны. Различия между аналогичными показателями 1-й и 4-й группы статистически **недостоверны**.

Таблица 2

Динамика клинико-лабораторных показателей до и после лечения ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	1-я (n=12)	2-я (n=16)	3-я (n=22)	4-я (n=12)	5-я (n=20)
СП(г/сут)	0,70,10 0,3±0,09*	0,90,10 0,6±0,08*	0,90,12 0,7±0,05* ²⁾	1,00,13 1,2±0,15 ³⁾⁶⁾⁸⁾	1,10,05 ⁴⁾⁹⁾ 1,3±0,10* ⁴⁾⁷⁾⁹⁾
СКФ (мл/мин)	119,2±2,12 110,8±2,01*	121,3±2,10 107,4±2,08*	117,8±2,22 ⁵⁾ 95,0±2,34* ²⁾⁵⁾	114,9±2,04 ⁶⁾ 88,1±2,12* ³⁾⁶⁾⁸⁾	115,3±2,30 ⁷⁾ 85,7±2,47* ⁴⁾⁷⁾⁹⁾
МК(мкмоль/л)	525,3±2,17 321,6±2,18*	604,1±2,11 ¹⁾ 305,1±2,34* ¹⁾	529,9±2,13 ⁵⁾ 398,3±2,01* ²⁾⁵⁾	507,1±2,25 ³⁾⁶⁾⁸⁾ 486,3±2,08* ³⁾⁶⁾⁸⁾	512,1±2,33 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾ 313,8±2,18* ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾
КМК (мл/мин)	7,5±0,4 8,6±0,5	8,8±0,5 ¹⁾ 12,5±0,4* ¹⁾	6,2±0,8 ⁵⁾ 7,0±0,3 ²⁾⁵⁾	5,9±0,3 ⁶⁾ 6,2±0,1 ³⁾⁶⁾	5,7±0,3 ⁴⁾⁷⁾ 6,3±0,2 ⁴⁾⁷⁾
СТА	17,4±1,08 10,8±1,04*	15,2±1,33 10,2±1,21*	16,9±1,87 14,3±2,10	16,5±1,95 15,2±1,13 ³⁾⁶⁾	16,1±1,28 16,6±1,17 ⁴⁾⁷⁾
ИКП	0,41±0,013 0,20±0,011*	0,45±0,009 ¹⁾ 0,39±0,008*	0,46±0,008 ²⁾ 0,40±0,005* ²⁾	0,40±0,019 ⁶⁾⁸⁾ 0,39±0,013 ³⁾	0,39±0,018 ⁷⁾⁹⁾ 0,38±0,015 ⁹⁾
ОХ (ммоль/л)	6,9±0,12 6,0±0,16*	7,0±0,10 6,2±0,13*	6,9±0,19 6,0±0,12*	6,6±0,10 ³⁾⁶⁾ 6,8±0,12 ³⁾⁶⁾⁸⁾	6,6±0,18 ⁷⁾ 6,3±0,10 ¹⁰⁾
СЕС СКФ (мл/мин/год)	4,3±0,09	7,0±1,02 ¹⁾	11,2±2,03 ²⁾⁵⁾	12,5±2,06 ³⁾⁶⁾	13,8±2,15 ⁴⁾⁷⁾
ЦУД (абс., %)	5(41,7) 8(66,7)	5(31,3) 7(43,7)	10(45,4) 15(68,2)	4(33,3) 6(50,0)	7(31,8) 9(45,0)
χ^2 , p	$\chi^2=0,1$, p=0,9				

Примечания: * - различия до и после лечения статистически достоверны. ¹⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 2-й групп статистически достоверны; ²⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 3-й групп статистически достоверны; ³⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 4-й групп статистически достоверны; ⁴⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 5-й групп статистически достоверны; ⁵⁾ различия между аналогичными показателями 2-й и 3-й групп статистически достоверны; ⁶⁾ различия между аналогичными показателями 2-й и 4-й групп статистически достоверны; ⁷⁾ различия между аналогичными показателями 2-й и 5-й групп статистически достоверны; ⁸⁾ различия между аналогичными показателями 3-й и 4-й групп статистически достоверны; ⁹⁾ различия между аналогичными показателями 3-й и 5-й групп статистически достоверны; ¹⁰⁾ различия между аналогичными показателями 4-й и 5-й групп статистически достоверны.

исключением БАБ) способствовали снижению СП. Наиболее выраженный антипротеинурический эффект наблюдался в группах, получавших ИАПФ (снижение СП в 2,3 раза) и БРА (снижение СП в 1,5 раза).

За время наблюдения отмечено замедление СКФ во всех группах, что является следствием естественного течения заболевания, однако такое снижение было особенно выраженным в 3-й (-22,8 мл/мин), 4-й (-26,8 мл/мин) и 5-й (-29,6 мл/мин) группах.

Наиболее мощный гипоурикемический эффект (-1,98 раза) и увеличение клиренса МК (+1,42 раза) получен в группе, получавшей БРА, что обусловлено взаимным потенцированием гипоурикемического эффекта аллопуринола и лосартана.

Только в 1-й и 2-й группах отмечено снижение СТА и ИКП.

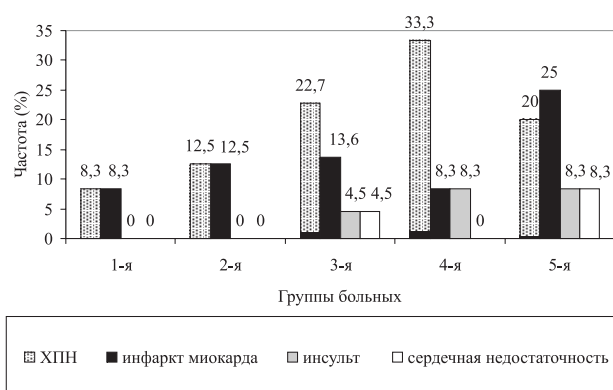


Рис. 1. Влияние лечения на частоту конечных точек (%).

Лечение по-разному оказывало влияние на концентрацию ОХ. Так, если в 1-й, 2-й и 3-й группах уровень ОХ снижался, то в 5-й группе динамики показателя не отмечено, а в 4-й, напротив, наблюдалось даже статистически не значимое увеличение, возможно обусловленное хорошо изученным негативным метаболическим свойством БАБ.

И хотя статистически значимых различий по влиянию различных классов гипотензивных средств на ЦУД получено не было, следует подчеркнуть, что частота достижения этого показателя была все же выше в группах пациентов, получавших ИАПФ, БКК и БАБ. Наименьшую частоту достижения ЦУД мы получили в группе БРА (43,7%).

На рис. 1 представлено влияние терапии на частоту достижения конечных точек. Мы не ограничились анализом влияния лечения только на «почечные» конечные точки, включив кардиоваскулярные и цереброваскулярные события. Оказалось, что наименьшая частота ХПН наблюдалась среди пациентов, получавших ИАПФ, БРА, БКК и ИИР. ИАПФ и БКК способствовали более редкому возникновению инфаркта миокарда. В группах больных, получавших ИАПФ, БРА и БАБ, не наблюдали развития инсульта и хронической сердечной недостаточности, что свидетельствует о кардиопротекторных свойствах препаратов.

На рис. 2 представлено время, прошедшее до развития конечных точек. Наименьшие темпы

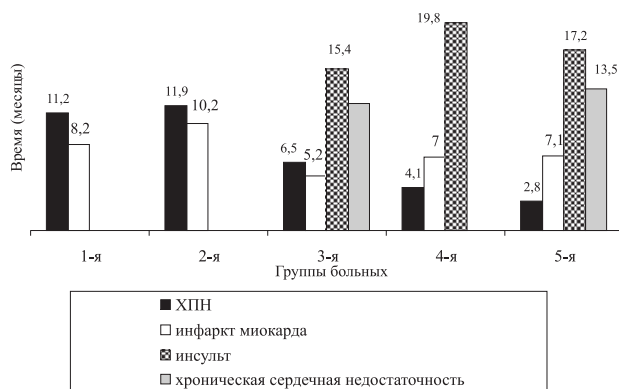


Рис. 2. Время до развития конечных точек (мес.).

формирования ХПН и более поздние сроки возникновения инфаркта миокарда отмечены в 1-й и 2-й группах. В этих же группах мы не наблюдали случаев развития хронической сердечной недостаточности и инсультов. В то же время в 5-й группе наблюдались самые короткие сроки развития признаков ХПН.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерес к изучаемой проблеме обусловлен несколькими обстоятельствами. Во-первых, АГ является важнейшим фактором, обуславливающим темпы прогрессирования нефропатии и сроки наступления ХПН [7]. Во-вторых, отсутствуют какие-либо эпидемиологические статистические данные, касающиеся частоты возникновения и тяжести течения сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии при П в сравнении с общей популяцией, эссенциальной и симптоматическими АГ. В-третьих, сегодня известна прямая корреляция концентрации МК крови и величины АД [4]. Показано, что превышение уровня МК более 420 мкмоль/л для мужчин и 340 мкмоль/л для женщин способствует увеличению АД. Представленные в литературных источниках данные свидетельствуют о том, что ГУК возникает у 25% пациентов, страдающих «мягкой» эссенциальной АГ и у 75% — «злокачественной» [6, 11]. В-четвертых, ГУК является ведущим фактором, инициирующим (?) или потенцирующим (?) почечные тубулоинтерстициальные процессы через влияние на синтез ренина и снижение активности почечной NO-синтазы в macula densa. В-пятых, в последние годы была обнаружена взаимозависимость между величиной ГУК и степенью гипертрофии нефронов, осуществляемая посредством активации ренин-ангиотензиновой системы. В-шестых, гипотетически АГ может являться одним из факторов, потенцирующих ГУК, поскольку ишемия почечной ткани, вызванная АГ, и интенсификация деградации АТФ на аденин и ксантин с последующим по-

вышением резорбции ксантинооксидазы сопровождается увеличением синтеза МК [12].

В последние годы активно обсуждается проблема взаимосвязи нарушенного обмена пуринов с величиной АД, частотой сердечно-сосудистых событий и формированием инсулинорезистентности, что дало повод рассматривать данную проблему в контексте метаболического синдрома [13, 14]. Продемонстрирована связь ГУК с сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с АГ. Показано, что увеличение МК на 1 мг/дл у пациентов с АГ приводит к повышению частоты сердечно-сосудистых осложнений в среднем на 10% [15].

Результаты исследований, проведенных в течение последних двух десятилетий, показали, что ПГН по своей природе является иммунокомплексным (с наличием депозитов IgG и комплемента) мезангиопролиферативным (до 80% больных) или мезангиокапиллярным (~ у 15–20% больных) гломерулонефритом [16, 17].

Согласно данным литературы, при П установлено повышение активности ангиотензина-2 как в периферической крови, так и в почечной ткани, в связи с чем терапия ИАПФ является патогенетически обоснованной [12]. Применительно к поражению почек ИАПФ могут применяться не только для коррекции АД, но и для первичной и вторичной профилактики нефропатии. Лосартан и в меньшей степени вальсартан, ирбесартан и эпросартан связываются с транспортными белками эпителия проксимальных канальцев, участвующих в реабсорбции МК [18]. БРА интенсифицируют элиминацию уратов мочой за счет снижения их реабсорбции в проксимальных канальцах. Урикозурический эффект лосартана сохраняется при сочетании с диуретиками, благодаря чему удается предотвратить увеличение уровня МК, индуцируемое одновременным приемом диуретиков. Это позволит назначать тиазидные диуретики без боязни увеличения ГУК. Гипоурикемический эффект аллопуринола и лосартана при их сочетанном приеме потенцируются [12]. Кроме того, БРА увеличивают кислотность мочи, что уменьшает вероятность формирования почечных конкрементов.

В ревматологии уже давно обсуждается проблема совместного применения ИАПФ с НПВС [19, 20]. Существует мнение, что такая комбинация вызывает обоюдное снижение эффективности классов препаратов. Кроме того, продолжительный прием НПВС может приводить к снижению СКФ, задержке жидкости, появлению отеков и усилению тяжести тубулоинтерстициальных нарушений при П.

В последние годы проводятся активные исследования, посвященные целесообразности и безопасности сочетанного применения ИАПФ и БРА

при АГ. Полученные предварительные результаты свидетельствуют о потенцировании нефротекторных свойств (результаты исследований CALM) [5, 12]. Кроме того, сегодня обсуждается вопрос о раннем начале терапии малыми дозами ИАПФ или БРА нормотензивных больных как первичными, так и вторичными гломерулонефритами для торможения прогрессирования и превентивного формирования ХПН.

В последние годы при П стали активно применяться БКК. Считается, что БКК способны оказывать «мягкий» гипоурикемический эффект, механизм которого остается не изученным. Кроме того, их назначение оправданно с позиции метаболической нейтральности в отношении углеводного, липидного и пуринового обменов. Для усиления гипотензивных свойств БКК рекомендуют комбинировать с ИАПФ [5]. Представлены сообщения о способности БКК снижать концентрацию в крови метаболитов пуринового обмена инозина и оксипуринола [12].

Перспективной группой лекарственных средств при П считают ИИР, применение которых способствует уменьшению центральной и периферической симпатической активности. Метаболическая нейтральность моксонидина делает его привлекательным для лечения АГ, протекающей на фоне гиперлипидемии, инсулинорезистентности или инсулин-независимого сахарного диабета при П как с поражением почек, так и без такового [5, 21].

Неселективные БАБ обладают способностью усиливать ГУК, в связи с чем не используются при П. С появлением новых поколений БАБ (атенолола, метопролола, небиволола, бисопролола) без внутренней симпатомиметической активности возникла необходимость проведения исследований, направленных на оценку их влияния на состояние пуринового обмена и целесообразности применения при П [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента и блокаторам рецепторов ангиотензина-2 при подагрическом гломерулонефрите свойственны нефротекторные (торможение снижения скорости клубочковой фильтрации; уменьшение суточной протеинурии, степени тяжести альбуминурии и индекса клубочковой проницаемости), кардиопротекторные (снижение частоты инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности) и церебропротекторные (уменьшение частоты цереброваскулярных событий) свойства.

Блокаторы рецепторов ангиотензина-2 обладают достоверным гипоурикемическим свойством.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина-2 и блокаторы кальциевых каналов имеют гиполипидемический эффект. Ингибитор имидазолиновых рецепторов моксонидин является метаболически нейтральным препаратом. Бета-адреноблокаторы обладают атерогенным эффектом.

Наибольшая частота достижения целевых цифр давления получена у больных, принимавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов и бета-адреноблокаторы. Более низкая (относительно других классов антигипертензивных препаратов) гипотензивная эффективность установлена для блокаторов рецепторов ангиотензина-2.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бадюкин ВВ. Диагностика и лечение подагры. *Лечащий врач* 2004; 7: 16-21
2. Балкаров ИМ. Подагрический криз. *Клин мед* 2000; 78(3): С. 11-14
3. Zeng QY, Wang QW, Chen R et al. Primary gout in Shantou: a clinical and epidemiological study. *Chin Med J* 2003; 116: 66-69
4. Кобалава ЖД, Котовская ЮВ, Толкачева ВВ, Караулова ЮЛ. Мочевая кислота — маркер и/или новый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Клин фармакология и терапия* 2002; (3): 11-18
5. Синяченко ОВ. Сучасні погляди на патогенетичне лікування подагри. *Український ревматологічний журнал* 2003; (1): 35-41
6. Мухин НА, Балкаров ИМ, Моисеев СВ и др. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. *Тер арх* 2004; (9): 5-10
7. Насонова ВА, Барокова ВГ. Подагра в конце XX века. *Consilium Medicum* 2002; (8): 3-6
8. Николенко ЮИ, Синяченко ОВ, Ананьева МН и др. Гиперурикемия и нарушения содержания аминокислот — предшественников пурина у больных аутоиммунными заболеваниями и подагрой. *Лікарська справа* 2005; (4): 34-36
9. Батюшин ММ. *Нефрология: основы доказательной терапии*. Феникс, Ростов-на-Дону, 2005: 348
10. Класифікація ревматичних захворювань суглобів (Рекомендації Асоціації ревматологів України). *Український ревматологічний журнал* 2004; (4): 71-78
11. Шостак Н, Логинова Т, Хоменко В, Рябова А. Подагра: патогенез, клиника, лечение. *Врач* 2005; (4): 42-44
12. Дудаева ФМ, Барскова ВГ, Гордеев АВ. Современные представления о факторах, обуславливающих поражение почек при подагре. *Тер арх* 2005; (5): 90-95
13. Барскова ВГ, Елисеев МС, Насонов ЕЛ и др. Синдром инсулинорезистентности у больных подагрой и его влияние на формирование клинических особенностей болезни. *Тер арх* 2004; (5): 14-17
14. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (2): 225-348
15. Wannamethee GS. Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease. *Current Hypertension Reports* 2001; (3): 190-196
16. Мухин НА, Балкаров ИМ, Шоничев ДТ, Лебедева МВ. Формирование артериальной гипертензии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек. *Тер арх* 1999; (6): 23-27
17. Мухин НА. Тубулоинтерстициальный нефрит и артериальная гипертензия. *Нефрология* 2000; (1): 109-111

18. Кобалава ЖД, Толкачева ВВ. Феномен лозартан-индуцированной урикозурии и гипоурикемии: патофизиологические механизмы и клиническое значение. Часть II. *Клин фармакология и терапия* 2003; (4): 14-17

19. Кравчун ЛГ, Бабаджан ВД, Молодан ВИ, Шевченко ОС. Особенности клинического применения АТ1-блокаторов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Doctor* 2005; (2): 26-29

20. Цурко ВВ, Преображенский ДВ, Обухов ОА. Взаи-

модействие нестероидных противовоспалительных препаратов с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у больных ревматическими заболеваниями (обзор). *Тер арх* 2003; (5): 64-70

21. Шестакова МВ, Кутырина ИМ. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при заболеваниях почек. *Кардиология* 2002; (9): 74-79

Поступила в редакцию 17.11.2005 г.

© В.Б.Чупрасов, Е.Д.Комарова, Е.А.Ворон, О.Б.Нестерова, 2005
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:611.126

В.Б. Чупрасов, Е.Д. Комарова, Е.А. Ворон, О.Б. Нестерова

ВЛИЯНИЕ ВЕЛИЧИНЫ КРОВОТОКА ПО АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ ФИСТУЛЕ НА РАЗМЕРЫ ПРАВЫХ КАМЕР СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

V.B. Chuprasov, E.D. Komarova, E.A. Voron, O.B. Nesterova

INFLUENCE OF BLOOD FLOW VOLUME ALONG THE ARTERIOVENOUS FISTULA ON THE SIZES OF THE RIGHT HEART CHAMBERS IN PATIENTS ON PROGRAM HEMODIALYSIS

Кафедра внутренних болезней медико-профилактического факультета с курсом нефрологии и терапии факультета повышения квалификации Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, медицинский факультет Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – оценка изменений правых камер сердца в зависимости от кровотока по артериовенозным фистулам различной локализации в качестве постоянного сосудистого доступа у больных, получающих лечение гемодиализом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Эхокардиографическое и доплерографическое обследование проведено 62 больным с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получавшим лечение гемодиализом. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Получены убедительные данные о влиянии шунтового кровотока по артериовенозным фистулам на изменение правых камер сердца, размер и расчетное давление в легочной артерии, а также выраженность клинической картины сердечной недостаточности. С целью возможной коррекции возникших изменений проведено пять реконструктивных операций, после которых отмечена отчетливая положительная динамика, включавшая уменьшение шунтового кровотока и эхокардиографических размеров правых камер сердца. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результатом работы явилось определение величины оптимального кровотока (500 мл/мин, или 5% от сердечного выброса) и показаний для оперативного вмешательства на уже существующем анастомозе (увеличение размеров правого предсердия > 50 мм, шунтовый кровоток > 1000 мл/мин или 10% от сердечного выброса).

Ключевые слова: гемодиализ, артериовенозная фистула, шунтовый кровоток, доплерография, эхокардиография, правые камеры сердца, реконструктивные операции.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess changes to the right heart chambers depending on the blood flow along arteriovenous fistulas of different localization as a permanent vascular access in patients treated by hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS.** Echocardiographic and dopplerographic examinations were carried out in 62 patients with chronic renal failure (CRF), treated by hemodialysis. **RESULTS.** Convincing data were obtained concerning the influence of the shunt blood flow along the arteriovenous fistulas on changes to the right heart chambers, size and rated pressure in the pulmonary artery, as well as intensity of the clinical picture of heart failure. For possible correction of the appearing alterations five reconstructive operations were performed followed by distinct positive dynamics including decreased shunt blood flow and echocardiographic sizes of the right heart chambers. **CONCLUSION.** The work resulted in determination of the volume of optimal blood flow (500 ml/min or 5% of the heart output) and indications for operative interventions on the present anastomosis (greater sizes of the right auricle > 50 mm, shunt blood flow > 1000 ml/min or 10% of the cardiac output).

Key words: hemodialysis, arteriovenous fistula, shunt blood flow, dopplerography, echocardiography, right chambers of the heart, reconstructive operations.

ВВЕДЕНИЕ

Гемодиализ является основным методом заместительной терапии у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). В 1966 году американский врач M.J. Brescia [1] предложил формирование артериовенозной фистулы (AVF) в качестве постоянного сосудистого доступа для проведения программного гемодиализа у больных с ХПН. До настоящего времени наложение анастомоза между a. radialis и v. cephalica является наиболее распространенным способом формирования AVF.

Целью нашей работы была оценка изменений гемодинамики у больных с ХПН, получающих лечение гемодиализом, и попытка минимизации этих изменений.

В литературе достаточно подробно обсуждаются вопросы, связанные с недостаточностью артериовенозной фистулы. К ним следует отнести стенозы, тромбозы, развитие аневризмы и инфекционные осложнения. Диагностика этих состояний, на наш взгляд, не представляет трудностей, а методы лечения хорошо известны специалистам и

подробно обсуждаются в литературе [2, 3]. Особенно важно своевременное выявление инфицирования сосудистого доступа с целью предупреждения генерализации инфекции. В любом отделении гемодиализа накоплен опыт лечения этих осложнений, и рекомендации общеизвестны.

В табл. 1 приведена характеристика всех вариантов постоянных сосудистых доступов, используемых для длительного проведения гемодиализа у больных с ХПН. В нашу задачу не входит обзор нестандартных способов формирования AV-фистул, и эти вопросы подробнейшим образом изложены в великолепной монографии Я.Г. Мойсюка [3]. Авторы данной статьи не являются сосудистыми хирургами, не обладают достаточным опытом подобных операций и относятся к сосудистому доступу утилитарно – наличие и возможность максимального времени использования при минимальных проблемах.

В классических трудах, посвященных лечению больных с ХПН гемодиализом, мы нашли краткие упоминания о том, что увеличение шунтирования крови по артериовенозной фистуле более 20% от сердечного выброса приводит к декомпенсированной сердечной недостаточности и требует хирургической коррекции [4-6]. Других критериев избыточной функции артериовенозной

фистулы в доступной нам литературе не обнаружено. Вне всякого сомнения появление и прогрессирование сердечной недостаточности, особенно в условиях контролируемой анемии и исключения других ее причин, может быть диагностическим критерием. Другим показанием к реконструкции служит увеличение толерантности к физической нагрузке при уменьшении шунтового кровотока путем наложения давящей повязки. Вопрос о своевременности диагностики увеличенного кровотока по артериовенозной фистуле очень важен, особенно при учете того, что в структуре летальности осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы занимают первое место и составляют около половины всех случаев. Если разбирать гемодинамические нарушения, возникающие при функционировании фистулы, то они эквивалентны гемодинамическим сдвигам при врожденном дефекте межжелудочковой или межпредсердной перегородки, то есть длительно существующему сбросу крови «слева направо». При наличии предсуществующей или сохраняющейся гипертензии становится очевидным, что своевременная диагностика и коррекция подобных нарушений может уменьшить количество осложнений и удлинить сроки жизни пациентов.

Таблица 1

Характеристика постоянных сосудистых доступов для проведения хронического гемодиализа

Методика сосудистого доступа	Преимущества	Длительность формирования
A-V фистула «конец вены в конец артерии» «бок вены в бок артерии» «конец вены в бок артерии»	Хороший кровоток Длительность функционирования Наиболее гемодинамически выгодный способ	Возможно развитие синдрома «обкрадывания» кисти Возможно развитие синдрома венозного застоя в кисти Увеличение сердечного выброса и венозного возврата
Протезирование с помощью аутовены	Имеет историческое значение	
Протезирование с помощью пуповины	Имеет историческое значение	
Протезирование с помощью Gogo-Tex®	Относительная быстрота формирования Возможность использования сосудов любой локализации Возможность использования у «проблемных» больных Достаточная скорость кровотока	Ограниченный срок функционирования Относительно высокая частота инфицирования Относительно высокая частота тромбирования
Постоянный венозный катетер с дакроновой манжетой	Быстрота формирования Отсутствие дополнительного артериовенозного сброса крови	Недостаточный кровоток «Заламывание» катетера Высокая вероятность рециркуляции Тромбирование Инфицирование с возможной генерализацией инфекции Воздушная эмболия Осложнения при постановке Относительно короткий срок функционирования Развитие стеноза вены

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В схему обследования больных отделения гемодиализа СПбГМА им. И.И. Мечникова было включено ежегодное эхокардиографическое обследование. В процессе проведения планового исследования у значительной части больных обратили на себя внимание изменения правых камер сердца, характерные для их объемной перегрузки, что заставило задуматься о наличии избыточного сброса по артериовенозной фистуле.

Целью нашего исследования было определение взаимосвязи величины шунтового кровотока по артериовенозной фистуле с динамикой изменений эхокардиографических параметров у диализных пациентов.

Обследованы 62 больных с ХПН, получавших лечение в различных отделениях гемодиализа Санкт-Петербурга и Новоалтайска, из них 36 мужчин и 26 женщин. Средний срок диализа, иначе говоря, срок существования артериовенозной фистулы, составил 33 ± 50 мес (от 2 до 240 мес). У 53 больных артериовенозная фистула располагалась в типичном месте на предплечье, у 9 больных – на плече. Пятеро больных обследованы повторно до и после реконструкции фистулы с целью уменьшения объема сброса.

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате VIVID-3 фирмы GE Medical Systems секторным датчиком с частотой сканирования 3,5 МГц с использованием триплексного режима. Сканирование артериовенозной фистулы проводилось линейным датчиком с частотой сканирования 7 МГц в В-режиме с цветным доплеровским картированием и с использованием сосудистой программы. В протокол стандартного эхокардиографического исследования, рекомендованного Американской ассоциацией эхокардиогра-

фистов, входит обязательная оценка размеров камер сердца, сократительной функции миокарда, состояния клапанного аппарата [7]. Особое внимание обращается на состояние листков перикарда, наличие свободной жидкости или фибрина. При исследовании артериовенозной фистулы оценивалось состояние артерий и вен, формирующих AV-фистулу, и состояние анастомоза. Расчет объемной скорости кровотока через анастомоз определялся по формуле, заложенной в программу ультразвукового сканера:

где V – объемная скорость кровотока ($\text{см}^3/\text{мин}$), A – площадь поперечного сечения сосуда (см^2), VTI – интеграл линейной скорости потока через анастомоз ($\text{см}/\text{сек}$). Величину шунтового кровотока соотносили с величиной сердечного выброса (SV), измеренного при эхокардиографическом исследовании. Для стандартизации результатов объемная скорость кровотока пересчитывалась на стандартную площадь поверхности тела ($1,73 \text{ м}^2$) по формуле:

$$V^1_{(\text{мл}/\text{мин})} = V \frac{1,73}{S},$$

где S – площадь поверхности тела пациента (м^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные, полученные при эхокардиографическом исследовании и доплерографии артериовенозной фистулы всей группы пациентов, представлены в табл. 2, где для сравнения приведены средние и максимально допустимые величины исследуемых показателей.

Как следует из табл. 2, размеры левого предсердия, толщина миокарда и фракция выброса ле-

Таблица 2

Эхокардиографическое и доплерографическое обследование пациентов с ХПН на программном гемодиализе и имеющих артериовенозную фистулу ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Нормальные величины	Данные обследования	p
Диаметр анастомоза AV-фистулы (см)	Нет данных	$0,18 \pm 0,03$	-
VTI (см/сек)	Нет данных	$204,9 \pm 54,9$	-
Кровоток по AV-фистуле (в % от сердечного выброса)	$10,5 \pm 0,3$	$6,0 \pm 2,1$	$p < 0,05$
Кровоток по AV-фистуле (мл/мин)	$805,6 \pm 31,7$	$464,6 \pm 161,8$	$< 0,001$
Кровоток по AV-фистуле с поправкой на площадь поверхности тела (мл/мин)	Нет данных	$470,4 \pm 157,3$	-
Диаметр левого предсердия (мм)	$30 \pm 0,3 (< 40)$	$39 \pm 4,7$	$< 0,001$
Конечный диастолический диаметр левого желудочка (мм)	$47 \pm 0,4 (< 57)$	$50 \pm 0,5$	$< 0,01$
Толщина задней стенки левого желудочка (мм)	$8,5 \pm 1,5 (< 12)$	$11,6 \pm 2,0$	НД
Толщина межжелудочковой перегородки (мм)	$8,5 \pm 1,5 (< 12)$	$11,8 \pm 2,4$	НД
Фракция выброса левого желудочка (%)	$58 \pm 0,06 (> 55)$	57 ± 7	НД
Диаметр правого предсердия (мм)	$37 \pm 0,4 (< 45)$	45 ± 6	$< 0,01$
Диаметр правого желудочка (мм)	$35 \pm 0,4 (< 44)$	$42 \pm 5,3$	$< 0,01$
Диаметр легочной артерии (мм)	$18 \pm 0,3 (< 24)$	$24 \pm 5,3$	НД
Расчетное давление в легочной артерии (мм рт. ст.)	$15,2 \pm 1,05 (< 28)$	$32 \pm 5,3$	$< 0,001$

Примечание. Здесь и далее в табл. 3–7 НД – не достоверно.

Таблица 3

Величины шунтового кровотока в зависимости от расположения артериовенозной фистулы ($X \pm m$)

Показатель	Место наложения анастомоза		р
	В нижней 1/3 предплечья	На плече	
Количество больных	53	9	
Диаметр анастомоза (см)	0,18-0,03	0,19±0,03	НД
Объемная скорость кровотока (в % от сердечного выброса)	6,0±2,1	5,27±1,9	НД
Объемная скорость кровотока (мл/мин)	464,6±161,8	430,8±166,6	НД
Объемная скорость кровотока с поправкой на площадь тела (мл/мин)	470,4±157,3	386,9±123,4	НД

вого желудочка существенно не отличались от средненормальных величин, однако находились на верхней границе нормы, что характерно для длительно существующей артериальной гипертензии. Размеры правых камер сердца, диаметр легочной артерии и расчетное давление в малом круге кровообращения достоверно отличались от средненормальных показателей. Средний диаметр анастомоза артериовенозной фистулы составил 0,18±0,03 см. Величины кровотока по артериовенозной фистуле составили: 6,0±2,1% (1,7 – 14%) от сердечного выброса, 464,6±161,8 мл/мин (от 160 до 1050 мл/мин) или 470,4±157,3 мл/мин (от 172,1 до 1940 мл/мин) с поправкой на площадь поверхности тела, что достоверно отличалось от имеющихся литературных данных (10,5±0,3%, 805,6±31,7 мл/мин) [8, 9].

Отдельным вопросом было изучение взаимосвязи величины шунтового сброса по AV-фистуле в зависимости от места ее формирования. Данные представлены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, диаметр анастомоза у артериовенозных фистул, расположенных на плече, составил 0,19±0,03 см, объемная скорость кровотока – 430,8±166,6 мл/мин (от 218 до 1940 мл/мин) или 5,27±1,9% от сердечного выброса, при пересчете на стандартную площадь тела скорость кровотока была 386,9±123,4 мл/мин (от 251 до 560

мл/мин). Достоверных различий показателей не выявлено, и это указывает на то, что место наложения анастомоза при формировании AV-фистулы не влияет на объемную скорость кровотока.

При анализе полученных данных была выявлена высокая степень корреляции между величиной кровотока по артериовенозной фистуле (в % от сердечного выброса и в мл/мин), диаметром анастомоза и основными эхокардиографическими показателями левых и правых камер сердца, а также диаметром и расчетным давлением в легочной артерии. Данные представлены в табл. 4.

Как следует из табл. 4, не получено корреляции между кровотоком по артериовенозной фистуле и фракцией выброса левого желудочка ($r = 0,14$). Обнаружена вполне закономерная высокая степень корреляции между кровотоком и диаметром артериовенозного анастомоза ($r = 0,69$, $p < 0,01$). В табл. 4 показаны коррелятивные взаимосвязи между величиной кровотока по артериовенозной фистуле и левыми камерами сердца, что закономерно и вполне объясняется длительно предсуществующей или сохраняющейся гипертензией у больных с ХПН. Наиболее интересные, на наш взгляд, зависимости получены между кровотоками по фистуле и диаметрами правого предсердия ($r = 0,51$ -0,56, $p < 0,01$), правого желудочка ($r = 0,38$ -0,45, $p < 0,01$ -0,05), легочной артерии ($r = 0,43$ -0,53 $p < 0,01$) и рас-

Таблица 4

Взаимосвязь скорости кровотока по артериовенозной фистуле с данными эхокардиографического исследования

Показатель	Кровоток по артериовенозной фистуле		
	% от сердечного выброса	мл/мин	с поправкой на площадь поверхности тела (мл/мин)
	r (p)	r (p)	r (p)
Диаметр анастомоза	0,67($p < 0,01$)	0,69($p < 0,01$)	0,69($p < 0,01$)
Диаметр левого предсердия (мм)	0,47($p < 0,01$)	0,37($p < 0,05$)	0,46($p < 0,01$)
Конечный диастолический диаметр левого желудочка (мм)	0,37($p < 0,05$)	0,47($p < 0,01$)	0,47($p < 0,01$)
Толщина задней стенки левого желудочка (мм)	0,39($p < 0,05$)	0,5($p < 0,01$)	0,5($p < 0,01$)
Толщина межжелудочковой перегородки (мм)	0,46($p < 0,01$)	0,5($p < 0,01$)	0,5($p < 0,01$)
Фракция выброса левого желудочка (%)	0,13НД	0,14НД	0,14НД
Диаметр правого предсердия (мм)	0,56($p < 0,01$)	0,51($p < 0,01$)	0,55($p < 0,01$)
Диаметр правого желудочка (мм)	0,45($p < 0,01$)	0,38($p < 0,05$)	0,43($p < 0,01$)
Диаметр легочной артерии (мм)	0,52($p < 0,01$)	0,43($p < 0,01$)	0,53($p < 0,01$)
Расчетное давление в легочной артерии (мм рт. ст.)	0,40($p < 0,05$)	0,33($p < 0,05$)	0,57($p < 0,01$)

Характеристика больных в зависимости от объемного кровотока по артериовенозной фистуле ($\bar{X} \pm m$)

Группы пациентов	Диаметр анастомоза (см)	Кровоток	
		в % от сердечного выброса	мл/мин
Все больные (n=62)	0,18±0,03	6,0±2,1	464,6±161,8
Скорость кровотока < 500 мл/мин (n=38)	0,18±0,025	4,8±0,23	379,5±35,0
Скорость кровотока 500-800 мл/мин (n=18)	0,20±0,018	7,98±1,2	543,6±80,0
Скорость кровотока > 800 мл/мин (n=6)	0,31±0,11	16,7±5,4	1203,3±432,9
p	НД	4-2 <0,01 4-3 <0,05	4-2 p <0,001

четным давлением в легочной артерии ($r=0,33-0,57$, $p<0,05-0,01$). По своим гемодинамическим характеристикам эти изменения приближаются к врожденным порокам сердца со сбросом крови слева направо, при которых первично страдают именно правые полости сердца. Таким образом, получены убедительные данные о влиянии шунтового кровотока по артериовенозным фистулам на изменение правых камер сердца, размер и расчетное давление в легочной артерии.

Следующим этапом нашей работы стало определение наиболее безопасных в плане развития патологических изменений правых камер сердца величин шунтового кровотока при сохранении, разумеется, возможности проведения адекватного диализа. Учитывая то, что во время сеанса гемодиализа скорость кровотока составляет 250–300 мл/мин и в отечественных отделениях редко выходит за эти пределы, мы позволили себе разделить всех пациентов на три группы в зависимости от кровотока по артериовенозной фистуле (табл. 5).

Как следует из табл. 5, средняя объемная скорость кровотока по артериовенозной фистуле составила 464,6±161,8 мл/мин, или 6,0±2,1 от сердечного выброса. Минимальный кровоток был 217,9 мл/мин (1,7%), максимальный – 1940 мл/мин (18,4%). У пациентов первой группы средняя скорость кровотока составила 379,5±35,0 мл/мин, или 4,80±23% от сердечного выброса (от 217,9 до 498

мл/мин). Во второй группе средняя скорость кровотока составила 543,6±80,0 мл/мин, или 8,0±1,2% от сердечного выброса (от 523 до 797 мл/мин). В третьей группе средняя скорость кровотока была 1203,3±432,9 мл/мин (от 941 до 1940 мл/мин), или 16,7±5,4% от сердечного выброса. У этих же пациентов при эхокардиографии регистрировалась дилатация правых камер сердца и легочной артерии, а также признаки начальной легочной гипертензии (повышение давления в легочной артерии более 30 мм рт. ст.), что и представлено в табл. 6.

Как следует из табл. 6, получены достоверные данные увеличения правых камер сердца ($p<0,05-0,001$) и диаметра легочной артерии ($p<0,01$) в группе больных, имеющих шунтовый сброс крови по артериовенозной фистуле более 800 мл/мин. Это свидетельствует о начальной перегрузке правых камер сердца и высокой вероятности развития декомпенсации.

У пяти больных в нашем наблюдении со средним сроком функционирования артериовенозной фистулы в течение 105,8±15,4 мес были выявлены клинические признаки сердечной недостаточности, которые уменьшались при временной остановке кровотока по AV-фистуле. Это послужило основным критерием к производству реконструктивных операций, направленных на снижение шунтового кровотока. Больные были обследованы непосредственно до операции и в течение полугодия после произведенной реконструкции артериовенозного анастомоза. Данные представлены в таблице 7.

Как следует из таблицы, средний диаметр анастомоза составлял 0,35±0,08 см (от 0,3 до 0,48 см)

Взаимосвязь эхокардиографических показателей с кровотоками по артериовенозным фистулам ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Все больные (n=62) 1	Меньше 500 мл/мин (n=38) 2	500–800 мл/мин (n=18) 3	Больше 800 мл/мин (n=6) 4	p
Диаметр левого предсердия (мм)	-	38±0,5	43±3,4	44±3,0	-
Конечный диастолический диаметр левого желудочка (мм)	50±5,6	50±0,5	54±4,1	53,55,5	НД
Толщина задней стенки левого желудочка (мм)	11,6±2,0	11,3±3,2	13,0±2,2	12,6±0,2	НД
Толщина межжелудочковой перегородки (мм)	11,8±2,4	11,5±3,2	13,3±2,4	13,6±1,4	НД
Фракция выброса левого желудочка (%)	57±7	60±5,5	57±5,8	53±7	НД
Диаметр правого предсердия (мм)	45±6	44,5±0,5	50,0±6,4	57±1,0	2-4<0,001
Диаметр правого желудочка (мм)	42±5,3	42,0±1,0	45±5,3	47,5±2,5	2-4<0,05
Диаметр легочной артерии (мм)	-	24,0±0,5	26±2,2	26±0	2-4<0,01
Расчетное давление в легочной артерии (мм Hg)	-	28,0±8,5	34±7,3	34±9	НД

Таблица 6

Таблица 7

Характеристика больных до и после реконструкции артериовенозной фистулы ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	До реконструкции (n=5)	После реконструкции (n=5)	p
Диаметр анастомоза AV-фистулы (см)	0,35±0,08	0,18±0,03	0,05
VTI (см/сек)	229,5±68,8	236,5±81,4	NS
Кровоток по AV-фистуле (в % от сердечного выброса)	17,8±5,5	5,8±2,3	0,01
Кровоток по AV-фистуле (мл/мин)	1162,4±475,5	424,5±92,8	0,001
Кровоток по AV-фистуле с поправкой на площадь поверхности тела (мл/мин)	1306,5±422,9	435,8±107,3	0,001
Диаметр левого предсердия (мм)	46,3±5,0	41,7±7,3	НД
Конечный диастолический диаметр левого желудочка (мм)	55,0±6,0	52,7±3,8	НД
Толщина задней стенки левого желудочка (мм)	12,6±3,6	12,6±4,4	НД
Толщина межжелудочковой перегородки (мм)	12,4±3,3	13,1±4,4	НД
Фракция выброса левого желудочка (%)	61,0±16,5	64,0±9,5	НД
Диаметр правого предсердия (мм)	59±3,6	51,1±1,0	0,05
Диаметр правого желудочка (мм)	47,7±2,5	42,3±4,9	НД
Диаметр легочной артерии (мм)	26,0±0	23,5±0,7	0,01
Расчетное давление в легочной артерии (мм рт. ст.)	34,0±12,7	22,5±3,5	НД

до операции и в ходе реконструкции был уменьшен до $0,18 \pm 0,03$ ($p < 0,05$). Соответственно, объемная скорость кровотока уменьшилась с $1306,5 \pm 422,9$ мл/мин (от 1159 до 1940 мл/мин) до $435,8 \pm 107,3$ мл/мин ($p < 0,001$). В процентах от сердечного выброса это уменьшение составило $17,8 \pm 5,5\%$ – $5,8 \pm 2,3\%$ ($p < 0,01$). При повторном обследовании не было обнаружено динамики эхокардиографических показателей со стороны левых камер сердца, однако получены отчетливые положительные изменения размеров правого предсердия с $59 \pm 3,6$ мм до $51,1 \pm 1,0$ мм ($p < 0,05$) и диаметра легочной артерии с $26,0 \pm 0$ до $23,5 \pm 0,7$ мм ($p < 0,01$). Следует отметить тот факт, что все артериовенозные фистулы были расположены в нижней трети предплечья.

Таким образом, уменьшение шунтового сброса крови по артериовенозным фистулам привело как к позитивной динамике в состоянии пациентов – уменьшению проявлений сердечной недостаточности, увеличению толерантности к физическим нагрузкам, так и к объективной положительной динамике эхокардиографических и доплерографических показателей.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенной работы можно предположить основные диагностические критерии, которые позволяют сформулировать показания к реконструктивным операциям, направленным на уменьшение шунтового кровотока по артериовенозным фистулам (табл. 7).

Абсолютными показаниями, на наш взгляд, следует считать появление и прогрессирование сердечной недостаточности при исключении или минимизации других ее причин, расширение правого предсердия более 50 мм в сочетании с увеличением давления в легочной артерии выше 40 мм

рт. ст. и скоростью кровотока больше 1000 мл/мин, или 10% от сердечного выброса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Сформированный артериовенозный анастомоз обуславливает определенные эхокардиографические изменения, не связанные с основным заболеванием, наличием у пациента хронической почечной недостаточности и артериальной гипертензии, а несущие все гемодинамические признаки шунтирования крови «слева направо».

2. Целесообразно включить эхокардиографию и доплерографическое исследование артериовенозной фистулы в обязательное ежегодное обследование больных, находящихся на программном гемодиализе.

3. Абсолютным показанием к реконструктивной операции является развитие и прогрессирование сердечной недостаточности с увеличением толерантности к физической нагрузке при уменьшении кровотока и исключении или незначительном влиянии на нее других факторов.

4. Эхокардиографическими и доплерографическими показаниями к реконструкции следует считать расширение правого предсердия до 50 мм, повышение расчетного давления в легочной артерии более 40 мм рт. ст., кровотока по артериовенозной фистуле 1000 мл/мин, или 10% от сердечного выброса и более.

5. Реконструкция артериовенозной фистулы со снижением кровотока до рекомендуемых величин приводит к уменьшению клинических проявлений сердечной недостаточности, обратному развитию изменений правых камер сердца и нормализации давления в легочной артерии.

6. Оптимальные величины кровотока по артериовенозной фистуле составляют около 500 мл/мин, что вполне достаточно для проведения стандартного диализа.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwich BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 1966; 275: 1089-1092
2. *NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access*. National Kidney Foundation, New York, 1997; 191
3. Мойсюк ЯГ, Беляев АЮ. *Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа*. ООО «Издательство «Триада», Тверь, 2004; 152
4. Maher JF (ed). *Replacement of renal function by dialysis*, 3rd ed. 1989; 1188
5. Henrich WL (ed). *Principles and practice of dialysis*. 1994; 478
6. Nissenson AR, Fine RN (eds). *Dialysis therapy*. Second edition. 1993; 417
7. Фейгенбаум Х. *Эхокардиография*. Пер. с англ. под ред. Митькова В.В. Видар, М.: 1999; 512
8. Енькина ТН. *Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с хронической почечной недостаточностью на программном гемодиализе*. Автореф... канд. мед. наук. СПб., 1999; 23
9. Енькина ТН, Гринев КМ, Лукичев БГ и др. О способах коррекции «избыточных» артериовенозных фистул у пациентов на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 1997; 1(3): 27-28

Поступила в редакцию 21.01.2006 г.

© Н.Ю.Коростелева, А.Ш.Румянцев, 2006
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:612.1722.004.58

Н.Ю. Коростелева, А.Ш. Румянцев

АДЕКВАТНО ЛИ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ В ОЦЕНКЕ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ?

N.Yu. Korosteleva, A.Sh. Rumyantsev

IS THE USE OF HEART RATE ADEQUATE IN ASSESSMENT OF PHYSICAL CAPACITY OF HEMODIALYSIS PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE?

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ – определить, как использовать частоту сердечных сокращений (ЧСС) для оценки физической работоспособности диализных больных. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 147 клинически стабильных больных, получающих лечение гемодиализом. У всех пациентов проводили эргоспирометрию, эхокардиографию. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У 45% больных выявлено умеренное снижение сердечного выброса, несмотря на отсутствие типичных жалоб. ЧСС на высоте нагрузки не отражала величину выполненной работы и ее мощность. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Комбинация ЧСС на высоте нагрузки и времени достижения максимальной нагрузки позволяла адекватно оценить физическую работоспособность у больных как без сердечной недостаточности, так и при ее наличии.

Ключевые слова: гемодиализ, физическая работоспособность, частота сердечных сокращений.

ABSTRACT

THE AIM of the study was to assess the ability of heart rate to determine physical capacity of dialysis patients. **PATIENTS AND METHODS.** Under investigation there were 147 dialysis patients. In all the patients spiroergometry and echocardiography were used. **RESULTS.** The decreased stroke volume was registered in 45% of the patients despite the absence of clinical signs. Heart rate did not reflect the volume of the fulfilled work and its power. **CONCLUSION.** A combination of heart rate at the peak of loading and the time of achieving the maximal capacity for work allowed adequate assessment of the physical capacity for work both with and without heart failure.

Key words: hemodialysis, physical capacity, heart rate.

ВВЕДЕНИЕ

Под физической работоспособностью понимается способность пациента выполнять максимально возможный объем механической работы в течение определенного времени [1]. Для ее оценки обычно применяют эргометрические (количество и качество проделанной работы в единицу времени) и физиологические показатели (определяют уровень адаптации организма к данной нагрузке). Традиционно с этой целью используют ряд параметров, среди которых наиболее популярным является частота сердечных сокращений (ЧСС).

Адекватная оценка физической работоспособности у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) важна не только с медицинской, но и с социальной точки зрения. Однако использование ЧСС в качестве интегрального ориентира при оценке

состояния кардиореспираторной системы у диализных пациентов представляется не вполне оправданной.

ЧСС у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД), зависит от множества причин. Среди них особое значение придают выраженности гидратации, дизэлектrolитемии, ацидоза, анемии, белково-энергетической недостаточности, дисфункции автономной нервной системы [1–4].

«Золотым стандартом» оценки физической работоспособности является максимальное поглощение кислорода (МПК). Однако взаимосвязь между ЧСС и МПК отмечается не всеми авторами [5, 6]. Данное исследование предпринято для того, чтобы уточнить, можно ли использовать ЧСС как критерий физической работоспособности при ХБП, и если да, то в каких ситуациях.

Распределение больных по полу, возрасту и основной патологии почек

Диагноз	Всего	М	Ж	Возраст, лет ($\bar{X} \pm m$)
Всего	147	83	64	40,3 $\pm$ 1,0
Хронический гломерулонефрит (ХГН)	105	59	46	40,2 $\pm$ 2,0
Сахарный диабет (СД)	8	5	3	42,2 $\pm$ 3,1
Хронический пиелонефрит (ХП)	15	7	8	52,8 $\pm$ 1,9
Поликистоз почек (ПК)	13	5	8	44,2 $\pm$ 2,6
Прочие (ПР)	6	3	3	35,5 $\pm$ 3,4

Клинико-лабораторные показатели у обследованных больных, $\bar{X} \pm m$

Показатель	Величина
Длительность диализной терапии КТ/V, у. е.	29,5 $\pm$ 2,7
Индекс массы тела, кг/м ²	1,21 $\pm$ 0,04
Систолическое АД, мм рт. ст.	138 $\pm$ 2
Диастолическое АД, мм рт. ст.	84 $\pm$ 1
Пульсовое АД, мм рт. ст.	54,5 $\pm$ 1,4
Гематокрит, %	24,4 $\pm$ 0,6
Гемоглобин, г/л	78,7 $\pm$ 2,0
Общий белок, г/л	71,1 $\pm$ 0,9
Альбумин, г/л	37,6 $\pm$ 0,8
Креатинин до ГД, мкмоль/л	981 $\pm$ 23
Мочевина до ГД, моль/л	23,2 $\pm$ 0,7
Калий до ГД, моль/л	5,2 $\pm$ 0,1
Натрий до ГД, моль/л	138,4 $\pm$ 0,4
Кальций общий до ГД, моль/л	2,28 $\pm$ 0,03
Фосфор до ГД, моль/л	2,18 $\pm$ 0,15
Общий холестерин, моль/л	5,27 $\pm$ 0,13
Триглицериды	1,53 $\pm$ 0,14
Липопротеиды высокой плотности	0,68 $\pm$ 0,06

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 147 больных с ХБП, получающих лечение программным ГД. Среди них 83 мужчины и 64 женщины в возрасте 38,3 $\pm$ 1,0 года. Длительность диализной терапии составила 29,6 $\pm$ 2,8 года. Распределение пациентов по полу, возрасту и основной патологии представлено в табл. 1. Подавляющее большинство составляли больные хроническим гломерулонефритом (71,4%). В группу прочих хронических заболеваний вошли боль-

Характеристика физической работоспособности обследованных, $\bar{X} \pm m$

Показатель	Величина
Максимальное потребление кислорода, мл/кг/мин	20,1 $\pm$ 0,4
Выполненная работа, Дж	16562 $\pm$ 1246
Время достижения максимальной нагрузки, мин	5,34 $\pm$ 0,14
Мощность, Вт	110,3 $\pm$ 2,9
Частота сердечных сокращений до нагрузки	94,6 $\pm$ 1,5
Частота сердечных сокращений на высоте нагрузки	142,6 $\pm$ 2,1
Прирост частоты сердечных сокращений на высоте нагрузки, %	53,3 $\pm$ 2,3
Частота сердечных сокращений на высоте нагрузки в % к должной	77,2 $\pm$ 1,2
Минутный объем дыхания до нагрузки, л	10,7 $\pm$ 0,3
Минутный объем дыхания на высоте нагрузки, л	61,4 $\pm$ 1,8
Прирост минутного объема дыхания на высоте нагрузки, %	588 $\pm$ 41

ные амилоидозом и васкулитами. Наименьший возраст отмечался у больных из группы прочих хронических заболеваний, наибольший – у больных хроническим пиелонефритом. Число мужчин в целом по группе оказалось несколько больше, чем женщин, $p=0,027$.

У всех пациентов проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Всем больным выполнялась эргоспирометрия, дозу диализа рассчитывали по J.T.Daugirdas, 1995 [7]. Должную величину ЧСС определяли по таблицам L.J. Schaffield D. Roitman, 1976 [8].

Математический анализ полученных данных проводили с применением общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05. Для выявления междугрупповых различий использовали однофакторный дисперсионный анализ. Для выявления взаимосвязей между изучаемыми показателями вычисляли коэффициент линейной корреляции r Пирсона, а также проводили множественный пошаговый регрессионный анализ.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 2 приведены основные клинико-лабораторные показатели обследованных больных. Длительность диализной терапии была относительно невелика, признаки белково-энергетической недостаточности и анемии умеренные, артериальное давление (АД) скорректировано на рабочих цифрах, доза диализа достаточна, отмечались небольшая гиперфосфатемия и гипокальциемия, существенное снижение уровня липопротеидов высокой плотности.

Таблица 3

В табл. 3 приведены показатели, характеризующие физическую работоспособность пациентов. Максимальное потребление кислорода, выполненная работа, ее мощность умеренно снижены. Прирост ЧСС и ее величина в % к должной на высоте нагрузки также умеренно снижены. Минутный объем дыхания в покое, на высоте нагрузки и его прирост на высоте нагрузки достаточны.

Результаты регрессионного анализа для работы в Дж (зависимая переменная) и МПК (независимая переменная) у больных без сердечной недостаточности

	Бета	Стандартная ошибка	B	Стандартная ошибка	t	P
Константа						
МПК	0,790	0,103	-41600,4	8387,0	-4,96	0,000018
			2776,3	364,1	7,62	0,0000001

R= 0,790 R²= 0,624 F=58,1 p<,000001.

Результаты регрессионного анализа для работы в Дж (зависимая переменная) и ЧСС на высоте нагрузки у больных без сердечной недостаточности

	Бета	Стандартная ошибка	B	Стандартная ошибка	t	P
Константа						
ЧСС на высоте нагрузки	0,143	0,169	1405,4	22665,2	0,062	0,950
			122,0	144,6	0,844	0,404

R= 0,143 R²=0,020 F=0,712 p<,0,404.

Результаты множественного пошагового регрессионного анализа для работы в Дж (зависимая переменная) и альбумина, гемоглобина, возраста, длительности ГД, систолического АД, диастолического АД, времени достижения максимальной нагрузки, ЧСС на высоте нагрузки для больных без СН

	Бета	Стандартная ошибка	B	Стандартная ошибка	t	P
Константа						
Время достижения максимальной нагрузки	0,965	0,058	-31266,4	7859,5	-3,97	0,0003
ЧСС на высоте нагрузки	-0,101	0,058	12103,3	737,7	16,46	0,0000001
			-86,1	50,1	-2,71	0,045

R= 0,945 R²= 0,893 F=137,7 p<,000001.

При проведении корреляционного анализа выявлена взаимосвязь между максимальным потреблением кислорода и креатинином до ГД (r=0,264, p=0,020), гемоглобином (r=0,341, p=0,002), возрастом (r=-0,253, p=0,003), общим белком (r=0,238, p=0,041). ЧСС на высоте нагрузки была взаимосвязана только с возрастом (r=-0,359, p=0,0001), ударным объемом (r=0,350, p=0,004).

Так как наличие сердечной недостаточности снижает физическую работоспособность, пациентов разделили на 2 группы: с ударным объемом <55 мл (67 человек, сердечная недостаточность есть) и >55 мл (80 человек, сердечной недостаточности нет). В табл. 4 и 5 представлены результаты регрессионного анализа для выполненной работы в Дж (зависимая переменная) и МПК и ЧСС на высоте нагрузки у больных без сердечной недостаточности. Очевидно, что взаимосвязь между выполненной работой и ЧСС отсутствует. При добавлении к независимым переменным кро-

ме ЧСС на высоте нагрузки общего белка, гемоглобина, возраста, длительности ГД, систолического АД, диастолического АД, времени достижения максимальной нагрузки, минутного объема дыхания и проведении множественного пошагового регрессионного анализа модель становится высокодостоверной только при сочетании ЧСС на высоте нагрузки и времени достижения максимальной нагрузки (табл. 6).

В табл. 7 и 8 приведены результаты регрессионного анализа для мощности нагрузки в Вт (зависимая переменная) и МПК и ЧСС на высоте нагрузки у больных без сердечной недостаточности. Очевидно, что взаимосвязь между мощностью работы и ЧСС на высоте нагрузки отсутствует.

При добавлении к независимым переменным кроме ЧСС на высоте нагрузки общего белка, гемоглобина, возраста, длительности ГД, систолического АД, диастолического АД, времени достижения максимальной нагрузки, минутного объема дыхания и проведении множественного пошагового регрессионного анализа модель становится высокодостоверной только при сочетании ЧСС, гемог-

Результаты регрессионного анализа для мощности нагрузки в Вт (зависимая переменная) и МПК (независимая переменная) у больных без сердечной недостаточности

	Бета	Стандартная ошибка	B	Стандартная ошибка	t	P
Константа						
МПК	0,627	0,131	38,4	19,1	2,21	0,040
			3,9	0,831	4,76	0,00003

R= 0,627 R²= 0,393 F=22,712 p<,00003.

Результаты регрессионного анализа для мощности нагрузки в Вт (зависимая переменная) и ЧСС (независимая переменная) у больных без сердечной недостаточности

	Бета	Стандартная ошибка	B	Стандартная ошибка	t	P
Константа						
ЧСС на высоте нагрузки	0,133	0,169	95,2	40,8	2,33	0,025
			0,204	0,260	0,784	0,438

R= 0,133 R²= 0,017 F=0,615 p<,438.

Таблица 9

Результаты множественного пошагового регрессионного анализа для мощности в Вт (зависимая) и альбумина, гемоглобина, возраста, длительности ГД, систолического АД, диастолического АД, времени достижения максимальной нагрузки, ЧСС на высоте нагрузки для больных без сердечной недостаточности

	Бета	Стандартная ошибка	B	Стандартная ошибка	t	P
Константа			-0,661	16,3	-0,040	0,967
Время достижения максимальной нагрузки	0,657	0,106	14,8	2,41	6,15	0,000001
Гемоглобин	0,298	0,106	0,597	0,214	2,78	0,008704

R= 0,839 R²= 0,705 F=39,4 p<,000001.

Таблица 10

Результаты регрессионного анализа для работы в Дж (зависимая переменная) и МПК (независимая переменная) у больных с сердечной недостаточностью

	Бета	Стандартная ошибка	B	Стандартная ошибка	t	P
Константа			-19718,4	5392,9	-3,65	0,001
МПК	0,778	0,116	1812,4	271,6	6,67	0,0000001

R= 0,778 R²= 0,605 F=44,5 p<,000001.

Таблица 11

Результаты регрессионного анализа для работы в Дж (зависимая переменная) и ЧСС на высоте нагрузки (независимая переменная) у больных с сердечной недостаточностью

	Бета	Стандартная ошибка	B	Стандартная ошибка	t	P
Константа			-10826,5	12343,7	-0,87	0,388
ЧСС на высоте нагрузки	0,380	0,177	188,5	88,1	2,13	0,041

R= 0,380 R²= 0,144 F=4,57 p<,0,041.

Таблица 12

Результаты множественного пошагового регрессионного анализа для работы в Дж (зависимая переменная) и альбумина, гемоглобина, возраста, длительности ГД, систолического АД, диастолического АД, времени достижения максимальной нагрузки, ЧСС на высоте нагрузки для больных с сердечной недостаточностью

	Бета	Стандартная ошибка	B	Стандартная ошибка	t	P
Константа			-33240,5	8000,5	-4,15	0,0003
Время достижения максимальной нагрузки	0,756	0,106	5694,7	803,8	7,08	0,0000001
ЧСС на высоте нагрузки	0,282	0,106	140,1	52,9	2,64	0,013

R= 0,841 R²= 0,708 F=31,5 p<,000001.

лобина и времени достижения максимальной нагрузки (табл. 9).

В табл. 10 и 11 представлены результаты регрессионного анализа для выполненной работы в Дж (зависимая переменная) и МПК и ЧСС на высоте нагрузки у больных с сердечной недостаточностью. Очевидно, что взаимосвязь между выполненной работой и ЧСС отсутствует. При добавлении к независимым переменным кроме ЧСС на высо-

те нагрузки общего белка, гемоглобина, возраста, длительности ГД, систолического АД, диастолического АД, времени достижения максимальной нагрузки, минутного объема дыхания и проведении множественного пошагового регрессионного анализа модель становится высокодостоверной только при сочетании ЧСС на высоте нагрузки и времени достижения максимальной нагрузки (табл. 12).

В табл. 13 и 14 представлены результаты регрессионного анализа для мощности нагрузки в Вт (зависимая переменная) и МПК и ЧСС на высоте нагрузки у больных с сердечной недостаточностью. Очевидно, что взаимосвязь между выполненной работой и ЧСС отсутствует. При добавлении к независимым переменным кроме ЧСС на высоте нагрузки общего белка, гемоглобина, возраста, длительности ГД, систолического АД, диастолического АД, времени достижения максимальной нагрузки, минутного объема дыхания и проведении множественного пошагового регрессионного анализа модель становится достоверной только при учете времени достижения максимальной нагрузки (табл. 15).

ОБСУЖДЕНИЕ

Группа обследованных пациентов была клинически достаточно стабильной, длительность диализной терапии относительно невелика, диализная доза достаточна. Несмотря на это, у 45% больных отмечалось умеренное снижение ударного объема, что расценивали как проявление сердечной недостаточности.

В группе лиц без сердечной недостаточности выявлена связь между МПК и выполненной работой, а также мощностью нагрузки. Вместе с тем между ЧСС и выполненной работой, а также мощностью нагрузки связи не выявлено. В дальнейшем в анализ включали лишь такие показатели, определение которых относительно несложно. Среди них наиболее значимым оказалось время дос-

Результаты регрессионного анализа для мощности в Вт (зависимая переменная) и МПК (независимая переменная) у больных с сердечной недостаточностью

	Бета	Стандартная ошибка	B	Стандартная ошибка	t	P
Константа			43,4	20,1	2,15	0,039
МПК	0,593	0,149	4,03	1,01	3,96	0,0004

R= 0,593 R²= 0,351 F=15,7 p<,0004.

Таблица 13

способности у диализных больных должно основываться на прямом определении МПК, но не на ЧСС [9, 10]. Учитывая результаты нашего исследования, сочетание двух показателей – ЧСС на высоте нагрузки и время достижения максимальной нагрузки – довольно точно отражает физическую работоспособность больных, получающих лечение гемодиализом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка физической работоспособности диализных больных предполагает использование эргоспирометрии. Однако данный метод требует весьма дорогостоящей аппаратуры и специально обученного персонала. Нами продемонстрирована возможность применения для этой цели традиционной велоэргометрии. Регистрация времени достижения максимальной переносимой больным нагрузки в сочетании с ЧСС представляется удобным способом выявить физические возможности пациента и скорректировать программу лечебной физкультуры.

Результаты регрессионного анализа для мощности в Вт (зависимая переменная) и ЧСС на высоте нагрузки (независимая переменная) у больных с сердечной недостаточностью

	Бета	Стандартная ошибка	B	Стандартная ошибка	t	P
Константа			70,8	37,6	1,88	0,070
ЧСС на высоте нагрузки	0,251	0,186	0,363	0,269	1,35	0,188

R= 0,251 R²= 0,063 F=1,82 p<,188.

Таблица 14

Результаты множественного пошагового регрессионного анализа для мощности в Вт (зависимая переменная) и альбумина, гемоглобина, возраста, длительности ГД, систолического АД, диастолического АД, времени достижения максимальной нагрузки, ЧСС на высоте нагрузки у больных с сердечной недостаточностью

	Бета	Стандартная ошибка	B	Стандартная ошибка	t	P
Константа			5,62	26,4	0,212	0,833541
Время достижения максимальной нагрузки	0,755	0,121	16,5	2,66	6,22	0,000001
ЧСС на высоте нагрузки	0,154	0,121	0,222	0,175	1,27	0,214841

R= 0,789 R²= 0,624 F=21,5 p<,000001.

Таблица 15

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Макарова ГА. Спортивная медицина. Советский спорт, М., 2004; 74-79
2. Rubinger D, Sapoznikov D, Pollak A et al. Heart rate variability during chronic hemodialysis and after renal transplantation: Studies in patients without and with systemic amyloidosis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1972-1981
3. Rydzewski A, Malyszko J, Borawski J et al. Heart rate variability in diabetic and non-diabetic renal transplant patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;

40: 804-808

4. Severi S, Cavalcanti S. Electrolytes and pH dependence of heart rate during hemodialysis: a model-based analysis. *Artif Organs* 2000; 24: 245-260

5. Severi S, Cavalcanti S, Mancini E et al. Heart rate response to hemodialysis-induced changes in potassium and calcium levels. *J Nephrol* 2001; 14: 488-496

6. Vallebona A, Gigli G, Orlandi S et al. Heart rate response to graded exercise correlates with aerobic and ventilatory capacity in patients with heart failure. *Clin Cardiol* 2005; 28 (1): 25-29

7. Tsuyuki K, Kimura Y, Chiashi K et al. Oxygen uptake efficiency slope as monitoring tool for physical training in chronic hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2003; 7 (4): 461-467

8. Daugirdas JT. Simplified equations for monitoring Kt/V, PCRn, eKT/V and ePCRn. *Adv Ren Replace Ther* 1995; 2 (4): 295-304

9. Schaffield LJ, Roitman D. Stress testing methodology. *Progr Cardiovascular Dis* 1976; 19 (1): 33-49

10. Mallie JP, Moskovtchenko JF, Quard S et al. Study of the criteria of evaluation of the exercise capacity of the chronic hemodialyzed subject. *Pathol Biol (Paris)* 1975; 23 (8): 609-614

11. Diesel W, Noakes TD, Swanepoel C et al. Isokinetic muscle strength predicts maximum exercise tolerance in renal patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1990; 16 (2): 109-114

тижения максимальной нагрузки, при учете которого появлялась достоверная связь между выполненной работой и ЧСС на высоте нагрузки. На мощность нагрузки влияли время достижения максимальной нагрузки и уровень гемоглобина.

В группе лиц с сердечной недостаточностью выполненная работа зависела от МПК. Влияние ЧСС на высоте нагрузки было на грани достоверности. Однако при добавлении в модель времени достижения максимальной нагрузки связь между выполненной работой и ЧСС на высоте нагрузки становилась достоверной.

Аналогичная картина наблюдалась при анализе мощности нагрузки у больных с сердечной недостаточностью.

Физическая работоспособность определяется в первую очередь состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также выраженностью анемии. В связи с этим многие исследователи показали, что определение физической работоспо-

Поступила в редакцию 20.03.2006 г.

© Р.В.Бабаханян, О.Д.Ягмуров, Л.В.Петров, 2006
УДК 616-001-06:616.61

Р.В. Бабаханян, О.Д. Ягмуров, Л.В. Петров

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОРАЖЕНИЙ ПОЧЕК ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРМОХИМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ

R.V. Babakhanyan, O.D.Yagmurov, L.V. Petrov

CLINICO-MORPHOLOGICAL CHARACTERIZATION OF LESIONS OF THE KIDNEYS CAUSED BY COMBINED THERMO-CHEMICAL TRAUMA

Кафедра судебной медицины и правоведения; кафедра патологической анатомии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить влияние комбинации термических и токсических факторов среды пожара на динамику поражения почек. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Объектами исследования послужили кусочки почек от 47 трупов людей, погибших в результате воздействия факторов пожара, и соответствующие медицинские карты стационарных больных. Для моделирования комбинированного термохимического поражения использованы 48 белых беспородных крыс. Срезы почечной ткани окрашивали гематоксилином-эозином и по Ван-Гизону. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пострадавших, получивших комбинированную термохимическую травму, концентрация мочевины по истечении первых суток составляла в среднем $9,1 \pm 0,78$ ммоль·л⁻¹, на вторые – $10,9 \pm 1,06$ ммоль·л⁻¹, достигая к 6 суткам $14,6 \pm 2,51$ ммоль·л⁻¹. Корреляционный анализ показал, что на протяжении первых 3 суток концентрация мочевины определяется как тяжестью термической травмы, так и содержанием СОНб на момент поступления в стационар, позже связь с этими характеристиками повреждений ослабевает. При гистологическом исследовании в случаях комбинированного воздействия высокой температуры и СО по сравнению с изолированной термической травмой наблюдались более выраженные изменения, которые приобретали злокачественное течение и характеризовались некрозом эпителия не только извитых, но и прямых канальцев; в перитубулярных пространствах – резкое полнокровие капилляров и диапедезные кровоизлияния; в гломерулярном аппарате – полнокровие петель капилляров, а с увеличением площади поражения отмечался также и белковый выпот в мочевое пространство клубочков. Выявленные изменения на ранних сроках посттравматического периода можно объяснить воздействием гипоксии и биологически активных веществ, выделяющихся в большом количестве при ожоге. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При комбинированных термохимических поражениях, развивающихся вследствие воздействия факторов пожара, отмечается выраженный нефротоксический эффект, морфологическим проявлением которого являются изменения, характерные для гломерулонефрита. Клинико-лабораторные данные, динамики летальности на протяжении посттравматического периода и морфологические изменения в почках свидетельствуют о том, что повреждение почек является существенным фактором, влияющим на исход комбинированной травмы.

Ключевые слова: термохимическая травма, почки, морфология.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess effects of a combination of thermal and toxic factors of the fire environment on dynamics of kidney lesions. **MATERIAL AND METHODS.** Pieces of the kidneys from 47 corpses of humans dead due to action of fire factors, and corresponding medical case histories of stationary patients were used as objects of the investigation. For modeling a combined thermo-chemical injury 48 outbred white rats were used. Sections of the renal tissue were stained with hematoxylin-eosin after Van-Gieson. **RESULTS.** In victims of the combined thermo-chemical injury the concentration of urea after the first day was 9.1 ± 0.78 , on the second day – 10.9 ± 1.06 mmol·l⁻¹, amounting to 14.6 ± 2.51 mmol·l⁻¹ by the 6th day. A correlation analysis has shown that during the first 3 days the urea concentration depended both on severity of trauma and the content of COHb at the moment of admission to hospital. Later the connection with these features of injury became weaker. Histological investigations of cases of combined effects of high temperature and CO have found more pronounced alterations as compared with an isolated thermal trauma, that possessed a malignant course and were characterized by necrosis of the epithelium of not only convoluted tubules, but also of the straight tubules; in the peritubular spaces there was sharp plethora of the capillaries and diapedetic hemorrhages. In the glomerular apparatus there was plethora of capillary loops and an extension of the area was also accompanied by protein exudates into the urinary space of the glomeruli. The detected changes at the early posttraumatic period can be accounted for by effects of hypoxia and biologically active substances excreted in great amounts in burns. **CONCLUSION.** Combined thermochemical injuries resulting from action of fire factors are characterized by a marked nephrotoxic effect with morphological manifestations typical of glomerulonephritis. Clinico-laboratory findings, dynamics of lethality during the posttraumatic period and morphological alterations in the kidneys suggest that lesions of the kidneys are a substantial factor influencing the outcome of the combined trauma.

Key words: thermochemical trauma, kidneys, morphology.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в условиях крупного города термические ожоги составляют значительную часть всех травматических поражений. Так, в Санкт-Петербурге ежегодно термические ожоги получают 28 тыс. человек, что составляет 5,6–6,4% в структуре травмы. При этом, несмотря на то что пострадавшие в условиях пожара составляют лишь 7,2% от общего числа обожженных, среди умерших вследствие ожогов их доля достигает 55% [1]. При пожарах организм человека, помимо высокотемпературных факторов (пламени, повышенной температуры, раскаленных газов), подвергается воздействию токсичных продуктов термического разложения и горения, ведущая роль среди которых принадлежит оксиду углерода (СО) [2, 3].

Оксиуглеродная интоксикация, сопровождающаяся гемической гипоксией, рабдомиолизом и вторичной миоглобинурией, также может приводить к поражению почек [4]. Известно, что карбоксигемоглобинемия сопровождается нарушениями перекисного окисления липидов и расстройствами кровообращения в органах, в частности, в почках [5, 6]. В то же время в литературе не нашли должного отражения вопросы, связанные с широко распространенным комбинированным действием на почечную ткань термических и токсических факторов среды пожара.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектами исследования послужили кусочки почек от 47 трупов людей, из которых 14 погибли в условиях пожара и 33 скончались в стационаре в сроки от 4 часов до 7 суток после повреждений, полученных при пожарах. Во всех этих случаях изучали акты судебно-медицинских исследований трупов, а в случаях смерти в стационаре, кроме того, объектами исследования явились медицинские карты стационарных больных. При изучении актов судебно-медицинских исследований трупов проводилась оценка площади термических поражений и содержания карбоксигемоглобина (СОНб) в крови. В медицинских картах стационарных больных, помимо площади ожогов и уровня СОНб на момент поступления, изучалась динамика уровня мочевины в крови пострадавших на протяжении посттравматического периода.

Объектами экспериментальных исследований явились 40 белых беспородных половозрелых крыс-самцов. Проведено две серии экспериментов. В первой серии опытов наркотизированным животным наносились контактные термические ожоги площадью 10 и 20% поверхности тела. В соответствии с площадью ожогов эксперименталь-

ные животные в этой серии были разделены на две группы.

Во второй серии экспериментов животных подвергали ингаляционным затравкам оксидом углерода (СО). В первой группе опытов в данной серии животных извлекали из затравочной камеры в момент появления судорожных подергиваний мышц и нарастания одышки; во второй группе затравку прекращали при принятии животными бокового положения. По извлечении из затравочной камеры животные каждой из групп, в свою очередь, были разделены на две подгруппы, в первой из которых наносились контактные термические ожоги площадью 10%, а во второй – площадью 20% поверхности тела.

В обеих сериях в первом эксперименте забор материала для исследования проводили через 30 минут после нанесения ожогов, во втором – через 1 сутки, в третьем и четвертом – через 3 и 5 суток соответственно. Через 30 минут после извлечения из затравочной камеры у животных проводили определение содержания СОНб в крови.

Для гистологического исследования кусочки ткани почек после фиксации в 10% нейтральном формалине заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону и ШИК (PAS) реакцией с Шиффидной кислотой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во второй серии экспериментов содержание карбоксигемоглобина в крови животных в первой группе спустя 30 минут после прекращения затравки колебалось в диапазоне 32–51%, составляя в среднем $38,4 \pm 1,7\%$, во второй – в диапазоне 39–58%, и была в среднем $46,7 \pm 2,0\%$.

У людей, погибших на месте пожара, СОНб в токсикологически значимых концентрациях выявлен в 36 (87,8%) случаях, при этом минимальное обнаруженное содержание СОНб составило 25%, максимальное – достигало 85%. Средняя концентрация СОНб была $57,4 \pm 12,82$. В этой группе пострадавших термические поражения отмечены в 26 случаях (63,4%), площадь их варьировала и превышала 30% поверхности тела.

На момент поступления в стационар концентрация СОНб в крови пострадавших превышала 20% в 62 (87,3%) случаях и составляла в среднем $24,2 \pm 1,08\%$. Общая площадь ожогов у пострадавших, доставленных в стационар, колебалась от 9 до 91% и составляла в среднем $51,4 \pm 3,64\%$, индекс тяжести термического поражения при этом был в среднем $125,0 \pm 11,8$ балла. В 7 наблюдениях клиническая картина соответствовала тяжелой

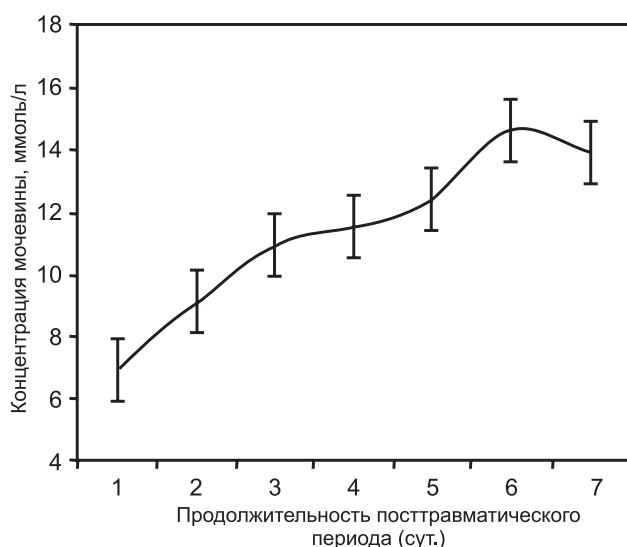


Рис. 1. Динамика концентрации мочевины в крови у пострадавших с комбинированной термехимической травмой.

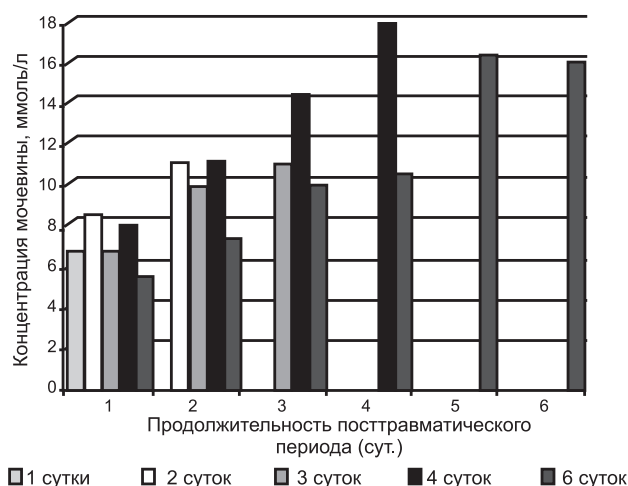


Рис. 2. Динамика концентрации мочевины в зависимости от продолжительности посттравматического периода.

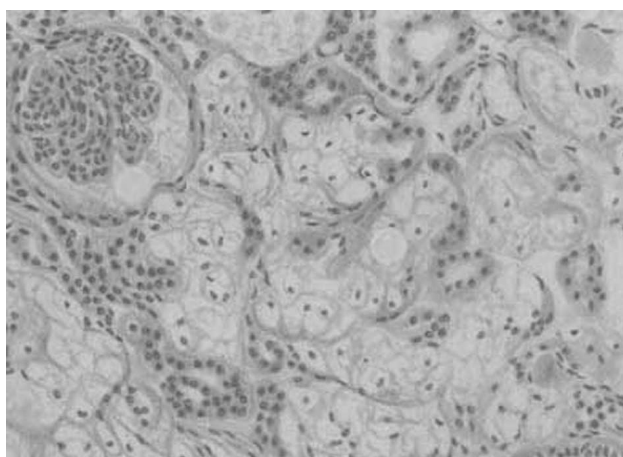


Рис. 3. Дистрофические изменения канальцев почек при термических ожогах (1-е сутки посттравматического периода). Окраска гематоксилин-эозином. $\times 200$.

оксиуглеродной интоксикации, а термические ожоги покровов тела в этих случаях отсутствовали.

У пострадавших, получивших комбинированную термическую и химическую травму, концент-

рация мочевины в крови в день поступления оставалась в пределах нормы; затем наблюдалась тенденция к нарастанию уровня мочевины, который по истечении первых суток составлял в среднем $9,1 \pm 0,78$ ммоль·л⁻¹, а на вторые сутки $10,9 \pm 1,06$ ммоль·л⁻¹, против среднего исходного содержания в $6,9 \pm 0,43$ ммоль·л⁻¹. Эта тенденция сохранялась до 6 суток, когда средняя концентрация мочевины в крови достигла $14,6 \pm 2,51$ ммоль·л⁻¹ (рис. 1). При этом темп нарастания уровня мочевины определялся длительностью посттравматического периода, и на протяжении 1–6 суток максимальные значения отмечались в последний день посттравматического периода (рис. 2).

Корреляционный анализ показал, что у пострадавших, скончавшихся на вторые сутки посттравматического периода, концентрация мочевины определяется как тяжестью термической травмы ($r = 0,551$), так и содержанием СОНб на момент поступления в стационар ($r = 0,307$). На третьи сутки связь с этими характеристиками повреждений ослабевает; коэффициенты корреляции составляют 0,358 и 0,288 соответственно. У пострадавших, скончавшихся в более поздние сроки посттравматического периода, достоверной связи между изучаемыми параметрами не установлено.

При гистологическом исследовании почек у лиц, погибших в результате ожогов, наиболее яркие изменения наблюдались в интерстициальной ткани и тубулярном аппарате нефрона. В этих структурах наблюдались признаки токсического воздействия. В строме почек можно было наблюдать отек, очаговое кровоизлияние и скопление лимфомакрофагальных клеток. В эпителии извитых канальцев наблюдались белковая дистрофия, отек и набухание отдельных эпителиоцитов. Эти изменения были более интенсивными при увеличении площади термического ожога. При комбинированном воздействии на организм высокой температуры и СО наблюдаемые изменения не только усугублялись, но и приобретали злокачественное течение. Дистрофические изменения сопровождались некрозом эпителия не только извитых, но и прямых канальцев (рис. 3).

В просвете канальцев отмечались белковые массы, часто с примесью эритроцитов. В перитубулярных пространствах наблюдалось резкое полнокровие капилляров и диапедезные кровоизлияния. В гломерулярном аппарате при комбинации термических ожогов и оксиглеродной интоксикации наблюдалось полнокровие петель капилляров, а с увеличением площади поражения отмечался также и белковый выпот в мочевое пространство клубочков (рис. 4).

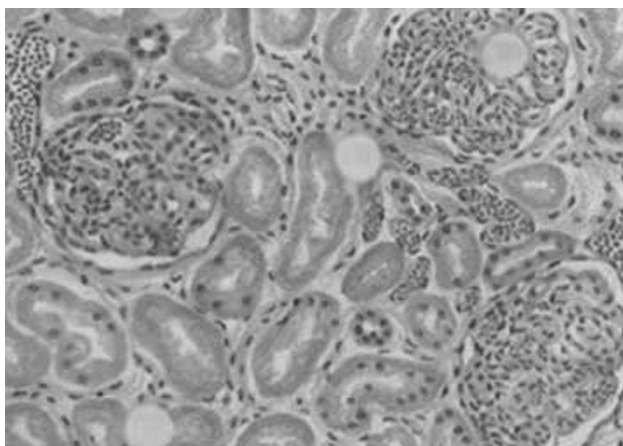


Рис. 4. Полнокровие петель капилляров и белковый выпот в мочевое пространство клубочков при комбинации термических ожогов и оксиглеродной интоксикации (2-е сутки посттравматического периода). Окраска гематоксилин-эозином. $\times 200$.

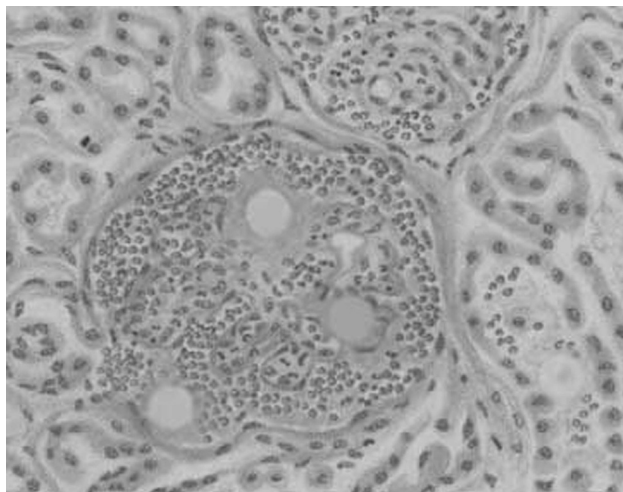


Рис. 5. Некроз эпителия канальцев и десквамация в просвет собирательных трубок при комбинации термических ожогов и оксиглеродной интоксикации (3-и сутки посттравматического периода). Окраска гематоксилин-эозином. $\times 200$.

По мере увеличения продолжительности посттравматического периода после комбинированного термического и химического повреждения морфологические изменения прогрессировали и носили более выраженный характер. Нефротоксическое воздействие изучаемых факторов отмечалось во всех структурных компонентах. На протяжении посттравматического периода белковое и жировое перерождение эпителия канальцев сопровождалось развитием некроза клеток, их разрушением и десквамацией в просвет собирательных трубок (рис. 5).

В отдаленные сроки (3-и сутки) в просвете канальцев наблюдалось скопление эритроцитов, гиалиновых цилиндров и миоглобина. В строме почек, особенно перитубулярно, отмечались очаги кровоизлияний, скопление макрофагальных и лимфоидных элементов. Отек сопровождался полнокровием сосудов интермедиарной зоны. В гломерулярном аппарате, особенно при комбинированных пораже-

ниях, были обнаружены признаки повреждения, в совокупности укладывавшиеся в понятие «минимальный гломерулит». При этом острая гиперемия петель сопровождалась расширением мезангиальных пространств за счет гиперклеточности и выпотом в полость капсулы клубочков.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало, что при комбинированном поражении на протяжении первых 2–3 суток посттравматического периода повышение уровня мочевины в крови отображает тяжесть как термического поражения, так и оксиглеродной интоксикации. Структурные изменения почек, происходящие при термических ожогах и отравлении СО, свидетельствуют о сильном нефротоксическом эффекте изученных факторов. Изменения в виде дистрофий и кровоизлияний в строме, обнаруженные при комбинированном воздействии термических факторов и оксида углерода, при минимальных сроках посттравматического периода можно объяснить воздействием гипоксии и биологически активных веществ, выделяющихся в большом количестве при ожоге. В совокупности морфологические изменения почек свидетельствуют о том, что уже через 30 мин. после ожога, и особенно при сочетании термического ожога с оксиглеродной интоксикацией, в организме развивается ранняя фаза стресса. Дальнейшее прогрессирование структурных изменений по мере увеличения длительности посттравматического периода, по-видимому, можно объяснить как непосредственным токсическим воздействием СО и гипоксии, так и появлением в избытке карбоксигемоглобина и карбоксимиоглобина. В литературе известно повреждающее воздействие высоких концентраций миоглобина на почечную ткань [6]. Также известно, что гипоксия вызывает глубокое угнетение метаболизма фосфолипидов, которое, в свою очередь, ведет к изменению липидного слоя и физико-химических свойств мембран почечных структур [7, 8]. По-видимому, эти глубокие изменения в составе почечных мембран при термических ожогах и воздействии СО являются отправной точкой прогрессии и будущих тяжелых повреждений. Образующиеся инфильтраты в строме, состоящие из макрофагов и лимфоцитов, в более поздние сроки комбинированного термического и токсического поражений начинают пролиферировать, усиливая гиперклеточность. За этим следует реакция выработки клетками цитокинов. Известно, что цитокины могут повреждать базальную мембрану, вызывать протеинемию и изменять антигенную

структуру базальных мембран, тем самым приводя к развитию гломерулита. Развитие инфильтрата может быть обусловлено и диффузией медиаторов в перитубулярное пространство с быстрым развитием повреждения интерстиция с последующей клеточной инфильтрацией и поражением нефрона. Вместе с тем образовавшийся инфильтрат в строме в перитубулярных пространствах может начать выработку интерлейкинов, которые в свою очередь стимулируют пролиферацию гломерулярных клеток с формированием гиперклеточности клубочков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при комбинированных термических поражениях, развивающихся вследствие воздействия факторов пожара, отмечается выраженный нефротоксический эффект. На протяжении посттравматического периода в гломерулярном аппарате почек развиваются изменения, характерные для гломерулонефрита.

Кроме того, в результате сравнения изменений, выявленных при исследовании секционного материала с изменениями в почках экспериментальных животных, установлено, что они сопоставимы, имеют однонаправленный характер и зависят как от количественных характеристик повреждающих факторов, так и от продолжительности посттравматического периода.

Сопоставление клинико-лабораторных данных и динамики летальности на протяжении посттравматического периода с морфологическими изменениями в почках свидетельствует о том, что развивающееся при комбинированных поражениях повреждение почек является существенным фактором, влияющим на исход травмы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Фаршатов МН, Дмитриенко ОД. Оказание помощи пострадавшим при пожарах. В: *Актуальные вопросы комбустиологии, реаниматологии и экстремальной медицины*. Из-во Мордовского университета, Саранск, 1996; 49-53
2. Иличкин ВС. *Токсичность продуктов горения полимерных материалов. Принципы и методы определения*. Химия, СПб; 1993; 12-16
3. Нечаев ЭА, Фаршатов МН. *Военная медицина и катастрофы мирного времени*. М.; 1994; 220
4. Jha R, Kher V, Kale SA et al. Carbon monoxide poisoning: an unusual cause of acute renal failure. *Renal Failure* 1994;16: 775-779
5. Shinomiya K, Orimoto C, Shinomiya T. Experimental exposure to carbon monoxide in rats (II)—blood volume of organs obtained by calculations from amounts of carbon monoxide in organ tissues and in blood. *Nippon Hoigaku Zasshi J Legal Med* 1994; 48 (2): 79-81
6. Wolff E. Carbon monoxide poisoning with severe myonecrosis and acute renal failure. *Am J Emergency Med* 1994; 12(3): 347-348
7. Элленхорн МД. *Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека*. Медицина, М.; 2003; 517-522
8. Hobson E (ed.). *A textbook of modern toxicology*. A John Wiley & Sons, Inc., 2004; 285-287

Поступила в редакцию 22.02.2006 г.

© Н.Н.Петрищев, А.В.Смирнов, В.В.Барабанова, Т.А.Барабанова, С.Г.Чефу, 2006
УДК 616.61-008.64-036.12:616.149]:615.849.19-092.4

Н.Н. Петрищев, А.В. Смирнов, В.В. Барабанова, Т.А. Барабанова, С.Г. Чефу

ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ (632,6 НМ) НА КАРДИОМИОЦИТЫ И ГЛАДКОМЫШЕЧНЫЕ КЛЕТКИ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ КРЫС С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

N.N. Petrishchev, A.V. Smirnov, V.V. Barabanova, T.A. Barabanova, S.G. Chefu

SPECIFIC EFFECTS OF LOW INTENSITY LASER IRRADIATION (632.6 NM) ON CARDIOMYOCYTES AND SMOOTH MUSCLE CELLS OF THE PORTAL VEIN OF RATS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Центр лазерной медицины, кафедра патофизиологии и научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Лаборатория клинической и экспериментальной кардиологии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ РАБОТЫ явилось сравнительное исследование действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) с длиной волны 632,6 нм на механическую активность кардиомиоцитов и сократимость гладкомышечных клеток (ГМК) воротной вены (ВВ) у одних и тех же крыс с хронической почечной недостаточностью (ХПН). **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В условиях изометрического и физиологического режимов нагрузок проведен анализ влияния НИЛИ на сократимость папиллярной мышцы сердца крыс Вистар с ХПН (резекция 5/6 почечной массы). Исследовано влияние НИЛИ на авторитмическую сократительную активность ВВ тех же животных. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Развитие ХПН сопровождалось ростом функциональной активности ГМК ВВ (общая амплитуда фазно-тонических сокращений и выполняемая веной работа увеличивались в 1,5 раза) и снижением силы сокращения и скорости расслабления кардиомиоцитов. Лазерное облучение папиллярной мышцы сердца приводило к значительному улучшению сократимости миокарда крыс с ХПН, но не влияло на авторитмическую сократительную активность ВВ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты исследования показали, что эффект действия лазерного излучения на воротную вену и кардиомиоциты зависит от исходного функционального состояния облучаемого объекта.

Ключевые слова: миокард, гладкомышечные клетки воротной вены, механическая активность кардиомиоцитов, авторитмическая сократительная активность, хроническая почечная недостаточность, низкоинтенсивное лазерное излучение.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to comparatively investigate effects of low intensity laser radiation (LILR) with wave length 632.6 nm on mechanical activity of cardiomyocytes and contractility of smooth muscle cells of the portal vein in the same rats with chronic renal failure (CRF). **MATERIAL AND METHODS.** An analysis of effects of LILR on contractility of the papillary muscle of the heart in Wistar rats with CRF (resection of 5/6 of the kidney mass) was made under conditions of isometric and physiological regimens of loads. Effects of LILR on the autorhythmic contractile activity of the portal vein were investigated in the same animals. **RESULTS.** Progression of CRF was accompanied by growing functional activity of smooth muscle cells of the portal vein (general amplitude of the phase-tonic contractions and the work fulfilled by the vein became 1.5 times greater) and decreasing force of contractions and rate of relaxation of cardiomyocytes. Laser radiation of the heart papillary muscle resulted in a considerably improved contractility of the myocardium in rats with CRF but failed to influence the autorhythmic contractile activity of the portal vein. **CONCLUSION.** It was shown that effects of laser radiation on the portal vein and cardiomyocytes depended on the initial functional state of the irradiated object.

Key words: myocardium, smooth muscle cells of the portal vein, mechanical activity of cardiomyocytes, autorhythmic contractile activity, chronic renal failure, low intensity laser radiation.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая система (ССС) одна из первых включается в компенсаторно-приспособительный процесс при хронической почечной недостаточности (ХПН), и вместе с тем повреждение ССС является ведущей причиной летальности больных. В связи с этим исключительный интерес представляет исследование патофизиологических механизмов уремической кардиомиопатии и состо-

яния сосудистой системы в модельных экспериментах.

До настоящего времени нет единого мнения о причинах, определяющих дезадаптацию ССС при формировании ХПН. В литературе обсуждаются многочисленные факторы, имеющие значение при развитии уремической кардиомиопатии, в том числе: вызывающие увеличение нагрузки на сердце [1]; уменьшающие снабжение миокарда кислоро-

дом; электролитные нарушения; уремические токсины [2,3].

В последние годы появились данные о доминирующей роли дефицита монооксида азота (NO) в механизме гемодинамических нарушений, связанных с почечной патологией [4,5]. Вместе с тем, NO отводится и компенсаторная роль как фактору, нивелирующему вазоконстрикторное действие эндотелина [6].

Известно, что почки являются одним из главных источников эндогенного аргинина [7]. В разных отделах почки обнаружены все виды NO-синтаз [8]. При удалении 5/6 почечной массы у крыс снижается экспрессия эндотелиальной конститутивной и индуцибельной NO-синтазы в культуре почки и аорте, а также общая продукция NO, оцениваемая по суммарной экскреции нитратов и нитритов NO_x [9]. В культуре почки продукция аргинина частично сохраняется [4,10].

У крыс с нефрэктомией нарушение синтеза NO играет ключевую роль в комплексе гемодинамических нарушений, связанных с прогрессированием почечной недостаточности [10,12]. Повреждение путей синтеза NO приводит к углублению почечной патологии, и не только через гемодинамику. Отмечается отрицательная корреляция уровня NO с выраженностью нефросклероза [10,13]. Длительное угнетение NO-синтазы рассматривается как одна из причин сердечно-сосудистых нарушений при уремии [10,12].

В ранее опубликованных работах [14,15] было показано, что формирование ХПН у крыс сопровождается двухфазными изменениями авторитмической сократительной активности ГМК ВВ и механической активности миокарда. Первая фаза изменений функционального состояния миокарда и ГМК ВВ характеризуется компенсаторной гиперактивностью – ХПН-1.

Эти особенности сократительной активности миокарда и ГМК ВВ крыс с развивающейся ХПН обусловлены нарушением клеточного метаболизма Ca^{2+} [16,17]. Учитывая, что низкие дозы НИЛИ (He-Ne) способны стабилизировать клеточную мембрану, восстанавливать ее избирательную проницаемость, стимулировать образование оксида азота и цГМФ [18–20], бесспорный интерес представляет исследование его действия в условиях измененной функциональной активности кардиомиоцитов и сосудистых ГМК у одних и тех же крыс с экспериментальной ХПН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовались самцы крыс линии Вистар массой 200–220 г следующих групп: лож-

нооперированные крысы (ЛО) и крысы с двухэтапной резекцией 5/6 почечной ткани [13].

Метод нефрэктомии (НЭ) традиционно используется при изучении патогенеза уремии. После НЭ значительная редукция функциональной массы сочетается с прогрессирующим гломерулосклерозом и протеинурией [21–23]. Хирургическая модель ХПН одновременно является и моделью дефицита синтеза NO, уменьшение синтеза которого отрицательно коррелирует с уровнем эндотелина, способствующего развитию ХПН [24].

В ходе эксперимента животные содержались на стандартном лабораторном пищевом рационе и свободном потреблении воды.

Развитие уремии отслеживали по биохимическим показателям крови и мочи с использованием унифицированных методик (анализы выполнены на биохимическом анализаторе COBAS MIRA). Через 1 месяц после второго этапа операции (табл. 1) животные были использованы для проведения экспериментов *in vitro*.

Для определения количества циркулирующих эндотелиоцитов был использован метод, предложенный J. Hladovec [25]. Содержание десквамированных эндотелиоцитов в крови – информативный показатель, отражающий степень повреждения сосудов, коррелирующий с другими показателями дисфункции эндотелия [26].

Механическую активность папиллярной мышцы исследовали в изометрическом и физиологическом режимах с последовательностью нагрузок, позволяющей одновременно регистрировать изменение длины и силы. Описание сервосистемы и деталей эксперимента дано ранее [27,28]. Мерой механической функции миокарда является связь между конечносистолической длиной ($L_{кс}$) и конечносистолической силой ($P_{кс}$), а также связь $L_{кс}$ и t_{30} , где t_{30} – характерное время расслабления изолированной папиллярной мышцы в фазу изометрического расслабления. Поскольку тангенс угла наклона нормированной связи $L_{кс}$ – $P_{кс}$ отражает сократимость миокарда [27], по изменению этого параметра можно оценить влияние лазерного облучения на сократимость миокарда.

Интерес к исследованиям функциональной активности ГМК ВВ обусловлен тем, что по своим структурным, функциональным и биохимическим характеристикам она объективно отражает состояние венозной системы [29]. Авторитмическая сократительная активность воротной вены регистрировалась в режиме, близком к изометрическому [30]. Наиболее информативными при анализе действия He-Ne лазера на спонтанную сократительную активность воротной вены оказались сле-

Таблица 1

**Масса тела, диурез, биохимические параметры
крови сыворотки и мочи крыс через 1 месяц после
2-го этапа нефрэктомии**

Параметр	Группа животных	
	Ложнооперированные n = 10	ХПН-1 n = 15
Возраст, нед	18	18
Масса тела, г	310-350 (332,1 ± 13,9)	245-320 (276,9 ± 16,9)
СЫВОРОТКА КРОВИ		
Мочевина, ммоль/л	6,8 ± 0,6	13,0 ± 1,2**
Креатинин, мкмоль/л	50,2 ± 2,3	77,7 ± 4,6**
Белок, г/л	64,3 ± 4,9	56,6 ± 9,3
Щелочная фосфатаза, У/л	488,3 ± 91,0	703,6 ± 86,6**
Кальций общий, ммоль/л	2,7 ± 0,2	2,8 ± 0,1
МОЧА		
Суточный диурез, мл	5,5 ± 1,2	11,9 ± 3,7**
Альбумин, мг/л	1,8 ± 0,9	51,6 ± 23,6**
Креатинин, ммоль/л	13,1 ± 3,0	4,5 ± 1,7**
Клиренс креатинина, мл/мин	99,7 ± 8,1	47,7 ± 11,0**

Различия достоверны по сравнению с контролем: ** – p < 0,01.

Таблица 2

**Показатели функциональной активности ГМК воротной
вены ложнооперированных крыс и животных с ХПН-1**

Параметр	Группа животных	
	Ложнооперированные n = 10	ХПН-1 n = 15
Частота сокращений в 1 минуту	14,0 ± 2,3	16,0 ± 4,8
Средняя общая амплитуда фазно-тонических сокращений за 1 минуту (мг)	91,2 ± 18,6	134,6 ± 48,0*
Выполняемая веной работа за 1 минуту (условные единицы)	44,8 ± 8,6	69,9 ± 26,6*

Различия достоверны по сравнению с контролем: * – p < 0,05.

дующие параметры: частота авторитмической сократительной активности, общая амплитуда фазнотонических сокращений, площадь под кривой сокращения за 1 мин, характеризующая выполняемую веной работу, и базальный тонус. Изменение базального тонуса ГМК воротной вены оценивали по смещению исходного уровня кривой сокращения.

Источник лазерного излучения Шатл-1 (He-Ne, длина волны 632,8 нм, плотность мощности 15 мВт/см², экспозиция 3 и 5 минут). Луч направлялся на папиллярную мышцу и фрагмент сосуда с расстояния 10 мм (диаметр пятна 1 см²).

Результаты исследований обрабатывались статистически с применением критериев Стьюдента и Уилкоксона. Все величины, указанные в работе, представлены как средние значения ± среднее квадратичное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 приведены биохимические показатели крови и мочи у крыс через 1 месяц после второго этапа нефрэктомии.

Таким образом, у подопытных животных, по сравнению с ложнооперированными, наблюдалось достоверное увеличение концентрации мочевины, креатинина, щелочной фосфатазы в сыворотке, а также протеинурия. Эти изменения соответствуют ХПН-I у крыс [14]. Подвергнутые нефрэктомии животные медленнее, чем контрольные, набирали вес.

На фоне развития уремии у нефрэктомизированных крыс наблюдалось увеличение десквамации эндотелия. Количество циркулирующих эндотелиоцитов у них составило $7,1 \pm 1,9 \times 10^4/\text{л}$ при $3,2 \pm 0,8 \times 10^4/\text{л}$ у ложнооперированных животных.

Функциональная активность ГМК ВВ при лазерном облучении

Показатели авторитмической сократительной активности ГМК ВВ крыс двух исследованных групп приведены в табл. 2. Развитие ХПН-1 сопровождалось ростом функциональной активности ГМК ВВ: общая амплитуда фазно-тонических сокращений и выполняемая веной работа увеличивались в 1,5 раза (рис. 1).

При действии НИЛИ на ГМК ВВ ложноопери-

рованных животных наблюдалось снижение базального тонуса на $25,2 \pm 14,6$ мг на 3-й минуте облучения и на $36,6 \pm 15,5$ мг в пострadiационный период (рис. 2). Частота, амплитуда сокращений и выполняемая веной работа в период наблюдения не изменялись. У крыс с ХПН-1, характеризующихся, как было отмечено выше, гиперактивностью ГМК ВВ, лазерное облучение не влияло ни на тонус сосудов (рис. 2) ни на другие показатели фазно-тонических сокращений.

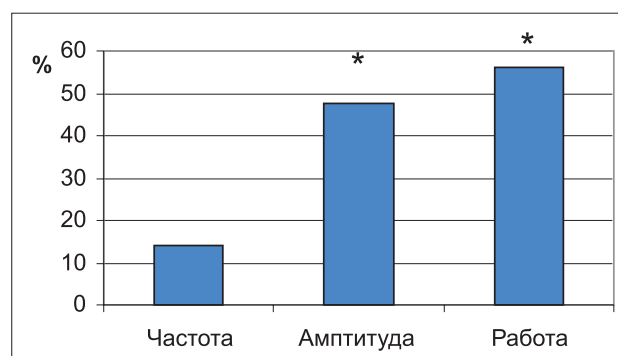


Рис. 1. Изменение частоты (1) и амплитуды (2) сокращений и выполняемой ГМК ВВ работы (3) у крыс с экспериментальной ХПН-1 в % к контрольным (ложнооперированным) животным. * – p < 0,01.

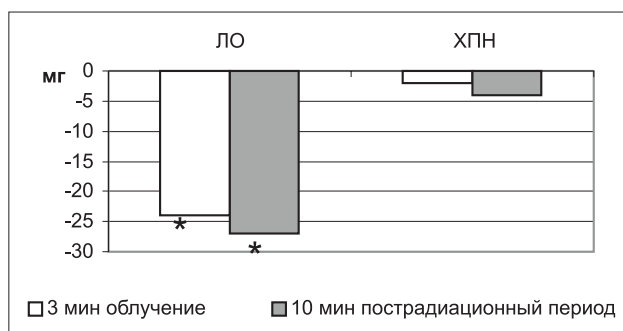


Рис. 2. Влияние лазерного облучения на изменение тонуса ГМК ВВ крыс с экспериментальной ХПН (2) и контрольных (ложнооперированных) животных в мг к исходному уровню. * - $p < 0,01$.

Механическая активность миокарда при лазерном облучении

Исследование механической активности миокарда крыс проводилась одновременно с исследованием авторитмической сократительной активности воротной вены у одних и тех же животных.

В ранее опубликованной работе [31] показано, что при лазерном облучении папиллярной мышцы (изометрический режим) уже на первых минутах наблюдается увеличение максимальной силы сокращения (P_0), которое к концу 5-минутного периода облучения достигало 20-25% по сравнению с исходными значениями. Одновременно с ростом силы сокращения регистрировалось незначительное уменьшение характерного времени расслабления t_{30} , т.е. увеличение относительной скорости расслабления в среднем на 10-15%. При пятиминутном облучении миокарда регистрировался пострадиационный эффект, который превышал выраженность непосредственного действия лазерного облучения. Пострадиационный эффект – увеличение максимальной силы сокращений на 5-й минуте последствия – составлял в среднем 25-30%. Наибольший пострадиационный эффект наблюдался на 10-й минуте после пятиминутного облучения. Увеличение максимальной силы сокращения (P_0) составило 30-35% по сравнению с исходным уровнем. При этом не наблюдалось достоверных изменений скорости изометрического расслабления.

Таким образом, лазерное облучение папиллярной мышцы ложнооперированных крыс, как и миокарда интактных животных [31], сопровождалось ростом максимальной силы изометрического сокращения (P_0) и в период облучения, и в пострадиационный период.

При лазерном облучении миокарда ЛО животных в физиологическом режиме на 5 минуте облучения тангенс угла наклона связи Лкс-Ркс увеличивается на 20% по сравнению с контролем, что свидетельствует об увеличении сократимости. При изучении связи конечносистолическая длина –

характерное время расслабления t_{30} ($L_{кс} - t_{30}$) было показано, что увеличению сократимости миокарда при облучении при всех конечносистолических длинах ($L_{кс}$) сопутствует уменьшение параметра t_{30} , т.е. увеличение относительной скорости изометрического расслабления при больших конечносистолических длинах и увеличение параметра t_{30} , т.е. замедление релаксации при меньших $L_{кс}$.

Пострадиационный эффект пятиминутного облучения выражался в увеличении сократимости миокарда при лазерном облучении при всех фиксированных длинах. Однако выраженность эффекта в период последствия несколько ниже эффекта облучения. При изучении связи конечносистолическая длина – характерное время расслабления t_{30} ($L_{кс} - t_{30}$) не наблюдалось достоверных изменений параметра t_{30} , по сравнению с пятиминутным действием красного лазера. Пострадиационный эффект на 5-й и 10-й минутах после лазерного облучения был одинаковым. Аналогичные сдвиги регистрировались на миокарде интактных крыс [31]. Таким образом, ложная операция не оказывала существенного влияния на механическую активность миокарда.

Развитие ХПН у исследованных животных сопровождалось наряду с ростом авторитмической сократительной активности ГМК воротной вены снижением амплитуды изометрических сокращений в среднем на $52,0 \pm 4,5\%$. Характерное время расслабления t_{30} значительно увеличивается (на $62,0 \pm 2,4\%$). Таким образом, при развитии экспериментальной ХПН в миокарде крыс наблюдается уменьшение силы как изометрического сокращения, так и относительной скорости изометрического расслабления.

В физиологическом режиме нагружения наблюдалось резкое уменьшение тангенса угла наклона нормированной связи конечносистолическая длина – конечносистолическая сила ($L_{кс} - P_{кс}$) на $59,0 \pm 4,2\%$ по сравнению с контролем. Поскольку угол наклона нормированной связи Лкс – Ркс отражает сократимость миокарда, можно говорить о значительном снижении сократимости миокарда крыс данной группы. При изучении связи конечносистолическая длина – характерное время расслабления t_{30} ($L_{кс} - t_{30}$) было показано, что падению сократимости миокарда у крыс с ХПН сопутствует замедление релаксации.

Таким образом, развитие ХПН (при мочеvine крови $13,0 \pm 1,2$ ммоль/л) сопровождалось снижением силы сокращения и скорости расслабления папиллярной мышцы, как в изометрическом, так и в физиологическом режиме нагружения и ростом функциональной активности ГМК ВВ.

При действии НИЛИ в изометрическом режиме на папиллярную мышцу крыс с ХПН в течение

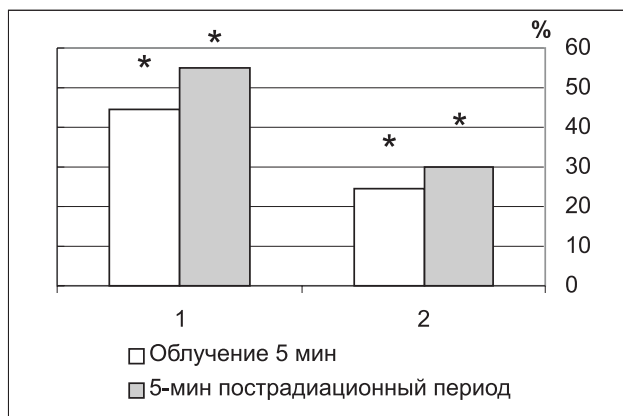


Рис. 3. Влияние лазерного облучения на силу изометрических сокращений (1) и скорость расслабления папиллярной мышцы миокарда (2) крыс с экспериментальной ХПН, в % к исходному уровню. * - $p < 0,01$

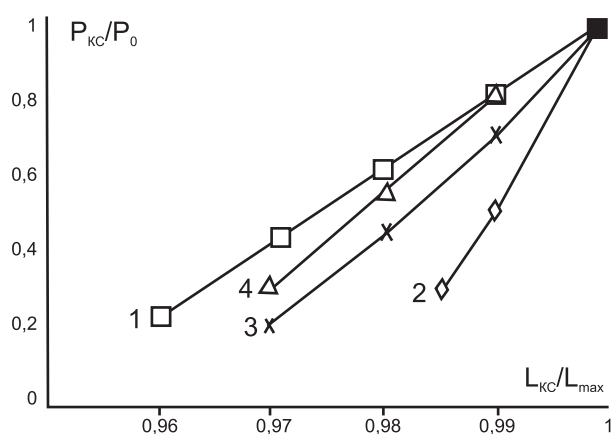


Рис. 4. Влияние лазерного облучения на связь длина-сила в миокарде крыс с экспериментальной ХПН. 1 – контрольный опыт; 2 – крысы с экспериментальной ХПН; 3 – 5-минутное действие лазера; 4 – 5-минутный пострadiaционный период.

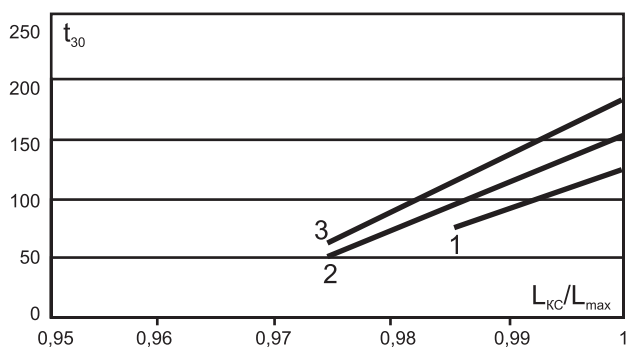


Рис. 5. Влияние лазерного облучения на характерное время расслабления у крыс с экспериментальной ХПН. 1 – крысы с экспериментальной ХПН; 2 – 5-минутное действие лазера; 3 – 5-минутный пострadiaционный период.

5 мин наблюдалось увеличение максимальной силы сокращения (P_0), достигающее на последней минуте облучения в среднем $44,0 \pm 3,4\%$ от исходного уровня, сопровождающееся уменьшением характерного времени расслабления t_{30} , то есть увеличением относительной скорости расслабления на $24,0 \pm 8,3\%$. При пятиминутном лазерном облучении миокарда крыс с ХПН отмечалось наличие

пострadiaционного эффекта. Наибольший пострadiaционный эффект наблюдался через 5 мин после прекращения облучения. Увеличение максимальной силы сокращения (P_0) составило $55,0 \pm 1,8\%$ по сравнению с исходным уровнем. При этом наблюдалось значительное увеличение относительной скорости изометрического расслабления ($30,0 \pm 3,6\%$) (рис. 3). Через 10 мин после прекращения облучения увеличение максимальной силы сокращения составило $50,5 \pm 4,2\%$.

Таким образом, наряду с увеличением максимальной силы изометрического сокращения (P_0) при лазерном облучении миокарда крыс с ХПН регистрируется, также как и у контрольных животных, отчетливо выраженный пострadiaционный эффект. Суммарный эффект действия и последствий лазерного облучения на миокард крыс данной группы с ХПН-1 приводит к восстановлению амплитуды сокращения до величин, характерных для контрольных животных.

Исследование механической функции миокарда крыс с ХПН при лазерном облучении в физиологическом режиме механических нагрузок показало, что на 5-й минуте действия лазера тангенс угла наклона связи $L_{КС}$ - $P_{КС}$ увеличивается на $40,0 \pm 3,6\%$ по сравнению с исходным уровнем, что свидетельствует об увеличении сократимости миокарда крыс с экспериментальной ХПН под влиянием облучения (рис. 4). При изучении связи конечносистолическая длина – характерное время расслабления t_{30} ($L_{КС}$ - t_{30}) было показано, что увеличению сократимости миокарда при лазерном облучении при всех конечносистолических длинах ($L_{КС}$) сопутствует уменьшение параметра t_{30} , т.е. увеличение относительной скорости изометрического расслабления при любой фиксированной $L_{КС}$ (рис. 5).

У крыс данной группы в физиологическом режиме наблюдался ярко выраженный пострadiaционный эффект пятиминутного облучения на 5-й минуте последствий, который составлял $35,0 \pm 5,0\%$ по сравнению с эффектом действия лазера. Суммарный эффект облучения достигал в этот период $75,0 \pm 6,8\%$ Увеличению сократимости миокарда сопутствовало ускорение релаксации при всех конечносистолических длинах (рис. 5). На 10-й минуте последствий сохранялся полученный эффект, без дальнейших достоверных изменений исследуемых параметров.

Таким образом, облучение He-Ne лазером миокарда крыс с ХПН ($u=13,0 \pm 1,2$ ммоль/л) приводило к частичному восстановлению сократимости миокарда и не вызывало достоверных изменений параметров авторитмической сократительной активности воротной вены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительное исследование функциональной активности ГМК ВВ и сократимости миокарда у одних и тех же крыс с ХПН-I показало, что миокард характеризуется снижением механической активности, в то время как у ГМК ВВ регистрируется гиперактивность.

Облучение НИЛИ ($\lambda=632,8$ нм) восстанавливает механическую активность кардиомиоцитов при ХПН-I до уровня контрольных животных, в то время как на ГМК ВВ в этих условиях не действует. Чем может быть обусловлено различие в эффектах НИЛИ на ГМК сосудов и кардиомиоциты у одних и тех же животных с ХПН-I?

Повышенная исходная активность ГМК ВВ крыс, характерная для уремии I степени, рассматривается как одно из проявлений компенсаторных процессов: снижения венозной емкости и увеличения венозного возврата [1]. На этой стадии также происходят активные регенераторные процессы в почке (клеточная гипертрофия, увеличение размеров капсулы Шумлянско-Боумэна) [13], гипертрофия миокарда, уменьшается пассивная растяжимость артерий и вен [32].

Мы полагаем, что отсутствие релаксации фрагментов воротной вены крыс с экспериментальной уремией при действии НИЛИ связано с неспособностью эндотелиоцитов ВВ вырабатывать достаточное для этого количество NO. Это предположение основано на том, что общая продукция NO, оцениваемая по экскреции с мочой метаболитов NO (нитраты + нитриты = No_x), значительно снижена у животных с ХПН [9,10]. Продукция NO в печени, сосудах, клетках крови при ХПН снижается главным образом за счет угнетения NO-синтазы [6,9]. Ранее было показано, что при блокаде NO-синтазы L-NNA не наблюдается релаксации ВВ при облучении He-Ne лазером [33]. Отсутствие реакции сосудов на облучение может быть также следствием нарушения обмена аргинина при ХПН, повышения уровня эндогенного блокатора NO-синтазы – асимметричного диметиларгинина (ADMA) [34]. Показанная нами повышенная десквамация эндотелия при экспериментальной ХПН-I свидетельствует о том, что у крыс после НЭ происходит повреждение сосудистой стенки. Для выяснения роли нарушения обмена L-аргинина в реакции сосудов крыс на НИЛИ необходимы дальнейшие исследования.

Несколько другая ситуация наблюдается в сердце, где NO синтезируют также эндокардиальные клетки, похожие на эндотелиальные [35]. В ряде работ отмечено положительное инотропное действие NO и влияние на процесс расслабления, опосредованные через повышение уровня внутриклеточно-

го цГМФ. Эндогенный NO повышает сократимость миокарда только в низких концентрациях [36–38], что, видимо, имеет место при действии НИЛИ. Таким образом, реакция миокардиальных клеток и ГМК на НИЛИ у одних и тех же крыс не совпадает.

Снижение сократимости кардиомиоцитов у экспериментальных животных рассматривается как переход во вторую фазу функциональных изменений, характерных для развития ХПН-II. Однако факт практически полного восстановления функции миокарда до уровня интактных животных под влиянием НИЛИ свидетельствует в пользу адаптационных изменений в миокарде при данном уровне мочевины у крыс с экспериментальной ХПН. Очевидно, что в этот период развития ХПН активно функционируют эндокардиальные клетки, обеспечивающие необходимое количество NO в миокарде, и вся система кардиопептидов [35,39]. Активация последней осуществляется высоким венозным возвратом [1,32].

Учитывая, что снижение амплитуды сокращений и скорости расслабления у крыс с ХПН обусловлено избытком внутриклеточного Ca^{2+} [40], очевидно, что НИЛИ восстанавливает как проницаемость клеточной мембраны, так и метаболизм Ca^{2+} . Восстанавливающее действие НИЛИ с длиной волны 632,8 нм в кардиомиоцитах осуществляется, видимо, путем активации синтеза NO в эндокардиальных клетках и эндотелиальных клетках сосудов миокарда [41]. При увеличении уровня NO в кардиомиоцитах и последующем росте цГМФ восстанавливается проницаемость клеточной мембраны, активизируется ток K^+ , снижается ток Ca^{2+} и Na^+ , что и приводит к восстановлению обмена Ca^{2+} между цитоплазмой и внешней средой [42], а следовательно, к восстановлению механических свойств миокарда крыс с ХПН-I.

Таким образом, сравнительное исследование действия НИЛИ на миокард и ГМК ВВ одних и тех же крыс с ХПН-I показало, что эффект НИЛИ определяется исходным функциональным состоянием биологического объекта. На фоне высокой сократительной активности ГМК при ХПН-I не наблюдается выраженного действия НИЛИ, в то время как исходно низкая механическая активность миокарда повышается, что свидетельствует о сохранности его функциональных резервов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что эффект действия лазерного излучения на воротную вену и кардиомиоциты зависит от исходного функционального состояния облучаемого объекта.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Манухина ЕБ. Воротная вена и ее сократительная функция в норме и патологии. *Успехи Физиол Наук* 1988; 19(3): 45-66
2. Franco-Cereceda A. Calcitonin gene-related peptide and tachylins in related to local sensory control of cardiac contractility and coronary vascular tone. *Acta Physiol Scand* 1980; 133(569): 3-4
3. Schutten HI, Iohannsen AC, Torp-Pederden C. Central venous pressure – a physiological stimulus for secretion of atrial natriuretic peptide humans? *Acta Physiol Scand* 1987; 131(2): 265-272
4. Шестакова МВ, Кутырина ИМ, Рогозин АК. Роль сосудистого эндотелия в регуляции почечной гемодинамики. *Тер Арх* 1994; 66(2): 83-86
5. Aiello S, Noris M, Remuzzi G, Negri M. Nitric oxide/L-arginine in uremia. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25(4-6): 384-390
6. Vanhoutte PM. Say NO to ET. *J Autonomic Nervous System* 2000; 81: 271-277
7. Barabul A. Arginine: biochemistry, physiology and therapeutic implications. *J Parent Enteral Nutr* 1986; 1: 227-238
8. Kone BC. Localization and regulation of nitric oxide synthase isoforms in the kidney. *Semin Nephrol* 1999; 19: 230-241
9. Kim SW, Lee J, Paek YW et al. Decreased nitric oxide synthesis in rats with chronic renal failure. *J Korean Med Sci* 2000; 15(4): 425-430
10. Vaziri ND. Effect of cronic renal failure on nitric oxide metabolism. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 [Suppl 1]: S74-S79
11. Bouby N, Hassler C, Parvy P, Bankir L. Renal synthesis of arginine in chronic renal failure: in vivo and in vitro studies in rats with 5/6 nephrectomy. *Kidney Int* 1993; 44: 676-683
12. Asahi K, Ichimori K, Nakazawa H et al. Nitric oxide inhibits the formation of advanced glycation end products. *Kidney Int* 2000; 58(4): 1780-1787
13. Ormrod D, Miller T. Experimental uremia. *Nephron* 1980; 26(5): 249-254
14. Барабанова ВВ, Береснева ОН, Мирошниченко ЕЛ и др. Функциональная активность воротной вены как отражение метаболических изменений при экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Рос Физиол Журн им. И.М. Сеченова* 1992; 79(1): 64-72
15. Барабанова ТА, Петрищев НН, Смирнов АВ. Влияние излучения He-Ne лазера на механическую активность миокарда крыс при экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Нефрология* 2003; 7(1): 91-97
16. Massry SG, Smogorzewski M. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin Nephrol* 1994; 14(3): 219-231
17. Massry S, Goldstein D. Role of parathyroid hormone in uremic toxicity. *Kidney Int* 1978; 13(8): S39-S42
18. Спасов АА, Недогода ВВ, Островский ОВ, Куаме Конан. Мембранотропное действие низкоэнергетического лазерного облучения крови. *Бюлл Эксперим Биол и мед* 1998; 126(10): 412 – 415
19. Brill AG, Brill GE, Shenkman B. Low power laser irradiation of blood inhibits platelet function: role of cyclic GMP. *SPIE* 1998; 3569: 4-9
20. Karu T. *The science of low power laser therapy*. Gordon and Breach Sci. Publ. London 1998
21. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with hypertension in the rat. *J Clin Invest* 1986; 77: 19-93
22. Olson JL, Hostetter TH, Rennke HG et al. Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. *Kidney Int* 1982; 22(2): 112-126
23. Stahl RA, Thaiss F. Eicosanoids biosynthesis and function in the glomerulus. *Renal Physiol* 1987; 4 (10): 1
24. Potter GS, Johnson RJ, Fink GD. Role of endothelin in hypertension of experimental chronic renal failure. *Hypertension* 1997; 30(6): 1578-1584
25. Hladovec J, Prerovsky I, Stanec V, Fabian J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Klin Wochenshr* 1978; 56: 1033-1036
26. Петрищев НН, Беркевич ОА, Власов ТД и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови. *Клинич лаб диагностика* 2001; (1): 50-52
27. Барабанова ТА, Мархасин ВС, Никитина ЛВ, Чурина СК. Особенности влияния паратиреоидного гормона на механическую активность миокарда крыс при дефиците кальция и магния в питьевой воде. *Физиол Журн СССР им. И.М. Сеченова* 1992; 78(7): 71-77
28. Изаков ВЯ, Бляхман ФА, Проценко ЮЛ. Сокращение и расслабление миокарда в режиме с физиологической последовательностью нагрузок. *Физиол журн СССР им. И.М. Сеченова* 1988; 74(2): 209-215
29. Greenberg S, Bohr D. Venous smooth muscle in hypertension. Enhanced contractility of portal vein from spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 1975; 36 (6): 1.208-1.215
30. Петрищев НН, Барабанова ВВ, Михайлова ИА, Чефу СГ. Влияние излучения He-Ne лазера на функциональную активность гладкомышечных клеток воротной вены. *Рос Физиол Журн им. И.М. Сеченова* 2001; 87(5): 659-664
31. Барабанова ТА, Михайлова ИА, Петрищев НН, Смирнов АВ. Влияние излучения He-Ne лазера на механическую активность миокарда крыс. *Рос Физиол Журн СССР им. И.М. Сеченова* 2002; 88(7): 865-872
32. Штейнгольд ЕШ, Годин ЕА, Колмановский ВБ. *Регулирование напряженно-деформированного состояния сосудов и гипертоническая болезнь*. М., 1990
33. Петрищев НН, Барабанова ВВ, Михайлова ИА, Чефу СГ. Влияние излучения He-Ne лазера на функциональную активность гладкомышечных клеток воротной вены. *Рос Физиол Журн им. И.М. Сеченова* 2001; 87(5): 659-664
34. Vallance P, Leone A, Calver A et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339(8793): 572-575
35. Leskinen H, Vuolteenaho O, Leppaluoto J, Ruskoaho H. Role of nitric oxide on cardiac hormone secretion: effect of NG-nitro-L-arginine methyl ester on atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide release. *Endocrinology* 1995; 136(3): 1241-1249
36. Kojda G, Brixius K, Kottenberg K et al. The new NO donor SPM3672 increases cGMP and improves contraction in rat cardiomyocytes and isolated heart. *Eur J Pharmacol* 1995; 284(3): 315-319
37. Brady AJ, Warren JB, Poole-Wilson PA et al. Nitric oxide attenuates cardiac myocyte contraction. *Am J Physiol* 1993; 265(1 Pt 2): H176-H182
38. Cotton JM, Kearney MT, MacCarthy PA et al. Effects of nitric oxide synthase inhibition on basal function and the force-frequency relationship in the normal and failing human heart in vivo. *Circulation* 2001; 104(19): 2318-2323
39. Lang RE, Thocken H, Gauten D. Atrial natriuretic factor — circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature* 1985; 314: 264-266
40. Барабанова ТА, Пенчул НА. Миокард, паратиреоидный гормон и хроническая почечная недостаточность. *Нефрология* 1998; 2(2): 88-94
41. Shah AM, Grocott-Mason RM, Pepper CB et al. The cardiac endothelium: cardioactive mediators. *Prog Cardiovasc Dis* 1996; 39(3): 263-284
42. Олесин АИ, Максимов ВА, Мажара ЮП и др. Биологическое действие лазерного излучения на функциональное состояние кардиомиоцитов. *Патол физиол экспериментал тер* 1992; (5-6): 17-20

Поступила в редакцию 17.03.2006 г.

© Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, 2006
УДК 616.12-008.331/351:615.254-092.4

Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов

ВЛИЯНИЕ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ДИУРЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ФУРОСЕМИДА У КРЫС

Ya.F. Zverev, V.M. Bryukhanov

THE INFLUENCE OF CIRCADIAN RHYTHMS ON THE DEGREE OF A DIURETIC EFFECT OF FUROSEMIDE IN RATS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Нас заинтересовал вопрос о возможной флюктуации эффекта диуретиков, препаратов, которые также широко применяются в кардиологической клинике в зависимости от суточных ритмов у крыс. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследовали возможность флюктуации фармакологического эффекта фуросемида (20 мг/кг внутривенно) в зависимости от суточных биоритмов у крыс массой 200-250 г. Оценивали эффект препарата после введения в 12 часов дня и в 12 часов ночи. На протяжении суток каждые 6 часов измеряли диурез, экскрецию натрия, калия и креатинина. Затем действие фуросемида исследовали у крыс, половина из которых на протяжении 7 суток находилась в темном помещении, половина – в условиях воздействия дневного освещения. В третьей серии экспериментов в течение 7 суток извращали циркадную ритмичность, помещая животных днем на 12 часов в темное помещение, а ночью включая свет. Части животных вводили препарат в 12 часов дня, части – в 12 часов ночи. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У крыс, получавших диуретик в 12 часов дня, уровень суточного мочеотделения был примерно на 40%, а экскреции Na^+ – на 30% выше, чем у животных, которым фуросемид вводили в 12 часов ночи. Отмеченный прирост обеспечивался в ночное время, поскольку в первые 6 часов после введения различий в действии препарата не наблюдалось. Введение фуросемида крысам, длительно находившимся в темноте, приводило к развитию диуреза и натрийуреза, которые на те же 30-40% превосходили влияние препарата у крыс, пребывавших на свету. В условиях извращения циркадной ритмичности различий в диуретическом и натрийуретическом эффектах фуросемида не выявлялось, т.е. флюктуация действия в зависимости от суточного ритма исчезала. Попутно было выявлено резкое увеличение суточной экскреции Na^+ у животных, длительное время пребывавших на свету и в условиях извращенных циркадных ритмов. По-видимому, это объясняется стрессовым воздействием длительной световой экспозиции и изменения циркадной ритмичности на экскрецию натрия у ночных животных крыс. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Зафиксированные эффекты, вероятно, обусловлены вовлечением регуляторных возможностей эпифиза и симпатический ядер гипоталамуса посредством дофамина и мелатонина, а также изменением функционирования симпатической системы и оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники.

Ключевые слова: функция почек, циркадные ритмы, эффекты фуросемида.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to analyze the question of possible fluctuation of the effect of diuretics, drugs that are also widely used in cardiology clinics, depending on the circadian biorhythms in rats. **MATERIAL AND METHODS.** Furosemide was injected intraperitoneally (20 mg/kg) to rats weighing 200-250 g. Effect of the drug following the injection was assessed at 12 pm and at 12 am. Diuresis, excretion of Na^+ , K^+ and creatinine were measured every 6 hours during a day. Then effects of furosemide were investigated in rats, half of which were kept in the dark during 7 hours, and another half – in the light. In the third series of experiments the biorhythms were distorted: the animals were placed in the dark for 12 hours in the daytime, and at night the light was switched on. Part of the animals was given the drug at 12 a.m., the other part – at 12 p.m. **RESULTS.** The rats given the diuretic at noon had the level of diurnal urination about 40%, and excretion of Na^+ about 30% higher, than in the animals given furosemide at midnight. The growth noted took place at night, since no difference in the action of the drug was observed during the first 6 hours after injection. Injection of furosemide to the rats long kept in the dark resulted in the development of diuresis and natriuresis, that were the same 30-40% higher than the action of the drug in the rats kept in the light. Under conditions of the distorted circadian rhythm no differences in the diuretic and natriuretic effects of furosemide were detected, since the fluctuation depending on the circadian rhythm disappeared. At the same time, sharply increased diurnal excretion of Na^+ was noted in animals kept in the light over a long period of time and under conditions of distorted biorhythms. It might be explained by stress effects of a continuous exposure to light and of changed circadian rhythms on sodium excretion in nocturnal animals – rats. **CONCLUSION.** The effects observed appear to be due to the involvement of regulatory properties of epiphysis and suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus by means of dopamine and melatonin, as well as to changed formation of the sympathetic system and the hypothalamus-hypophysis-adrenals axis.

Key words: kidney function, circadian rhythms, effects of furosemide.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы все больше внимания уделяется проблемам хронобиологии, что, в свою очередь, выявило целый ряд вопросов хронофармакологии и в частности феномен флюктуации фармакологического эффекта в зависимости от биологических ритмов организма. Сегодня хорошо известно, что функционирование сердечно-сосудистой системы подвержено суточным или циркадным, месячным и сезонным колебаниям. А при многих сердечно-сосудистых заболеваниях, например при гипертонической болезни, происходит нарушение этих ритмов. Установлено также, что эффективность целого ряда препаратов, таких как β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ и другие в значительной степени зависит от циркадных колебаний [1]. Нас заинтересовал вопрос о возможной флюктуации эффекта диуретиков, препаратов, которые также широко применяются в кардиологической клинике, в зависимости от суточных ритмов у крыс. При этом мы учитывали, что крысы относятся к животным, ведущим активный ночной образ жизни.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве диуретика был использован фуросемид, который во всех сериях экспериментов вводился внутривенно в дозе 20 мг/кг массы тела. В работе использованы крысы массой от 200 до 250 г, находившиеся в индивидуальных клетках. Мочу собирали в течение суток после введения препарата, измеряя диурез и определяя экскрецию натрия и калия каждые 6 часов. О скорости клубочковой фильтрации судили по экскреции креатинина.

В первой серии экспериментов одной группе животных диуретик вводили в 12 часов дня, второй – в 12 часов ночи. Во второй серии с целью воздействия на циркадные ритмы часть крыс на протяжении 7 суток находилась в условиях постоянной

темноты, вторая группа в течение такого же времени пребывала в освещенном помещении. В третьей серии экспериментов исследовали эффект фуросемида на фоне извращенных циркадных ритмов у крыс. Для этого была предпринята попытка перед введением диуретика изменить суточную ритмичность, помещая животных во время светового дня в темное помещение на 12 часов, а затем – в ночное время – на такой же период включали дневное освещение. Предварительно до введения фуросемида определяли функцию почек после 7 суток такого извращенного ритма.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из рис. 1, у крыс, получавших фуросемид в 12 часов дня, уровень суточного мочеотделения был примерно на 40% выше, чем у животных, которым препарат вводили в 12 часов ночи: $13,9 \pm 1,22$ мл и $9,6 \pm 0,93$ мл соответственно ($p < 0,01$). Суточная экскреция натрия также была в среднем на 30% выше, составляя соответственно 1794 ± 116 мкМ и 1334 ± 165 мкМ в сутки ($p < 0,05$). Выделение калия и скорость фильтрации существенно не различались.

Во второй серии опытов перед введением фуросемида попутно определяли, не изменяется ли функция почек у животных, длительное время пребывавших в темноте или на свету. Оказалось, что показатели почечной функции у крыс, находившихся в темном помещении, практически не отличались от нормы. Что же касается животных, длительно пребывавших на свету, на фоне нормальных цифр суточного диуреза, экскреции калия и креатинина выявлялось почти 10-кратное увеличение суточного выделения натрия: $247 \pm 40,6$ мкМ против $32 \pm 7,0$ мкМ у крыс, находившихся в темном помещении ($p < 0,001$). У интактных животных показатель выделения Na^+ составлял $28 \pm 2,0$ мкМ в сутки.

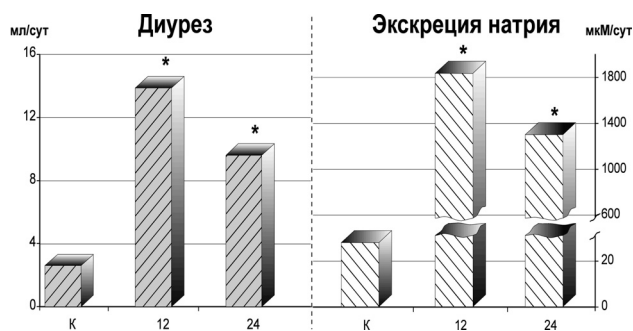


Рис. 1. Влияние фуросемида (20 мг/кг) на диурез и экскрецию натрия у крыс в зависимости от времени введения. По горизонтальной оси: К – контроль, 12 – после введения в 12 часов, 24 – после введения в 24 часа. По вертикальной оси левой части здесь и далее – диурез, мл/сутки, правой части – экскреция Na^+ , мкМ/сутки. Звездочками обозначены достоверные изменения по сравнению с контролем.

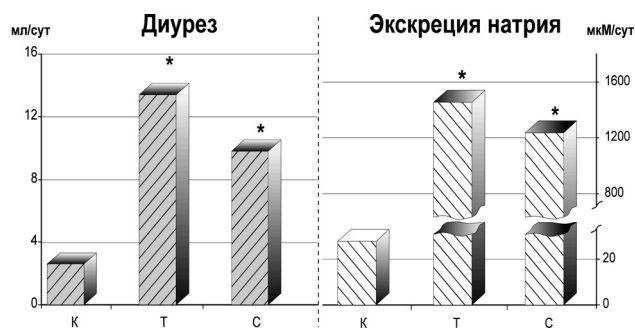


Рис. 2. Влияние фуросемида (20 мг/кг) на диурез и экскрецию натрия у крыс, длительно пребывавших в темноте и на свету. По горизонтальной оси: К – контроль, Т – после пребывания в темноте, С – после пребывания на свету.

Введение фуросемида крысам, длительно находившимся в темном помещении, как следует из рис. 2, приводило к развитию суточного диуретического эффекта, который на те же 35% превосходил влияние препарата у крыс, длительно пребывавших на свету. Так, суточный диурез у первой группы животных возрастал до $13,4 \pm 1,12$ мл, а у второй – до $9,8 \pm 0,76$ ($p < 0,01$). Различия в экскреции натрия были не столь выражены, хотя и здесь была зафиксирована четкая тенденция в пользу крыс, продолжительное время существовавших в условиях темноты: 1451 ± 111 мкМ и 1232 ± 110 мкМ соответственно ($p > 0,5$).

Таким образом, оказалось, что эффект диуретика, полученный в условиях продолжительного пребывания крыс в темном помещении, был сопоставим с таковым, наблюдавшимся у интактных крыс при введении фуросемида в 12 часов дня. А действие препарата у крыс, находившихся на свету, было аналогичным эффекту, имевшему место после введения в 12 часов ночи.

В третьей серии опытов в условиях извращенных суточных ритмов выяснилось, что еще до введения фуросемида параметры экскреторной функции почек напоминали таковые у крыс, длительное время пребывавших на свету, т. е. на фоне нормального уровня суточного мочеотделения, экскреции калия и фильтрации выделение натрия было резко повышенным: $220 \pm 37,7$ мкМ/сут в сравнении с $28 \pm 2,0$ мкМ/сут у интактных животных ($p < 0,001$).

После пребывания крыс в условиях извращенного суточного ритма первой группе животных вводили фуросемид в 12 часов дня (у крыс – ночь), второй группе – в 12 часов ночи (у крыс – день). Оказалось, что в этих экспериментальных условиях, как видно из рис. 3, различий в диуретическом и натрийуретическом эффектах препарата не выявлялось, т.е. флюктуация действия в зависимости от суточного ритма исчезала. Так, в первой группе крыс суточный диурез после введения диуретика достигал $10,7 \pm 1,22$ мл, во второй – $9,3 \pm 1,03$

мл ($p > 0,5$). Соответствующие цифры экскреции натрия составили 1110 ± 125 мкМ и 1160 ± 142 мкМ ($p > 0,5$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Итак, в первой серии опытов диуретический и натрийуретический эффекты фуросемида при инъекции препарата в 12 часов дня существенно превосходили таковые при введении в полночь. При этом отмеченные различия были настолько очевидными, насколько, на первый взгляд, и странными, учитывая, что крысы – ночные животные, и наибольшая суточная активность присуща им именно в ночные часы [1]. У животных же, длительно находившихся в темном помещении, действие диуретика превосходило выделение воды и натрия у крыс, 7 суток пребывавших на свету. В первом приближении это указывало на наличие определенного несоответствия. К счастью, по ходу опыта мы измеряли мочеотделение каждые 6 часов, что и позволило ответить на возникший вопрос. Анализ показал, что в результате такого мощного воздействия на почки, которое оказывает фуросемид в данной дозе, да еще в условиях внутрибрюшинного введения, все показатели экскреторной функции почек за первые 6 часов были одинаковыми у всех представленных выше групп животных независимо от времени введения или условий содержания в темноте или на свету. Различия же были обусловлены процессами, происходящими в последующие 18 часов. Так что у крыс, получивших диуретик в 12 часов дня, более сильное диуретическое и натрийуретическое действия обеспечивались в период с 18 часов до 12 часов следующего дня, т.е. в основном в ночной период. Соответственно, у животных, которым препарат вводили в 12 часов ночи, различия в эффектах были ограничены рамками временного интервала с 6 утра до 12 часов ночи следующих суток, т.е. главным образом светлым периодом суток. На основании этого мы можем утверждать, что более сильный мочегонный эффект у ночных животных развивается именно в ночное время. И это соответствует результатам, полученным у животных, длительно пребывавших в темном помещении, в сравнении с крысами, продолжительное время находившимися в условиях воздействия дневного света.

Отдельного внимания заслуживает факт резкого повышения экскреции Na^+ до введения фуросемида у животных, длительно пребывавших в условиях дневного освещения. Объяснить этот факт можно будет после специального изучения. Здесь же отметим, что скорее всего это связано со стрессовым воздействием света и реализуется благо-

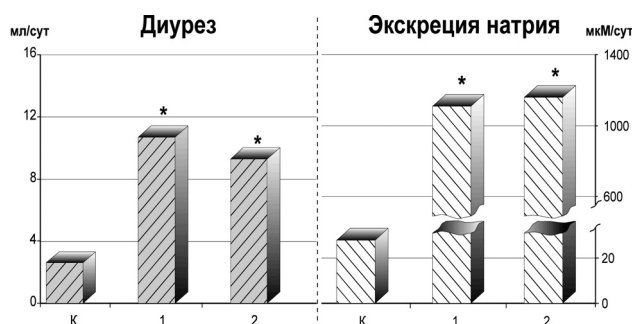


Рис. 3. Влияние фуросемида (20 мг/кг) на диурез и экскрецию натрия у крыс на фоне извращенных циркадных ритмов. По горизонтальной оси: 1 – после введения в 12 часов, 2 – после введения в 24 часа.

даря вовлечению регуляторных возможностей эпифиза и супрахиазматических ядер гипоталамуса через эффекты дофамина и мелатонина и изменение функционирования симпатической нервной системы и оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Давно известно, что различные стрессовые воздействия приводят к изменениям функции почек, в том числе – и экскреции Na^+ . Так, показано, что у людей и крыс влияние таких стрессовых факторов как невесомость и длительное пребывание на холоде существенно увеличивает почечную экскрецию натрия [2-4]. К стрессовым факторам, дезорганизующим циркадную ритмичность у крыс, с полным основанием относят и длительное непрерывное воздействие света [5, 6]. По той же причине, по-видимому, результаты, полученные в третьей серии экспериментов до введения фуросемида, указывают на то, что извращение суточной ритмичности оказывает на почки стрессовое воздействие, аналогичное длительному влиянию света.

Относительно столь значимых различий в силе диуретического и натрийуретического эффектов фуросемида в зависимости от времени введения отметим, что этот факт отмечался ранее в единичных работах японских исследователей [7, 8] и нуждается в дальнейшем изучении. Здесь лишь заметим, что он может быть обусловлен известными изменениями функционирования симпатической нервной системы [9-11] и суточной активности оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники [12-14], что, возможно, и модулирует эффект фуросемида на протяжении суток. Нарушения же циркадной ритмичности, в свою очередь, приводят к ликвидации отмеченных выше различий в действии диуретика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мочегонное действие фуросемида в условиях однократного внутрибрюшинного введения крысам значительно варьирует в зависимости от циркадных ритмов с развитием более сильного эффекта в ночной период времени.

Нарушение или извращение суточных ритмов у крыс нивелирует различия эффектов фуросемида.

Длительное пребывание животных на свету и в условиях извращения суточных ритмов приводит к изменению экскреторной функции почек, выражающемуся в усилении суточного выделения натрия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Арушанян ЭБ. *Хронофармакология*. Изд. СГМА, Ставрополь, 2000; 357-362
2. Smith DF, de Jong W. Renal lithium, sodium, potassium and water excretion and plasma rennin activity in rats in the cold. *Pharmacopsychiatr Neuropsychopharmacol* 1975; 8 (3): 132-135
3. Macho L, Fickova M, Lichardus B et al. Changes of hormones regulating electrolyte metabolism after space flight and hypokinesia. *Acta Astronaut* 1992; 27: 51-54
4. Wade CE, Morey-Holton E. Alteration of renal function of rats following spaceflight. *Am J Physiol* 1998; 275: R1058-R1065
5. Haupt TA, Moore-Ede MC. Characteristics of food-entrained circadian rhythms in rats during long-term exposure to constant light. *Chronobiol Int* 1990; 7: 383-391
6. Depres-Brummer P, Levi F, Metzger G, Touitou Y. Light-induced suppression of the circadian system. *Am J Physiol* 1995; 268: R1111-R1116
7. Fujimura A, Ohashi K, Ebihara A. Chronotherapeutic study of furosemide in hypertensive subjects: a preliminary report. *Int J Clin Pharmacol Res* 1991; 11 (2): 67-73
8. Fujimura A, Shiga T, Sudoh T et al. Daily variation in the effects of furosemide in rats. *Jpn J Pharmacol* 1992; 60 (4): 323-326
9. Fujimura A, Sudoh T, Shiga T et al. Influence of clorgyline treatment on chronopharmacology of furosemide in rats. *Life Sci* 1993; 52 (9): 819-824
10. Fujimura A, Shiga T, Sudoh T et al. Influence of alpha-receptor blockade on the time-dependent change in the effect of furosemide. *Jpn J Pharmacol* 1993; 62 (4): 403-405
11. Lohmeier TE, Hildebrandt DA, Hood WA. Renal nerves promote sodium excretion during long-term increases in salt intake. *Hypertension* 1999; 33 (1): 487-492
12. 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
13. Heuser I, Deuschle M, Weber A et al. Increased activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system after treatment with the mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25 (5): 513-518
14. de Kloet ER. Hormones, brain and stress. *Endor Regul* 2003; 37 (2): 51-68

Поступила в редакцию 21.01.2006 г.

© В.А.Кашуро, А.И.Карпищенко, С.И.Глушков, Т.М.Новикова, Л.В.Минаева, Т.И.Глушкова, В.В.Аксенов, 2005
УДК 577.152.1+612.015.32]:615.099-092.4

В.А.Кашуро, А.И.Карпищенко, С.И.Глушков, Т.М.Новикова, Л.В.Минаева, Т.И.Глушкова, В.В.Аксенов

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ТКАНЯХ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК КРЫС ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ ЦИКЛОФОСФАНОМ

V.A.Kashuro, A.I.Karpishchenko, S.I.Glushkov, T.M.Novikova, L.V.Minaeva, T.I.Glushkova, V.V.Aksenov

STATE OF THE SYSTEM OF GLUTATHIONE AND LIPID PEROXIDATION IN TISSUES OF THE LIVER AND KIDNEYS OF RATS WITH ACUTE CYCLOPHOSPHAMIDE POISONING

Кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии, Институт токсикологии, 442-й Окружной военный клинический госпиталь им. З.П.Соловьева, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Комплексное изучение состояния системы глутатиона и интенсивности процессов перекисного окисления липидов при отравлениях циклофосфаном в дозе 200 мг/кг массы. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Спектрофотометрическое определение концентрации восстановленного глутатиона, сульфгидрильных групп белков, малонового диальдегида, диеновых конъюгатов и активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы, каталазы в тканях печени и почек 50 белых беспородных крыс. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показано, что данная форма интоксикации сопровождается выраженными изменениями состояния системы глутатиона в тканях печени и почек отравленных животных (снижение содержания восстановленного глутатиона, нарушения активности глутатионредуктазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы). Обсуждены причины возникновения данных биохимических сдвигов, их межтканевые отличия и их роль в реализации цитотоксического действия циклофосфана. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, установлена патогенетическая роль истощения функциональных возможностей системы глутатиона и активации свободнорадикальных процессов в реализации цитотоксического действия алкилирующих препаратов.

Ключевые слова: циклофосфан, глутатион, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатионтрансфераза.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to carry out a complex study of the state of glutathione and intensity of lipid peroxidation processes in poisoning with cyclophosphamide in dose of 200 mg/kg of body mass. **MATERIAL AND METHODS.** Concentrations of reduced glutathione, sulfhydryl groups of proteins, malonaldehyde, diene conjugates and activity of glucose-6-phosphatedehydrogenase, glutathione reductase, glutathione peroxidase, glutathione-S- transferase, catalase were determined spectrophotometrically in the kidney and liver tissues of 50 white outbred rats. **RESULTS.** It was shown that this form of intoxication was followed by pronounced changes in the glutathione system in the liver and kidney tissues of poisoned animals (reduced content of reduced glutathione, impaired activity of glutathione reductase, glucose-6- phosphatedehydrogenase, glutathione reductase, glutathione-S-transferase). Causes of the appearance of the data of bio-chemical shifts, their interstitial distinctions and their role in realization of the cytotoxic action of cyclophosphamide were discussed. **CONCLUSION.** So, the pathogenetical role of exhaustion of the functional resources of the glutathione system was established as well as of activation of free radical processes in realization of the cytotoxic effects of alkylating preparations.

Key words: cyclophosphamide, glutathione, glutathione peroxidase, glutathione reductase, glutathione transferase.

ВВЕДЕНИЕ

Циклофосфан (ЦФ) является эффективным противоопухолевым препаратом, который также в последние десятилетия нашел широкое применение в качестве иммуносупрессора при аутоиммунных заболеваниях, таких как гломерулонефриты и волчаночные нефриты [1]. Использование ЦФ в различных схемах лечения позволяет предотвратить или замедлить развитие хронической почечной недостаточности, что имеет большое медицинское,

социальное и экономическое значение. Однако почти в 25% случаев терапию цитостатиками придется прекращать из-за развития выраженных побочных эффектов, связанных с цитотоксическим поражением, в первую очередь, тканей печени и почек [2].

В основе реализации цитотоксических эффектов действия этого токсиканта лежит повреждение молекулярных структур клетки (нуклеиновых кислот, ферментов, липидов биомембран) реакци-

онно-способными метаболитами ЦФ и активными формами кислорода, образующимися в результате микросомального окисления ксенобиотика в гепатоцитах.

Система глутатиона принимает непосредственное участие в детоксикации ЦФ путем конъюгации его метаболитов [3, 4], в защите клетки от повреждающего действия свободных радикалов [5], а также участвует в процессах репарации поврежденных макромолекул. Таким образом, изучение состояния данной цитопротекторной системы в условиях токсического воздействия ЦФ представляет несомненный интерес.

Целью работы явилось изучение динамики изменений состояния системы глутатиона в тканях печени и почек крыс при острых отравлениях ЦФ в дозе 200 мг/кг.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 50 белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г, полученных из питомника РАН «Рапполово». ЦФ вводили внутрибрюшинно в дозе 200 мг/кг массы животного (0,5 мл 2% водного раствора/100 г массы). Контрольную группу составили животные, получавшие внутрибрюшинную инъекцию физиологического раствора (0,5 мл/100 г массы).

Спустя 3, 6, 12 и 24 часа после введения токсиканта животные были декапитированы. Извлеченные печень и почки отмывали холодным физиологическим раствором от крови в течение 35–50 сек. после декапитации и замораживали в жидком азоте, в котором они хранились до момента исследования.

В гомогенатах тканей печени и почек, приготовленных на 0,1 М калий-фосфатном буфере с pH 7,4, проводили определение концентрации восстановленного глутатиона (ВГ), сульфгидрильных групп белков (СГ) и малонового диальдегида (МДА). Общую активность глутатионредуктазы (ГР), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-Ф-ДГ), глутатионпероксидазы (ГП) и глутатион-S-трансферазы (ГТ) определяли в цитозольной фракции, полученной методом дифференциального центрифугирования.

Концентрацию ВГ определяли методом G.L.Ellman [6] в модификации, заключающейся в осаждении белка 20% раствором сульфосалициловой кислоты; содержание СГ – по методике G.Bellomo [7]; концентрацию МДА – по методу M.Uchiyama [8]. Активность ГР определяли по методу I.Carlberg, B.Mannervik [9], Г-6-Ф-ДГ – по A.Kornberg [10], ГП – по методу А.Н.Гавриловой, Н.Ф.Хмары [11] с использованием в качестве суб-

страта гидроперекиси трет-бутила, ГТ – по W.H.Nabig, W.B.Jakoby [12]. Расчет активности ферментов производили на 1 грамм белка. Концентрацию белка определяли методом Лоури в модификации G.L.Peterson [13]. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Microsoft Excel» с использованием t критерия Стьюдента для двух несвязанных величин.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное исследование позволило выявить ряд особенностей изменений содержания ВГ в исследуемых тканях экспериментальных животных при острых отравлениях ЦФ (табл.1).

Отмечались существенные межтканевые отличия динамики изменений данного показателя – наиболее раннее и выраженное падение уровня ВГ происходило в тканях печени. Введение ЦФ в дозе LD₅₀ вызывало значительное падение уровня ВГ в тканях этого органа – в 3,38 (p<0,05) через 3 ч. В более поздние сроки отмечалась тенденция к частичному повышению содержания восстановленной формы трипептида, которое через 24 ч составляло 51,5% от уровня контроля (p<0,05). В тканях почек максимальное падение уровня ВГ в 2,16 раза (p<0,05) отмечалось через 12 ч, а к исходу исследования происходило повышение концентрации восстановленной формы трипептида до 68,3% (p<0,05) от уровня контроля.

Выраженное снижение содержания восстановленного глутатиона, важнейшего компонента всей системы глутатиона, приводит к нарушению одной из функций изучаемой биохимической системы, связанной с поддержанием тиол-дисульфидного равновесия – ведущего регулирующего фактора активности ряда ферментативных систем. Особенности динамики концентрации СГ в исследуемых тканях имели несколько иной характер. Максимальное падение уровня СГ в тканях печени отмечалось лишь через 24 ч – на 28,1 % (p<0,05) ниже

Таблица 1
Динамика изменений концентрации ($\bar{X} \pm SD$) восстановленного глутатиона в тканях печени и почек белых беспородных крыс при остром отравлении циклофосфаном в дозе LD₅₀ (ммоль/г ткани)

Сроки исследования	Исследуемый орган	
	Печень	Почки
Контроль	10,77 ± 0,72	7,28 ± 0,31
3 ч	3,19 ± 0,44*	3,97 ± 0,45*
6 ч	4,43 ± 0,32*	4,61 ± 0,32*
12 ч	4,51 ± 0,47*	3,90 ± 0,45*
24 ч	5,55 ± 0,86*	4,97 ± 0,56*

* – достоверность отличия p<0,05 по сравнению с группой контроля.

значений контроля, а в тканях почек происходило умеренное снижение ($p < 0,05$) концентрации белковых тиолов на протяжении всего срока исследования – на 35,7%, 28,4%, 34,1% и 32,3% через 3, 6, 12 и 24 часа, соответственно.

Исследование динамики активности Г-6-Ф-ДГ и ГР позволило установить, что в тканях печени и почек характер изменений активности данных ферментов был одинаков. Так, активность Г-6-Ф-ДГ в тканях печени через 6 и 24 ч была, соответственно, в 1,51 и 1,47 раза ($p < 0,05$) ниже контрольной, а максимальное снижение ($p < 0,05$) активности фермента в тканях почек отмечалось через 12 ч в 1,45 раза. В отличие от Г-6-Ф-ДГ активность ГР росла: в тканях печени максимальное повышение активности ГР на 38,3% ($p < 0,05$) отмечалось через 12 ч, а в тканях почек на 39,3% ($p < 0,05$) через 24 ч.

Отравления ЦФ сопровождались также выраженными сдвигами со стороны активности ферментов антиоксидантной защиты – глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы. Ярко выраженных межтканевых отличий при этом не отмечалось. В тканях печени падение активности ГП достигало максимума к концу исследования – на 24,4% ($p < 0,05$) ниже значений контроля, а в тканях почек – 31,9% ($p < 0,05$). Первоначальное повышение активности ГТ в тканях печени через 6 ч на 30,2 % ($p < 0,05$) сменялось ее угнетением на 24,8 % ($p < 0,05$) ниже значений контроля через 12 ч. Такая же, но менее выраженная, зависимость направленности изменений активности ГТ отмечалась в тканях почек.

Проведенное экспериментальное исследование позволило установить, что острые отравления ЦФ в больших дозах действительно сопровождаются активацией процессов перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует накопление как конечных продуктов ПОЛ – МДА (табл. 2). При этом накопление МДА имело отчетливые межтканевые отличия. Если в тканях печени содержание МДА прогрессивно увеличивалось в течение всего пе-

риода наблюдения и через 24 ч в 2,16 раза ($p < 0,05$) превышало уровень контроля, то в тканях почек максимальное повышение концентрации МДА на 40,3 % ($p < 0,05$) отмечалось через 6 ч, а уже через 12 ч этот показатель возвращался к исходному уровню.

ОБСУЖДЕНИЕ

Цитотоксические эффекты действия ЦФ отчетливо проявлялись в виде существенных нарушений состояния системы глутатиона и активации ПОЛ в тканях печени и почек отравленных животных:

- 1) снижения содержания восстановленного глутатиона;
- 2) падения концентрации сульфгидрильных групп тканевых белков;
- 3) угнетения активности ферментов, принимающих участие в восстановлении глутатиона из окисленной формы (глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы);
- 4) падения активности антиоксидантных энзимов (глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы);
- 5) срыва конъюгирующей функции системы глутатиона в результате падения содержания ВГ и активности глутатион-S-трансферазы;
- 6) увеличения концентрации МДА.

Несмотря на то, что истощение ВГ в клетках при применении ЦФ в настоящее время отмечается многими исследователями [14, 15], механизм снижения его концентрации в современной литературе не нашел четкого объяснения.

Основными причинами снижения уровня ВГ в тканях печени и почек являются его необратимое расходование на конъюгацию с метаболитами ЦФ, а также переход в окисленную форму при осуществлении реакций антирадикальной защиты. Вместе с тем, при большой дозе введенного ксенобиотика система конъюгации перестает справляться с детоксикацией метаболитов ЦФ. Прямым подтверждением предельного напряжения процессов детоксикации при введении ксенобиотика является большая степень его снижения и отсутствие последующего роста концентрации восстановленного трипептида (последнее также указывает и на срыв всей системы регуляции уровня ВГ в клетке – систем синтеза и распада глутатиона, системы его восстановления из окисленной формы). Наибольшее снижение концентрации ВГ было отмечено именно в печени, где, с одной стороны, его уровень в норме значительно превосходит содержание в других органах [16], а с другой стороны, метаболизм глутатиона наиболее интенсивен.

Существуют по крайней мере три вероятные

Таблица 2

Динамика изменений концентрации ($\bar{X} \pm SD$) малонового диальдегида в тканях печени и почек белых беспородных крыс при остром отравлении циклофосфаном в дозе LD_{50} (ммоль/г ткани)

Сроки исследования	Исследуемый орган	
	печень	почки
Контроль	175,5 $\pm$ 8,8	147,5 $\pm$ 5,3
3 ч	236,9 $\pm$ 14,9*	169,6 $\pm$ 4,7*
6 ч	234,8 $\pm$ 15,3*	207,0 $\pm$ 13,1*
12 ч	241,2 $\pm$ 12,6*	161,9 $\pm$ 11,1
24 ч	380,6 $\pm$ 15,9*	158,0 $\pm$ 4,6

* – достоверность отличия $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

причины, вызывающие наиболее выраженное снижение уровня ВГ в тканях печени по сравнению с тканями почек. Первая причина связана с неравномерным распределением ЦФ в организме и преимущественным накоплением его в печени [17]. Вторая причина межтканевых различий концентрации ВГ объясняется разной интенсивностью микросомального окисления в исследуемых органах. В работах А.И.Арчакова [18, 19] отмечается, что по интенсивности система цитохром Р-450-зависимых микросомальных монооксигеназ в печени намного превосходит остальные органы. Гидроксилирование ЦФ системой микросомальных монооксигеназ приводит к образованию более токсичных продуктов, т.е. имеет место процесс метаболической активации ксенобиотика [20, 21]. В дальнейшем активные продукты под воздействием ГТ подвергаются конъюгации с восстановленным глутатионом. Значение интенсивности микросомального окисления подтверждается в исследованиях влияния ингибиторов и индукторов цитохрома Р-450. Так, введение ЦФ после предварительной индукции цитохрома Р-450 феноталом приводило к уменьшению экскреции почками неметаболизированного токсиканта и к более высокому мутагенному эффекту [22]. Специфические ингибиторы, напротив, приводят к уменьшению образования активных метаболитов ЦФ [21] и, как следствие, к снижению количества хромосомных aberrаций и мутагенной активности [23]. По-видимому, максимальное увеличение активности микросомальных ферментов именно в тканях печени служит причиной и максимальной активации свободнорадикальных процессов в тканях этого органа, связанных с утечкой активных форм кислорода с цитохрома Р-450 и вызывающих повреждение органических молекул. Соответственно, в этом органе максимальным будет и расходование ВГ на обезвреживание АФК, органических гидроперекисей и на репарацию ряда молекул.

Третья причина межтканевых различий уровня ВГ связана с особенностями конъюгирующей системы и с активностью глутатион-S-трансферазы. По уровню активности ГТ органы выстраиваются в ряд: печень > почки > головной мозг > эритроциты [24]. Несмотря на то, что высокая активность этого фермента является основой детоксикации ксенобиотиков [12], наличие субстратов для ГТ приводит к резкому снижению концентрации ВГ в тканях, где высока активность фермента [24]. В проведенном нами исследовании активность глутатион-S-трансферазы в печени превышала активность фермента в тканях почек в 1.27 раза.

Снижение активности ферментативного звена

АОЗ и переход окислительных повреждений тканей в некомпенсируемую фазу при применении высоких доз ЦФ может быть связано со следующими причинами:

1. Истощение уровня ВГ, как основного низкомолекулярного антиоксиданта клетки и субстрата глутатион-пероксидазной реакции [16,25].

2. Алкилирование сульфгидрильных групп в активном центре ГП, ГТ продуктами метаболизма ЦФ [26].

3. Истощение тканевых резервов ресинтеза НАДФ•Н и угнетение активности Г-6-Ф-ДГ [5, 27].

4. Угнетение активности ГП супероксидным радикалом и конечными продуктами глутатионовой конъюгации – меркаптуровыми кислотами, которые в процессе метаболизма ЦФ активно выделяются с желчью, а затем реабсорбируются и поступают в кровь [28].

5. Оксидативное повреждение молекул ферментов и их активных центров свободными радикалами и АФК [16,25,28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты указывают на существенную значимость нарушений функционирования системы глутатиона в реализации цитотоксических эффектов действия ЦФ. Представляется логичным приведение следующей схемы последовательности событий, приводящих к повреждению и гибели клеток в условиях острых отравлений данным токсикантом. В результате метаболических превращений ЦФ образуются реакционно-способные метаболиты и активные формы кислорода, в обезвреживании которых активное участие принимает система глутатиона. В ответ на снижение уровня ВГ и интенсификацию свободнорадикальных процессов происходит адаптивная активация системы глутатиона, связанная с повышением активности ферментов, принимающих участие в конъюгации метаболитов ксенобиотика (ГТ), обезвреживании свободных радикалов (ГП), восстановлении глутатиона из окисленной формы (ГР). Большая интенсивность токсической нагрузки приводит к изначально функциональной недостаточности систем конъюгации и антирадикальной защиты, в дальнейшем присоединяется органическое повреждение ряда ферментов системы глутатиона метаболитами ЦФ и свободными радикалами. Данные процессы приводят к абсолютной недостаточности функций системы глутатиона, направленных на поддержание тиол-дисульфидного равновесия в тканях, защиту от повреждающего действия свободных радикалов и реакционноспособных метаболитов. Таким образом, создаются условия для реализации общих механиз-

мов цитотоксичности, связанных с повреждением клеточных мембран, нарушением внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} , процессов энергетического обмена, синтеза белка и деления клетки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шулуто БИ. *Нефрология 2002. Современное состояние проблемы*. Ренкор, СПб., 2002; 779
2. Шилов ЕМ. Иммунодепрессивная терапия активных форм нефритов (клинико-экспериментальное исследование). Дис.... д-ра мед. наук. М., 1984; 70
3. Gurtoo HL, Hipkens JH, Sharma SD. Role of glutathione in the metabolism-dependent toxicity and chemotherapy of cyclophosphamide. *Cancer Res* 1981; 41(9):3584-3591
4. Yuan ZM, Smith PB, Brundrett RB et al. Glutathione conjugation with phosphoramidate mustard and cyclophosphamide. A mechanistic study using tandem mass spectrometry. *Drug Metab Dispos* 1991; 19 (3): 625-629
5. Тиунов ЛА. Механизмы естественной детоксикации и антиоксидантной защиты. *Вестник РАМН* 1995; (3): 9-13
6. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959; 82 (1): 70-77
7. Bellomo G, Thor H, Orrenius S. Modulation of cellular glutathione and protein thiol status during quinone metabolism. *Meth. Enzymol* 1990; (186):627-635
8. Uchiyama M, Michara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 1978; 86 (1): 271-278
9. Carlberg I, Mannervik B. Glutathione reductase. *Meth Enzymol* 1985; (113): 484-490
10. Kornberg A, Horecker BL, Smyrniot PZ. Glucose-6-phosphate dehydrogenase-6-phosphogluconic dehydrogenase. *Meth Enzymol* 1955; (1): 323-327
11. Гаврилова АН, Хмара НФ. Определение активности глутатионпероксидазы эритроцитов при насыщающих концентрациях субстратов. *Лаб дело* 1986;(12):21- 24.
12. Habig WH, Jakoby WB. Assay for differentiation of glutathione S-transferases. *Meth Enzymol* 1981;(77): 398-405
13. Peterson GL. Simplification of protein assay method of Lowry et al – which is more generally applicable. *Anal Biochem* 1977; 83 (2): 346-356
14. De Leve LD. Cellular target of cyclophosphamide toxicity in the murine liver: role of glutathione and site of metabolic activation. *Hepatology* 1996; 24(4): 830-837
15. Del Olmo M, Alonso-Varona A, Castro B et al. Effects of L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate on the cytotoxic activity and toxicity of cyclophosphamide in mice bearing B16F10 melanoma liver metastases. *Melanoma Res* 2000; (2):103-112
16. Кулинский ВИ, Колесниченко ЛС. Биологическая роль глутатиона. *Успехи соврем биологии* 1990; 110 (4):20-37
17. Кивман ГЯ, Рудзит ЭА, Яковлев ВП. *Фармакокинетика химиотерапевтических препаратов*. Медицина, М., 1982; 255
18. Арчаков АИ. *Микросомальное окисление*. Наука, М., 1975; 327
19. Арчаков АИ, Карузина ИИ. Окисление чужеродных соединений и проблемы токсикологии. *Вестн АМН СССР* 1988; (1):14-23
20. Boyd N. Biochemical mechanisms in chemical-induced injury: role of meta-bolic activation. *CRC Crit. Rev Toxicol* 1980; 7 (2): 103-176
21. Bull S, Langezaal I, Clothier R, Coecke SA. Genetically engineered cell-based system for detecting metabolism-mediated toxicity. *Altern Lab Anim* 2001; (6) :703-716
22. Sessink PJ, Vaes WH, van den Broek PH et al. Influence of Aroclor 1254, phenobarbital, beta-naphthoflavone, and ethanol pretreatment on the biotransformation of cyclophosphamide in male and female rats. *Toxicology* 1996; (2): 141-150
23. Sharma N, Trikha P, Athar M, Raisuddin S. Protective effect of Cassia occidentalis extract on chemical-induced chromosomal aberrations in mice. *Drug Chem Toxicol* 1999; (4): 643-653
24. Колесниченко ЛС, Кулинский ВИ. Глутатионтрансферазы. *Успехи соврем биологии* 1989; 107(2) :179-194
25. Кулинский ВИ, Колесниченко ЛС. Обмен глутатиона. *Успехи биол химии* 1990; 31:157-179.
26. Росс У. *Биологические алкилирующие вещества*. Медицина, М., 1964; 260
27. Голиков СН, Саноцкий ИВ, Тиунов ЛА. *Общие механизмы токсического действия*. Медицина, Л., 1986; 279
28. Кулинский ВИ, Колесниченко ЛС. Структура, свойства, биологическая роль и регуляция глутатионпероксидазы. *Успехи совр биол* 1993; 113, (1):107-122

Поступила в редакцию 10.04.2006 г.

© Г.Б.Лукичев, 2005
УДК 616.65-007.61-08

Г.Б. Лукичев

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА 5- α -РЕДУКТАЗЫ ПРОСКАРА (ФИНАСТЕРИДА) НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, УМЕНЬШЕНИЕ РИСКА КРОВОПОТЕРИ И ПРОФИЛАКТИКУ ТУР-СИНДРОМА ВО ВРЕМЯ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ

G.B. Lukichev

EFFECTS OF INHIBITORS OF 5-ALPHA-REDUCTASE OF PROSCAR (FINASTERIDE) ON PROGRESSING BENIGN HYPERPLASIA OF THE PROSTATE, DECREASED RISK OF BLOOD LOSS AND PROPHYLACTICS OF TUR-SYNDROME DURING ITS TRANSURETHRAL RESECTION

Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: простата, трансуретральная резекция, финастерид, гемостаз, фибринолиз, послеоперационная кровопотеря.

Key words: prostate, transurethral resection, hemostasis, fibrinolysis, finasteride, postoperative blood loss.

Одним из главных достижений современной урологии является внедрение в широкую клиническую практику препаратов, замедляющих прогрессирование доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Обширная литература посвящена данному вопросу [1–6]. Расшифрован механизм действия этих препаратов [7]. К ним, в частности, относится финастерид (проскар) – синтетическое 4-азастероидное соединение. Это специфический ингибитор 5-альфа редуктазы типа II, внутриклеточного фермента, который превращает тестостерон в более активный андроген дигидротестостерон (ДГТ). При доброкачественной гиперплазии предстательной железы увеличение ее объема зависит от превращения тестостерона в ДГТ в тканях простаты. Финастерид высокоэффективно снижает как циркулирующий в крови, так и внутрипростатический ДГТ. Финастерид не обладает сродством к рецепторам андрогенов. В длительном 4-летнем исследовании эффективности и безопасности проскара (исследование PLESS) [8] у 3016 пациентов с умеренными и тяжелыми симптомами доброкачественной гиперплазии предстательной железы оценивался эффект лечения препаратом на частоту урологических вмешательств (хирургические манипуляции или катетеризацию по поводу острой задержки мочи), причиной

которых служит доброкачественная гиперплазия предстательной железы. В этом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании лечение проскаром снижало риск всех урологических вмешательств на 51% и сопровождалось выраженным и стойким уменьшением объема предстательной железы, а также достоверным и стойким увеличением максимальной скорости тока мочи и улучшением симптоматики. Однако применение препаратов, замедляющих прогрессирование доброкачественной гиперплазии предстательной железы, далеко не у всех пациентов предотвращает в будущем оперативное восстановление уродинамики [1, 9, 10]. Общеизвестно, что наиболее частым осложнением этих операций является кровотечение. Анализ литературных источников, посвященных лечению кровотечений и их профилактике у больных доброкачественной гиперплазией простаты, позволил установить следующие факты:

1. Специальных исследований о влиянии проскара на кровоточивость во время и после оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы не проводилось.

2. В многочисленных публикациях имеются разрозненные сведения, косвенно касающиеся обсуждаемого вопроса, которые в обобщенном виде,

на наш взгляд, могут представить определенный интерес для урологов.

Длительное время открытая чреспузырная аденэктомия в различных ее модификациях была основным методом коррекции нарушения уродинамики у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы [11]. Одним из основных осложнений названной операции являлись и являются различной степени выраженности кровотечения, которые встречаются у 0,7 – 10% больных [11]. Генез кровотечений был всесторонне изучен [9, 12, 13]. По мере совершенствования оперативной техники и методик подготовки больных к операции в плане улучшения гемостаза, количество осложнений несколько уменьшилось, однако оставалось на высоком уровне. Внедрение в клиническую практику за последнее десятилетие принципиально новых способов восстановления уродинамики у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (трансуретральная резекция простаты (ТУР) и другие малоинвазивные хирургические методики) привело к значительному уменьшению кровотечений [9, 14].

На фоне длительного применения препаратов, приводящих к замедлению прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы, установлены следующие морфологические изменения в ткани предстательной железы: изменение стромально-паренхиматозного индекса, наличие склерозирования ткани предстательной железы [15 – 17], уменьшение ее в объеме [18], наблюдения хирургов показали наличие «спаек-сращений» между хирургической капсулой простаты и аденоматозными узлами [19]. Следует отметить, что состояние систем гемостаза и фибринолиза у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы при применении простакара перед ТУР простаты изучено недостаточно и ряд подходов к коррекции гемостаза противоречит один другому [20, 21].

В настоящее время ТУР простаты является золотым стандартом в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы во всем мире. Однако наиболее грозным осложнением этой операции до сих пор остается кровотечение как в интра-, так и в послеоперационном периодах. Это является одной из основных причин летальности после этого вида оперативного лечения. На величину кровопотери во время и после ТУР простаты влияют различные факторы: особенности оперативной техники и опыт хирурга, объем аденоматозных узлов и их кровоснабжение, а также состояние системы гемостаза и фибринолиза [14]. Их нарушения зависят как от сопутствую-

ющих заболеваний, которые очень часто встречаются у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, так и от самого оперативного вмешательства на предстательной железе.

C.R. Bell и соавт. [22] из Королевского госпиталя в Лондоне провели изучение системы гемостаза у 23 больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы на фоне ТУР простаты. Для оценки гемостаза авторы использовали результаты тромбоэластографии, определяли выраженность кровопотери с момента операции и до удаления катетера Фолея с помощью фотометрического метода и измерения объема сгустков крови. Результатом исследования явилось выявление факта наличия персистирующей гиперкоагуляции вплоть до 10–14 дней с момента операции. К сожалению, авторами не представлены данные о клинических проявлениях выявленного нарушения гемостаза, не имеется сведений о случаях тромбоза и эмболии. В то же время приведенный факт следует учитывать в послеоперационном ведении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы после ТУР, особенно у категории пациентов, имеющих факторы риска к тромбообразованию или ранее перенесших тромбозы.

Общепризнанным является факт уменьшения частоты интра- и послеоперационных кровотечений у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы при превентивном назначении простакара перед ТУР простаты [7, 23 – 26]. Подтверждением данного факта является работа J.A. Nagerty и соавт. [21], в которой было проанализировано количество и выраженность кровотечений у 25 больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, которые получали простакар по 5 мг в сутки за 2–4 недели до выполнения ТУР простаты. Группой сравнения явились 50 случаев ТУР простаты без предоперационного назначения простакара. Выявлено достоверное снижение частоты кровотечений после ТУР простаты у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы с большим объемом резецированной ткани простаты после назначения простакара по сравнению с группой больных, не получающих этот препарат. Авторы считают нецелесообразным назначение финастерида у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы с небольшими (<30 мл) размерами простаты.

Длительность превентивного назначения простакара, по данным различных источников, колеблется от двух недель [27] до трех месяцев [28].

В 2001 году из урологической клиники университетского госпиталя Стокгольма вышла аналогичная по задачам исследования работа [28]. В

течение трех месяцев, предшествующих ТУР, 60 мужчин получали финастерид в дозе 5 мг в сутки. Авторами был использован достаточно презентабельный набор методик, позволяющий всесторонне оценить объем резецированной ткани предстательной железы, объем кровопотери, состояние микроциркуляции. В результате доказано уменьшение за время наблюдения объема предстательной железы, и как следствие последнего снижение числа пациентов с большой послеоперационной кровопотерей. Вышеперечисленные факты позволили авторам рекомендовать назначение финастерида больным доброкачественной гиперплазией предстательной железы перед ТУР для профилактики послеоперационных кровотечений.

В 2002 году в университете Барселоны была изучена эффективность проскара в лечении гематурии, источником которой являлась предстательная железа. Около 60% исследуемых больных ранее были оперированы на предстательной железе. Эффективность назначения проскара была оценена как 86,2%. У остальных больных наблюдались единичные эпизоды умеренной гематурии, не требующие оперативного лечения [29].

Наряду с кровотечением, другим серьезным осложнением ТУР простаты является ТУР-синдром, который развивается из-за абсорбции промывной жидкости в сосудистое русло во время операции, особенно при увеличении ее длительности, что вкладывает определенный компонент в частоту летальности в послеоперационном периоде [30]. Всасывание промывной жидкости во время ТУР простаты приводит к гемодиллюции, что может отразиться на показателях гемостаза в виде транзиторной тромбоцитопении, уменьшения концентрации фибриногена, протромбинового времени, развития гипонатриемии во время раннего послеоперационного периода [31, 32].

Частота развития ТУР-синдрома колеблется, по данным различных авторов, от 0,5 до 2%. Чем лучше кровоснабжается предстательная железа, тем больше вероятность возникновения этого осложнения [30]. В 2004 году в Китае было проведено исследование, результаты которого свидетельствуют о выраженном снижении интраоперационного кровотечения и абсорбции промывной жидкости во время ТУР простаты у больных доброкачественной гиперплазией простаты под влиянием 2-недельного предоперационного назначения проскара в дозе 5 мг в сутки [31].

Длительное время было не ясно, почему назначение проскара вызывает уменьшение частоты кровотечений, связанных с оперативным вмешательством.

В 2002 году в Швеции вышла работа [33], в которой был изучен эффект финастерида на эндотелиальный фактор роста (ЭФР). Впервые авторы ставят вопрос о причине уменьшения величины кровопотери после ТУР простаты у больных, предварительно получавших финастерид. Ранее выдвигались гипотезы о подавлении ангиогенеза в предстательной железе под влиянием проскара. Исследования на кастрированных животных показали, что у них возникает быстрая инволюция микроциркуляторного русла в ткани предстательной железы [17, 34]. Авторы цитируемой работы изучали изменения микроциркуляции в предстательной железе мужчин, а также выработку эндотелиального фактора роста, который является основным фактором ангиогенеза, под влиянием проскара. Выявлено существенное снижение уровня эндотелиального фактора роста в ткани предстательной железы, однако снижения его в общем кровотоке, а также данных об уменьшении плотности микроциркуляторного русла в предстательной железе, получено не было.

В 2005 году в Италии вышла работа [20], основным постулатом которой явился тот факт, что под влиянием приема финастерида происходит снижение уровня дигидротестостерона, уменьшается выработка эндотелиального фактора роста, что угнетает ангиогенез в ткани предстательной железы [28, 35].

В 2005 году в Швеции была опубликована статья [36], в которой авторы изучили экспрессию эндотелиального фактора роста и плотность микроциркуляторного русла [37] в ткани предстательной железы у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, подвергшихся ТУР, с предшествующим назначением проскара в течение двух недель. В 95% случаев отмечено значительное уменьшение плотности микроциркуляторного русла в ткани предстательной железы, а также выработки эндотелиального фактора роста, что является основной причиной уменьшения выраженности гематурии у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, подвергающихся ТУР простаты. Авторы предполагают, что для развития ожидаемого эффекта необходим прием проскара в течение двух недель.

Анализируя исследования, касающиеся влияния финастерида на результаты оперативного лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, можно сделать следующие заключения:

1. Снижение частоты и выраженности послеоперационных кровотечений и других осложнений, таких как ТУР-синдром, на фоне предоперационного при-

менения препарата достигается за счет уменьшения экспрессии ЭФР, что в свою очередь подавляет ангиогенез в предстательной железе и приводит к ее склерозированию, уменьшению в объеме.

2. Не имеется убедительных данных об оптимальной методике применения препарата с указанной целью. Для практического здравоохранения имеют ценность точные данные о дозах и сроках применения препарата.

3. Нет сведений, касающихся преимуществ назначения препарата у различных категорий пациентов, нуждающихся в оперативном лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Речь идет о наличии интеркуррентных заболеваний, исходного, перед началом лечения, объема предстательной железы, состояния систем гемостаза и фибринолиза.

4. Не изучено состояние системы гемостаза и фибринолиза в раннем и позднем послеоперационных периодах у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, перенесших ТУР простаты с предшествующим назначением финастерида.

Таким образом, до настоящего времени окончательно неясны показания к назначению препарата с целью профилактики послеоперационного кровотечения, что требует дальнейшего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Vela-Navarrete R, Gonzalez-Enguita C, Garcia-Cardoso JV et al. The impact of medical therapy on surgery for benign prostatic hyperplasia: a study comparing changes in a decade (1992-2002). *BJU Int* 2005; 96(7): 1045-1048
2. Beckman TJ, Mynderse LA. Evaluation and medical management of benign prostatic hyperplasia. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(10): 1356-1362
3. Logan YT, Belgeri MT. Monotherapy versus combination drug therapy for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005; 3(2): 103-104
4. Kaplan SA. Long-term (7 to 8-year) experience with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2003; 170(1): 341
5. Jimenez Cruz JF, Quecedo Gutierrez L, Del Llano Secarns J. Finasteride: 10 years of clinical use. Systematic review of the literature. *Actas Urol Esp* 2003; 27(3): 202-215
6. Lowe FC, McConnell JD, Hudson PB et al. Long-term 6-year experience with finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003; 61(4): 791-796
7. Feneley MR, Span PN, Schalken JA et al. A prospective randomized trial evaluating tissue effects of finasteride therapy in benign prostatic hyperplasia. *Prost Cancer Prost Dis* 1999; 2(5/6): 277-281
8. Roehrborn CG, Bruskewitz R, Nickel JC et al. Sustained decrease in incidence of acute urinary retention and surgery with finasteride for 6 years in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004; 171(3): 1194-1198
9. Лопаткин НА (ред.). *Руководство по урологии*. Т. 3, Медицина, М., 1998
10. Lam JS, Romas NA, Lowe FC. Long-term treatment with finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 10-year follow-up. *Urology* 2003; 61(2): 354-8
11. Карпенко ВС, Богатов ОП. *Хирургия аденомы предстательной железы*. Здоров'я, Киев, 1981
12. Бадалянц ИЮ. *Особенности изменения системы гемостаза у больных пожилого и старческого возраста на фоне лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2000
13. Голощапов ЕТ. *Состояние гемокоагуляции у больных аденомой предстательной железы и особенности гемостаза при аденомэктомии*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев, 1978
14. Новиков ИФ, Александров ВП, Артемов ВВ. *Эндоскопические методы лечения урологических больных*. СПб, 2002
15. Corradi LS, Gies RM, Carvalho HF, Taboga SR. Inhibition of 5-alpha-reductase activity induces stromal remodeling and smooth muscle de-differentiation in adult gerbil ventral prostate. *Differentiation* 2004; 72(5): 198-208
16. Erdor T, Ciftcioglu MA, Emreoglu I et al. Apoptotic and proliferative index after Alpha-1-adrenoceptor antagonist and/or finasteride treatment in benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2002; 69(4): 287-292
17. Kamalov AA, Riaboi AV, Ignashin NS et al. Use of proscar in preoperative preparation of patients with benign prostatic hyperplasia before transurethral resection. *Urologiia* 2002; (5): 16-18
18. Chiu KY, Yong CR. Effects of finasteride on prostate volume and prostate-specific antigen. *J Chin Med Assoc* 2004; 67(11): 571-574
19. Лопаткин НА. Осложненная аденомэктомия и ТУР предстательной железы. В: *Доброкачественная гиперплазия предстательной железы*. М., 1999; 210-214
20. Crea G, Sanfilippo G, Anastasi G et al. Pre-surgical finasteride therapy in patients treated endoscopically for benign prostatic hyperplasia. *Urol Int*, 2005; 74(1): 51-53
21. Hagerty JA, Ginsberg PC et al. Pretreatment with finasteride decreases perioperative bleeding associated with transurethral resection of the prostate. *Urology* 2000; 55(5): 684-689
22. Bell CR, Cox DJ et al. Thromboelastographic evaluation of coagulation in transurethral prostatectomy. *Br J Urol* 1996; 78(5): 737-41
23. Ozdal OL, Ozden C, Benli K et al. Effect of short-term finasteride therapy on perioperative bleeding in patients who were candidates for transurethral resection of the prostate (TURP): a randomized controlled study. *Prost Cancer Prost Dis* 2005; 8: 215-218
24. Lund L, Möller Ernst-Jensen K, Tørring N, Erik Nielsen J. Impact of finasteride treatment on perioperative bleeding before transurethral resection of the prostate: a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39(2): 160-162
25. Donohue JF, Barber NJ. How do we investigate haematuria and what role has finasteride? *BJU Int* 2004; 93(1): 3-4
26. Kashif KM, Foley SJ, Basketter V, Holmes SA. Haematuria associated with BPH-Natural history and a new treatment option. *Prost Cancer Prost Dis* 1998; 1(3): 154-156
27. Donohue JF, Sharman H et al. Transurethral prostate resection and bleeding: a randomized, placebo controlled trial of role of finasteride for decreasing operative blood loss. *J Urol* 2002; 168(5): 2024-2026
28. Sandfeldt L, Bailey DM, Hahn RG. Blood loss during transurethral resection of the prostate after 3 months of treatment with finasteride. *Urology* 2001; 58(6): 972-976
29. Palou Redorta J, Gausa Gascon L, Salvador Bayarre J et al. Efficacy of finasteride in the treatment of hematuria associated with benign prostatic hypertrophy. *Arch Esp Urol* 2002; 55(8): 895-899
30. Мартон АГ, Румянцев ВБ, Ермаков ДВ, Зубилин АМ. Синдром водной интоксикации организма («ТУР-синдром»). *Урология и нефрология* 1999; (4): 44-49
31. Li GH, He ZF, Yu DM et al. Effect of finasteride on intraoperative bleeding and irrigating fluid absorption during transurethral resection of prostate: a quantitative study. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2004; 33(3): 258-260
32. Ozmen S, Kosar A et al. Effect of transurethral resection

of the prostate on blood coagulation test results. *Urol Int* 2003; 70(1): 27-30

33. Haggstrom S, Torring N, Moller K et al. Effects of finasteride on vascular endothelial growth factor. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36(3):182-187

34. Liu XD, Li H, Bu H et al. Effects of finasteride on capillary in the ventral prostate of rat. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2004; 35(2): 226-228

35. Pareek G, Shevchuk M, Armenakas NA et al. The effect of finasteride on the expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density: a possible mechanism for

decreased prostatic bleeding in treated patients. *J Urol* 2003; 169(1): 20-23

36. Donohue JF, Hayne D, Karnik U et al. Randomized, placebo-controlled trial showing that finasteride reduces prostatic vascularity rapidly within 2 weeks. *BJU Int* 2005; 96(9): 1319-1322

37. Kaya C, Ozyurek M, Turkeri LN. Comparison of microvessel densities in rat prostate tissues treated with finasteride, bicalutamide and surgical castration: a preliminary study. *Int J Urol* 2005; 12(2): 194-198

Поступила в редакцию 19.01.2006 г.

© С.Х.Аль-Шукри, А.Э.Лукьянов, П.А.Кононов, 2006
УДК 616.63-008.222-055.2-089

С.Х. Аль-Шукри, А.Э. Лукьянов, П.А. Кононов

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ ПРИ НАПРЯЖЕНИИ У ЖЕНЩИН

S.Kh. Al-Shukri, A.E. Lukiyanov, P.A. Kononov

IMPROVEMENT OF SURGICAL TREATMENT OF STRESS URINARY INCONTINENCE IN WOMEN

Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – оценить эффективность петлевой (слинговой) операции с использованием биигольчатого аппликатора Эйкенберга и проленовой сетки, при лечении недержания мочи при напряжении у женщин. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** 63 пациентки перенесли слинговую операцию с применением проленовой сетки и биигольчатого аппликатора Эйкенберга. Все больные страдали недержанием мочи при напряжении и ранее не были оперированы. При обследовании не было выявлено уродинамических признаков нейрогенного мочевого пузыря и клинических проявлений императивного недержания. Средняя продолжительность операции – 40 минут. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Все больные перенесли операцию хорошо. Имело место следующее интраоперационное осложнение, замеченное и устраненное в ходе операции, – перфорация мочевого пузыря иглами аппликатора. Послеоперационное осложнение – невозможность самостоятельного мочеиспускания отмечено у двух пациенток. Клинические и уродинамические признаки гиперактивности мочевого пузыря найдены у 7 пациенток (не более 3 месяцев). Срок наблюдения составил 3 года, за это время у двух больных наступил рецидив недержания мочи при напряжении. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Данная операция эффективна при лечении больных с недержанием мочи при напряжении у женщин и может широко применяться в клинической практике.

Ключевые слова: биигольчатый аппликатор, проленовая сетка.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess efficiency of sling operation using a bi-needle-shaped applicator of Eikenberg and prolene gauze in treatment of stress urinary incontinence in women. **PATIENTS AND METHODS.** Sling operations using a bi-needle-shaped applicator of Eikenberg and prolene gauze were fulfilled on 63 women having stress urinary incontinence. The patients had not been operated before. The examination failed to reveal urodynamic signs of neurogenic bladder and clinical symptoms of imperative incontinence. The average time of operation was 40 minutes. **RESULTS.** All the patients endured the operation well. Perforation of the bladder with applicator needles taking place as an intraoperative complication was noticed and eliminated during operation. Impossible independent urination was noted after operation in 2 patients. Clinical and urodynamic signs of hyperactivity of the bladder were noted in 7 patients (not longer than for 3 months). The 3-year follow-up has shown that in 2 patients there occurred recurrent stress urine incontinence. **CONCLUSION.** The operation described is effective in treatment of women with stress urine incontinence and can be widely used in clinical practice.

Key words: bi-needle-shaped applicator, prolene gauze.

ВВЕДЕНИЕ

Недержание мочи при напряжении у женщин является одним из наиболее тягостных страданий. Оно выявляется у каждой пятой-шестой рожавшей женщины и сопровождается тяжелыми психическими расстройствами [1,2].

По данным разных авторов, эта патология встречается у 30%–82% женщин [1–5].

Несмотря на постоянное совершенствование оперативной техники реконструктивно-пластических операций и многообразие противовоспалительных средств, удельный вес неудовлетворительных исходов хирургического лечения недержания мочи при напряжении у женщин составляет, по данным различных авторов, от 30% до 60% [3,4,6–8].

Существующие многочисленные оперативные

вмешательства указывают на то, что нет единого общепризнанного метода, обеспечивающего удовлетворительные результаты лечения данного заболевания. Поэтому поиски новых методов лечения недержания мочи при напряжении не потеряли своей актуальности. Разрабатываются более экономичные и эффективные методы, позволяющие снизить частоту послеоперационных осложнений и обеспечить максимальную реабилитацию больных [4, 9, 10–12].

В последние годы в урогинекологии получили широкое распространение новые малоинвазивные методы вмешательств, позволяющие при многих заболеваниях отказаться от открытых операций, и, не меняя фундаментальных принципов и основ лечения, достичь необходимого лечебного эффек-

Таблица 1

Возрастной состав женщин, страдающих недержанием мочи при напряжении

Возрастные группы	Абсолютное число	%
До 20 лет	3	1,5±0,9
21-30 лет	14	7,1±0,8
31-40 лет	104	52,8±3,6
41 год и старше	76	38,6±3,5
Всего	197	100,0

Таблица 2

Виды оперативных вмешательств, выполняемых для лечения недержания мочи при напряжении у женщин

Название операции	Абс. число	%
Операция Маршала-Марчетти-Кранца	8	4,1
Операция Мазурека	12	6,1
Операция Берча	18	9,1
Операция Эйкенберга	96	48,7
Операция с использованием проленовой сетки	63	32,0
Итого	197	100,0

та со значительно меньшей травмой для больного [6,10–12].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу настоящего исследования положены наблюдения за 197 больными женщинами с недержанием мочи при напряжении, которые были пролечены в урологической клинике СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова в 1995-2004 годах. Все больные поступили в стационар из женских консультаций с заключением о необходимости хирургического лечения.

Возрастной состав обследованных нами женщин с недержанием мочи при напряжении представлен в табл. 1. Как видно из табл. 1, наиболее часто (91,4%) недержание мочи при напряжении наблюдается в возрастной группе 31–40 лет и старше. Женщины этого возраста наиболее трудоспособны, чем обусловлена социально-экономическая значимость проблемы.

По социальному положению вес женщин-служащих был достоверно ($p<0,5$) больше, чем женщин-рабочих и женщин, занятых в сельском хозяйстве.

Длительность заболевания у 85,3% обследованных женщин составляла от 2-х до 10 лет, что свидетельствует о несовершенстве существующих методов лечения недержания мочи при напряжении. Почти все больные до обращения в специализированную клинику лечились медикаментозными средствами и физиотерапевтическими методами. Консервативное лечение приводило лишь к временному облегчению, связанному с исчезновением или уменьшением воспалительного процесса нижних мочевых путей и половых органов.

В комплекс общеклинических методов входили: тщательное изучение анамнестических данных, клинический осмотр, лабораторные, рентгенологические, эндоскопические и уродинамические исследования. При выяснении анамнеза устанавливали время начала заболевания, которое, как известно, чаще наступает после родов. Если же симптомы недержания мочи наблюдались с раннего детства, то исключали пороки развития мочевых путей (эктопию устья мочеточника и др.).

Обследование женщин с недержанием мочи начинали с осмотра наружных половых органов, промежности и мочеиспускательного канала. Поскольку у большинства таких больных в результате нарушения связочного аппарата таза наблюдается опущение и выпадение половых органов различной степени, проводилось тщательное гинекологическое обследование. Осматривая влагалище в зеркалах, уточняли состояние не только его стенок, но и шейки матки, проверяли симптом «кашлевого толчка». Одновременно брали мазки для бактериоскопического и бактериологического исследований.

С целью уточнения патогенетических механизмов заболевания, выяснения особенностей нарушения уродинамики при данной патологии нами использованы специальные методы – ретроградная цистометрия и урофлоуметрия, позволяющие уточнить резервуарную и эвакуаторную функции мочевого пузыря и проходимость мочеиспускательного канала. Исследовалась также динамика пузырного давления [13–15].

Комплексная оценка гидродинамической ситуации осуществлялась с помощью функциональных методов, которые позволяли провести оценку динамической активности мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, оценить обратимость наступивших изменений уродинамики и объективно обосновать показания к проведению того или иного метода лечения. Для этой цели нами использовалась уродинамическая система «Дантек» (Дания).

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке методом вариационной статистики с помощью современных пакетов статистического анализа. Достоверность различий сравниваемых величин оценивалась при помощи критериев Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В урологической клинике СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова для лечения недержания мочи при напряжении у женщин за период с 1995 по 2005 годы проводились следующие виды оперативных вмешательств (табл. 2):

При определении типов недержания мочи мы основывались на классификации Е. McGuire и J. Blaivas, 1988, которая рекомендована к применению Международным обществом удержания мочи (ICS). Обследование больных включало: сбор анамнеза, влагалищное исследование, УЗИ почек и мочевого пузыря, выполнение цистографии, уродинамическое исследование (урофлоуметрия, цистометрия, профиль уретрального давления). После проведенного обследования определялись показания к оперативному лечению.

Для устранения недержания мочи при напряжении у женщин предложено более 200 операций. Однако большинство из них не удовлетворяют хирургов из-за низких результатов.

Как видно из табл. 2, в нашей клинике применялись операции двух типов: позадилоновые уретропексии (операция Маршала-Марчетти-Кранца, операция Мазурека и операция Берча), чресвлагалищные позадилоновые уретропексии (операция Эйкенберга) и уретроцистокутанеопексия проленовой сеткой.

Позадилоновые операции применялись у женщин с выраженным опущением влагалища и цистоуретероцеле и у женщин, страдающих сопутствующими заболеваниями, не позволяющими произвести чресвлагалищную операцию (травмы, химические ожоги, тяжелые воспалительные заболевания с развитием рубцовых изменений, врожденные пороки развития и др.). В основе этих операций лежит фиксация шейки мочевого пузыря и проксимального отдела уретры к надкостнице лобковых костей и связкам мышц малого таза различными способами. Эти операции травматичны, имеют осложнения, а также длительный послеоперационный период. В связи с этим в урологической клинике СПбГМУ с 1995 по 2000 годы стала применяться чресвлагалищная позадилоновая уретропексия биогольчатый аппликатор Эйкенберга.

Техника операции: через влагалище справа и слева от уретры в области шейки мочевого пузыря с помощью биогольчатого аппликатора проводились проленовые нити с полихлорвиниловыми трубками длиной 2 см и диаметром 2 мм. Аппли-

катор с нитями проводился позади лона через апоневроз мышц передней брюшной стенки и выводился на кожу. Затем нити снимались с аппликатора, который удалялся через влагалище. Проводилась контрольная цистоскопия для контроля степени натяжения нитей, которые фиксировались на апоневрозе мышц передней брюшной стенки.

Из-за натяжения нитей полихлорвиниловые трубки, находящиеся во влагалище, подтягивались вверх вместе с окружающими тканями, вследствие чего менялся пузырно-уретральный угол, удлинялась уретра, что приводило к удержанию мочи.

В послеоперационном периоде на одни сутки в мочевом пузыре оставляли катетер Фоли № 18 ch. После удаления катетера Фоли и восстановления акта мочеиспускания пациентки выписывались через 24–48 часов после операции.

Эта операция проста в исполнении, малоинвазивна, длительность операции составляет от 20 до 40 минут, осложнения практически отсутствуют. Из 96 прооперированных по этому методу женщин у двух пациенток наблюдалась задержка мочеиспускания, требующая периодической катетеризации, у трех пациенток имелись боли в области фиксации нитей. Боли купировались после проведения физиотерапевтических процедур. Наблюдение за прооперированными по этому методу больными в течение 5 лет показало, что примерно у 30% из них наступил рецидив недержания мочи, причем в 10% случаев рецидив наступил в течение первого года после операции.

Повторное обследование пациенток показало, что рецидив недержания мочи был вызван снижением тонуса окружающих тканей и «провисанием» передней стенки влагалища и уретры между трубками, фиксирующими влагалище. Это осложнение чаще встречалось у пожилых и тучных пациенток.

Неудовлетворенность результатами описанной выше операции побудило к поиску новых способов фиксации уретры при лечении недержания мочи при напряжении.

С 2000 года при операции Эйкенберга вместо полихлорвиниловых трубок нами стала использоваться проленовая сетка. Изменилась и техника

Таблица 3

Сравнительная характеристика результатов различных операций при лечении недержания мочи при напряжении у женщин

Операция	Продолжительность операции	Кровопотеря	П/о боли	Гематома	Расстройства мочеиспускания	Положит. результат через 12 мес.
Мазурека	1,5-2 ч.	50-400 мл	у всех	6	8	10
Маршала-Марчетти-Кранца	1 ч.	до 100 мл	у всех	3	2	5
Берча	1,5-2 ч.	до 200 мл	6	8	2	16
Эйкенберга	20-45 мин	до 50 мл	3	-	2	86
С проленовой сеткой	30-45 мин	до 50 мл	2	1	1	62

Таблица 4

Отдаленные результаты оперативного лечения недержания мочи при напряжении у женщин

Сроки	Мазурека		Маршала-Марчетти-Кранца		Берча		Эйкенберга		С помощью пролен. сетки	
	Отр	Пол	Отр	Пол	Отр	Пол	Отр.	Пол.	Отр.	Пол.
6 мес	0	12	1	7	0	18	2 (2,1%)	94 (97,9%)	0	63
12 мес	2	10	3	5	0	18	9 (9,3%)	87 (90,6%)	0	63
2 года	7	5	5	3	1	17	12 (12,5%)	85 (88,5%)	1 (1,5%)	62 (98,4%)
3 года	8	4	7	1	2	16	28 (29,1%)	68 (70,8%)	2 (3,1%)	61 (96,8%)

Примечание. Отр. – отрицательные, Пол. – положительные.

операции. В уретру вводился металлический буж № 18 ch., которым проводилось вытягивание уретры через переднюю стенку влагалища. По ней производился разрез в зоне средней части уретры длиной 3 см. Тупым путем создавалось два тоннеля справа и слева от уретры позади лонных костей. По тоннелям с помощью биингольчатого аппликатора проводились проленовые нити с укрепленной на них проленовой сеткой длиной 5 см и шириной 1,5 см. Нити через апоневроз передней брюшной стенки позади лона выводились на кожу, а проленовая сетка располагалась под уретрой, образуя «гамачок».

После контрольной цистоскопии нити погружаются и фиксируются на апоневрозе передней брюшной стенки. Во время фиксации больную просят покашлять. Натяжение проводится до исчезновения выброса жидкости из уретры. Рана влагалища ушивается кетгутowymi швами. В уретру устанавливают катетер Фоли № 18 ch. на 12–24 часа. После удаления катетера и нормализации мочеиспускания пациентка выписывается.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение результатов различных операций при лечении недержания мочи при напряжении у женщин показали, что продолжительность операции, длительность послеоперационных болей, наличие гематом в послеоперационном периоде при позадилононных операциях значительно выше, чем при чрескожных операциях.

После выписки пациенткам проводилось контрольное обследование через 6 месяцев, 12 месяцев, 2 года и 3 года. Проводилось анкетирование, осмотр в гинекологическом кресле, при необходимости урофлоуметрия. Отдаленные результаты представлены в табл. 4.

При оценке результатов лечения при различных операциях по поводу недержания мочи установлено, что из позадилононных операций наиболее эффективной является операция Берча, которая имеет наименьшее количество рецидивов и осложнений.

Операция Эйкенберга хотя и проста в исполнении и малотравматична, имеет большой процент рецидивов.

Операция с применением проленовой сетки выгодно отличается от всех вышеописанных операций, так как достаточно проста в исполнении, малотравматична и имеет наименьший процент осложнений и рецидивов.

Осложнения чресвагинальных операций, выполняемых при недержании мочи при напряжении, обычно связаны с проведением игл позади лона (так называемый «слепой» этап).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение в практику современных материалов и методик, направленных на коррекцию недержания мочи при напряжении, позволяет повысить эффективность оперативного лечения больных с недержанием мочи при напряжении и улучшить качество жизни пациенток. Используемая нами проленовая сетка на сегодняшний день является наиболее оптимальным материалом при лечении недержания мочи при напряжении. В настоящее время существует множество видов и способов изготовления проленовых сеток, что требует дальнейшего изучения.

Операции, выполненные чресвагинальным доступом с применением проленовой сетки, являются эффективным и малоинвазивным способом оперативного лечения недержания мочи при напряжении у женщин.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри СХ, Кузьмин ИВ. *Недержание мочи у взрослых и детей*. СПб – М., 2001; 127
2. Пушкарь ДЮ. *Диагностика и лечение сложных и комбинированных форм недержания мочи у женщин*. Автореферат дисс...докт мед наук. М., 1996; 53
3. Кан ДВ. *Руководство по акушерской и гинекологической урологии*. Медицина, М., 1978; 453
4. Савицкий ГА, Савицкий АГ. О некоторых принципиальных вопросах хирургического лечения недержания мочи при напряжении у женщин. *Журнал Ак и Жен Бол* 1999; (1): 7-12
5. Jensen KM, Nielsen FR, Oestergaard DR. The role of patient history in the diagnosis of urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1994; 83 (3): 904-910
6. Абоян ИА, Головкин СЮ. Сравнительный анализ отдаленных результатов модифицированной чрескожной уретропексии влагалищным лоскутом в лечении стрессового недержания мочи у женщин. *Урология* 2001; 2: 31-35

7. Дьяков ВВ, Хелая АВ. Анализ отдаленных результатов и осложнений у больных, перенесших различные sling-операции по поводу недержания мочи при напряжении. Материалы XVI Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в гинекологии». М., 2003
8. De Lancey J. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: The hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1713-1723
9. Айламазян ЭК, Аль-Шукри СХ и др. Опыт выполнения операции Берча при лечении стрессового недержания мочи у женщин. *Журнал Ак и Жен Бол* 2000; XLIX: 15
10. Дьяков ВВ, Пушкарь ДЮ. Предварительные результаты оперативного лечения недержания мочи по методике TOT у женщин пожилого возраста. *Клин Геронт* 2003; 9 (9): 79-80
11. Bukkapatnam R, Rodrigues LV. Synthetic sling options for stress urinary incontinence. *Curr Urol Rep* 2004; 5 (5): 371-373
12. Ulmsten U, Falconer C, Jonson P et al. A multicenter study of tension free vaginal tape (TVT) for surgical treatment of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 1988; 210-213
13. Айламазян ЭК, Аль-Шукри СХ и др. Роль уродинамических исследований в определении тактики лечения женщин с недержанием мочи. *Журнал Ак и Жен Бол* 2000; XLIX: 28-29
14. Andersen J, Dradley W. Cystometry: detrusor reflex activation, classification and terminology. *J Urol* 1977; 118 (4): 623-625
15. Beck R, McCormick S, Nordstrom L. Intraurethral-intravesical coughpressure spike differences in 267 patients surgically cured of genuine stress incontinence of urine. *Obstet Gynecol* 1988; 72 (3): 302-306

Поступила в редакцию 09.02.2006 г.

© С.Х.Аль-Шукри, Х.А.Бекр, В.Н.Ткачук, 2006
УДК 616.65-007.61-08

С.Х. Аль-Шукри, Х.А. Бекр, В.Н. Ткачук

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ИНФРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАЗИРОВАННОЙ СРЕДНЕЙ ДОЛЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

S.Kh. Al-Shukri, Kh.A. Bekr, V.N. Tkachuk

CLINICAL COURSE AND TREATMENT OF INFRAVESICAL OBSTRUCTION IN PATIENTS WITH HYPERPLASIA OF THE MEDIAL LOBE OF THE PROSTATE

Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Улучшение результатов лечения больных с гиперплазией средней доли предстательной железы. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 1325 больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и у 198 (14,9%) из них диагностировано наличие гиперплазированной средней доли. У 49 (24,7%) больных этой группы имело место увеличение только средней доли, а у 149 (75,3%) больных одновременно выявлена и гиперплазия боковых долей (трехлобовая форма доброкачественной гиперплазии предстательной железы). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Оказалось, что в клинической картине заболевания преобладали обструктивные симптомы, а номограмма W. Schafer составила $5,09 \pm 0,35$ ед. Медикаментозные препараты не оказывали влияния на объем средней доли предстательной железы. Оперативное лечение больных заключалось в трансуретральной резекции или только гиперплазированной средней доли, или средней доли в сочетании с боковыми долями. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Гиперплазия средней доли происходит преимущественно за счет стромальной, а не эпителиальной ткани предстательной железы, а основным методом лечения больных является трансуретральная резекция.

Ключевые слова: средняя доля предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, инфравезикальная обструкция, трансуретральная резекция предстательной железы.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to improve results of treatment of patients with hyperplasia of the medial lobe of the prostate. **PATIENTS AND METHODS.** An examination of 1325 patients with benign hyperplasia of the prostate has shown that 198 (14.9%) of them had hyperplasia of the medial lobe; 49 (24.7%) patients of this group had an increase of only medial lobe, while 149 (75.3%) patients simultaneously had also hyperplasia of the lateral lobes (3-lobed form of benign hyperplasia of the prostate). **RESULTS.** It was found that in the clinical picture of the disease prevailing were the obstructive symptoms, the W.Schafer nomogram being 5.09 ± 0.35 units. Medicines failed to influence the volume of the medial lobe of the prostate. Operative treatment of the patients consisted in transurethral resection either of the hyperplastic medial lobe or of the medial lobe coupled with the lateral lobes. **CONCLUSION.** Hyperplasia of the medial lobe developed mainly at an expense of the stromal rather than epithelial tissue of the prostate. The main method of treatment is transurethral resection.

Key words: medial lobe of the prostate, benign hyperplasia of the prostate, infravesical obstruction, transurethral resection of the prostate.

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – одно из самых распространенных заболеваний мужчин пожилого возраста, встречающееся у 65 – 80% лиц старше 55 лет и значительно ухудшающее качество их жизни [1, 2]. Клинические проявления этой болезни в значительной степени зависят от величины гиперплазированных узлов и направления их роста. В настоящее время существование так называемой гиперплазированной средней доли у больных ДГПЖ и ее роль в развитии инфравезикальной обструкции не вызывают сомнения [3–5]. Полагают, что рост

средней доли предстательной железы наблюдается у 15% больных ДГПЖ [4, 5], при этом гиперплазированные узлы боковых долей либо отсутствуют вовсе, либо увеличены незначительно.

Клинические проявления болезни, несмотря на незначительные размеры гиперплазированной средней доли предстательной железы при ее изолированном росте, могут быть выражены весьма существенно [5, 6]. Они проявляют себя учащенным и затрудненным мочеиспусканием с симптомом «закладывания» струи мочи. Е.Б. Мазо и соавт. [4] характеризуют этот симптомокомплекс как «клапанный эффект» при наличии увеличенной средней доле предстательной железы.

В настоящее время в мире 85% больных ДГПЖ получают медикаментозное лечение, и только у 15% больных выполняют оперативные вмешательства [7]. Однако при наличии увеличенной средней доле у больных ДГПЖ медикаментозная терапия оказалась малоэффективной [6, 8, 9], в связи с чем основным методом лечения этих больных является оперативное вмешательство [4, 5].

Опубликованы лишь единичные работы, посвященные особенностям распознавания и лечения больных ДГПЖ с гиперплазированной средней долей. До настоящего времени отсутствуют диагностические критерии, позволяющие объективно оценить степень участия гиперплазированной средней доли предстательной железы, наряду с боковыми долями, в развитии инфравезикальной обструкции у больных ДГПЖ. Таким больным не проводилось комплексное уродинамическое исследование «давление – поток» для доказательства наличия, характера и степени выраженности инфравезикальной обструкции. Важным у таких больных является доказательство наличия увеличенной средней доли предстательной железы как клапана в механизме развития инфравезикальной обструкции. Не изучены морфологические особенности гиперплазированной средней доли у больных ДГПЖ и их влияние на эффективность медикаментозного лечения. Не изучены факторы риска возможных осложнений при выполнении оперативных вмешательств у таких больных. Отсутствуют данные об отдаленных результатах лечения этой группы больных. Все это диктует необходимость глубокого изучения особенностей клинического течения, распознавания и лечения инфравезикальной обструкции у больных с гиперплазированной средней долей ДГПЖ.

Целью настоящего исследования явилось улучшение результатов лечения больных с гиперплазированной средней долей предстательной железы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с 1997-го по 2005 г. было обследовано 1325 больных ДГПЖ в возрасте от 46 до 74 лет. Комплексное клиническое обследование позволи-

ло у 198 (14,9%) из них диагностировать наличие гиперплазированной средней доли предстательной железы.

Больные с гиперплазированной средней долей предстательной железы были разделены на две группы. Первую группу составили 49 (24,7%) больных, у которых имела место гиперплазия только средней доли без увеличения боковых долей (т.н. «изолированная» средняя доля предстательной железы). Во вторую группу были включены 149 (75,3%) больных, у которых наряду с гиперплазией средней доли было выявлено и увеличение объема боковых долей предстательной железы (т.н. «трехдолевая форма» ДГПЖ).

Клинические проявления болезни у пациентов с гиперплазированной средней долей предстательной железы (табл.1) не имели существенных различий в зависимости от наличия только изолированной средней доли или трехдолевой формы ДГПЖ. При этом у больных первой группы объем средней доли составил $3,3 \pm 0,4$ см³ (от 2,6 до 4,1 см³), а объем боковых долей – $10,7 \pm 1,3$ см³ (от 8,2 до 12,2 см³), тогда как у больных второй группы объем средней доли составил $3,1 \pm 0,4$ см³ ($p > 0,10$) при колебаниях от 2,6 см³ до 3,9 см³, а объем боковых долей – $37,9 \pm 4,2$ см³ ($p < 0,01$) при колебаниях от 24,4 см³ до 49,1 см³, т.е. был в 3,5 раза больше.

У больных с гиперплазированной средней долей в клинической картине заболевания преобладали обструктивные симптомы. Так, при обследовании 198 наблюдаемых нами больных оказалось, что по Международной шкале заболеваний предстательной железы общий балл IPSS составил 20,6, тогда как обструктивные симптомы – 13,9 баллов, а ирритативные – 6,7 баллов ($p < 0,001$).

Для оценки степени выраженности инфравезикальной обструкции у наблюдаемых нами больных с гиперплазированной средней долей предстательной железы было проведено комплексное уродинамическое обследование «давление-поток» (табл. 2). Оказалось, что у большинства больных имел место обструктивный характер мочеиспускания,

Таблица 1

Показатели клинического течения ДГПЖ у больных с гиперплазированной средней долей ($\bar{X} \pm m$)

Симптомы болезни	У больных с изолированной средней долей предстательной железы	У больных с трехдолевой формой ДГПЖ
IPSS (баллы)	$19,8 \pm 1,3$ (от 14 до 23)	$21,1 \pm 1,9$ (от 16 до 25)
QOL (баллы)	$4,0 \pm 0,9$ (от 2 до 6)	$3,8 \pm 0,8$ (от 2 до 6)
$Q_{\max}$ (мл/с)	$8,4 \pm 0,8$ (от 5 до 11)	$8,3 \pm 1,0$ (от 6 до 11)
Объем средней доли ПЖ (см ³)	$3,4 \pm 0,4$ (от 2,5 до 4,1)	$3,1 \pm 0,4$ (от 2,6 до 3,9)
Объем боковых долей ПЖ (см ³)	$10,7 \pm 1,3$ (от 8 до 12)	$37,9 \pm 4,2$ (от 24 до 49)
Объем остаточной мочи (мл)	$77,2 \pm 10,4$ (от 25 до 96)	$75,9 \pm 8,9$ (от 29 до 95)
PSA (нг/мл)	$3,3 \pm 0,7$ (от 0,6 до 4,1)	$3,0 \pm 0,5$ (от 0,7 до 3,8)

Таблица 2

Показатели уродинамического исследования «давление-поток» у больных с гиперплазированной средней долей предстательной железы ($\bar{X} \pm m$)

Показатели комбинированного уродинамического исследования	У больных с изолированной средней долей предстательной железы	У больных с трехдолевой формой ДГПЖ
1. Детрузорное давление открытия (P_{open}), см. вод.ст.	79,6 ± 4,2	74,9 ± 3,1
2. Максимальное детрузорное давление (P_{max}), см. вод. ст.	99,5 ± 8,2	96,6 ± 8,7
3. Детрузорное давление при максимальном потоке мочи (P_{det}), см. вод. ст.	80,3 ± 4,5	78,5 ± 5,8
4. Степень инфравезикальной обструкции по номограмме W. Schafer	5,12 ± 0,41	5,06 ± 0,33

а степень инфравезикальной обструкции по номограмме W. Schafer в среднем составила $5,09 \pm 0,35$ в том числе у больных первой группы – $5,16 \pm 0,41$, а у больных второй группы – $5,07 \pm 0,33$.

Известны две формы гиперплазированной средней доли предстательной железы – подвижная и фиксированная [4]. С помощью микционного трансректального ультразвукового исследования у 59 (29,8%) из 198 больных выявили выраженную подвижность гиперплазированной средней доли предстательной железы, которая в момент мочеиспускания приводила к obturации внутреннего отверстия уретры и резкому замедлению потока мочи или даже к прекращению мочеиспускания (симптому «закладывания» струи мочи при удовлетворительном его начале). При фиксированной форме средней доли предстательной железы, диагностированной у 139 (70,2%) больных, имело место два варианта клинического течения ДГПЖ. При первом варианте, отмеченном у 32 (16,2%) больных, фиксированная доля предстательной железы в момент акта мочеиспускания не obturировала внутреннее отверстие мочеиспускательного канала и не препятствовала мочеиспусканию. При втором варианте, отмеченном у 107 (54,0%) больных, фиксированная средняя доля располагалась в области внутреннего отверстия мочеиспускательного канала и вызвала его обструкцию. При этом фиксированная доля предстательной железы не имела «клапанного эффекта» и не приводила к симптому «закладывания»

струи мочи, но способствовала обструктивному характеру мочеиспускания.

При обследовании больных учитывали клинические проявления заболевания на основании суммы баллов по Международной шкале IPSS и качество жизни QOL, параметры мочеиспускания по данным урофлометрии, количество остаточной мочи, объем средней доли и боковых долей предстательной железы на основании трансректального ультразвукового исследования. Для выяснения подвижности средней доли предстательной железы проводили трансректальное ультразвуковое исследование в момент мочеиспускания по методу D.Rickards [10] на аппарате «Aloka-Prosand-4000» с ректальным датчиком частотой 7,5 МГц. У больных выполняли исследование «давление-поток» на уродинамической установке «Dantec-menuet» с определением давления в мочевом пузыре и брюшной полости. Анализ результатов «давление-поток» проводили по методике Абрамса-Гриффитса [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ

8 (16,3%) из 49 больных из первой группы и 34 (22,8%) из 149 больных второй группы с гиперплазированной средней долей предстательной железы в течение 6 месяцев подвергались медикаментозному лечению ингибитором 5-альфа-редуктазы проскараром в сочетании с альфа-1-адреноблокаторами (альфузозином, теразозином или тамсулозином). Больным второй группы с трехдолевой формой

Таблица 3

Результаты медикаментозного лечения больных с гиперплазированной средней долей ПЖ ингибитором 5-альфа-редуктазы проскараром в сочетании с альфа-1-адреноблокаторами в течение 6 месяцев ($\bar{X} \pm m$)

Группы больных	Число больных	Объем ср. доли ПЖ (см)		Объем боковых долей ПЖ (см)		IPSS (баллы)		Qmax (мл/с)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1. Изолированное увеличение средней доли ПЖ	8	3,3 ± 0,4	3,4 ± 0,3	10,7 ± 1,3	10,9 ± 1,1	19,8 ± 1,3	20,9 ± 2,0	8,4 ± 0,8	8,6 ± 1,0
2. Трехдолевая форма ДГПЖ (всего)	34	3,1 ± 0,4	3,3 ± 0,4	48,7 ± 3,9	41,3 ± 2,8	21,1 ± 1,9	14,0 ± 1,4	8,3 ± 1,0	12,0 ± 0,9
2.1 в том числе с подвижной средней долей ПЖ	4	3,4 ± 0,6	3,4 ± 0,4	32,9 ± 2,2	28,8 ± 1,7	22,8 ± 2,1	18,6 ± 2,4	8,3 ± 1,3	8,7 ± 0,7
2.2 в том числе с фиксированной средней долей ПЖ	30	3,0 ± 0,5	3,1 ± 0,5	50,3 ± 3,4	42,6 ± 2,5	21,6 ± 2,1	13,1 ± 1,8	8,5 ± 0,9	12,9 ± 0,7

ДГПЖ назначали медикаментозные препараты, как правило, при более существенном увеличении боковых долей и фиксированной средней доле предстательной железы. Результаты консервативного лечения больных с различными формами ДГПЖ при гиперплазированной средней доле приведены в табл. 3.

Анализ результатов медикаментозного лечения позволил заключить, что этот вид терапии не оказывает влияния на объем средней доли предстательной железы, что подтверждает данные других авторов [6,8,9]. Только у больных с трехдолевой формой ДГПЖ при необтурирующей фиксированной средней доле из-за уменьшения после завершения лечения объема боковых долей с $50,33 \pm 4$ см³ до $42,6 \pm 2,5$ см³ ($p < 0,05$) и снижения инфравезикальной обструкции улучшились и клинические проявления заболевания по Международной шкале IPSS с $21,6 \pm 2,1$ баллов до $13,1 \pm 1,3$ баллов ($p < 0,01$) при возрастании максимальной скорости потока мочи с $8,3 \pm 0,9$ мл/с до $12,9 \pm 0,7$ мл/с ($p < 0,01$). Полученные данные позволили заключить, что медикаментозная терапия у больных ДГПЖ с гиперплазированной средней долей может быть применена только при трехдолевой форме заболевания, но обязательно – при наличии необтурирующей фиксированной средней доле предстательной железы.

Следовательно, клинический эффект при медикаментозном лечении был получен только у 30 (15,2%) из 198 больных с гиперплазированной средней долей предстательной железы. У остальных 168 (84,8%) больных было применено оперативное лечение, в том числе у 12 (6,1%) больных после неэффективной консервативной терапии.

Оперативное лечение заключалось в трансуретральной резекции (ТУР) или только гиперплазированной средней доли предстательной железы у 75 больных, или средней доли в сочетании с резекцией боковых долей предстательной железы у 93 больных. Методика этих вмешательств при гиперплазии средней доли предстательной железы описана в работах А.Г.Мартынова и Н.А.Лопаткина [12] и Н.С.Левковского [13]. При трехдолевой структуре ДГПЖ трансуретральную резекцию все-

гда начинали со средней доли с последующим переходом на боковые доли. Эффективность ТУР у наблюдаемых нами больных ДГПЖ оценивали на основании критериев, рекомендованных Международным консультативным комитетом по ДГПЖ (Париж, 1997). Результаты оперативного лечения приведены в табл.4. Спустя 1 месяц после ТУР хорошие и удовлетворительные результаты отметили 149 (88,7%) больных, а через 3 месяца – 160 (95,2%) из 168 оперированных больных. Только у 8 (4,8%) больных через 3 месяца после операции сохранялись ирритативные симптомы. Значительно лучшими были результаты оперативного вмешательства у больных при удалении только средней доли предстательной железы. Уже через 1 месяц после ТУР все 75 больных этой группы отметили хорошие результаты операции, суммарный балл симптоматики заболевания по шкале IPSS у них снизился с $20,4 \pm 1,5$ до $5,9 \pm 0,3$ ($p < 0,01$), качество жизни улучшилось с $4,0 \pm 0,7$ до $1,6 \pm 0,4$ баллов ($p < 0,01$), максимальная скорость мочи возросла с $8,4 \pm 0,8$ мл/с до $16,1 \pm 0,4$ мл/с ($p < 0,01$), а количество остаточной мочи уменьшилось с $77,3 \pm 10,4$ мл до $10,3 \pm 2,9$ мл ($p < 0,001$). Ни у одного из 75 больных этой группы не было отмечено кровотечения во время ТУР, однако оно имело место у 4 (4,3%) больных при выполнении ТУР средней доли в сочетании с резекцией боковых долей. В послеоперационном периоде только у 1 (1,3%) больного первой группы был выявлен склероз шейки мочевого пузыря через 2 года после ТУР. Однако у 8 (8,6%) больных второй группы после операции длительно сохранялась дизурия, у 1 (1,1%) больного имело место частичное недержание мочи, а у 2 (2,2%) – склероз шейки мочевого пузыря.

Морфологическое изучение ткани предстательной железы, полученной при ТУР, показало, что характерным морфологическим признаком гиперплазированной средней доли предстательной железы являлось преобладание стромального компонента над эпителиальным. Коэффициент «эпителий/строма» в ткани средней доли предстательной железы составил $0,38 \pm 0,04$. Этим морфологическим признаком можно объяснить неэффективность медикаментозного лечения таких больных ингиби-

Таблица 4

Динамика показателей клинического течения заболевания у больных ДГПЖ с гиперплазированной средней долей после трансуретральной резекции ($\bar{X} \pm m$)

Вид операции	IPSS (баллы)		QOL (баллы)		Q _{max} (мл/с)		R (мл)	
	до опер.	после опер.	до опер.	после опер.	до опер.	после опер.	до опер.	после опер.
1. ТУР только средней доли предстательной железы	$20,4 \pm 1,5$	$5,9 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,3$	$8,4 \pm 0,8$	$16,1 \pm 0,4$	$77,3 \pm 10,4$	$10,3 \pm 2,9$
2. ТУР средней и боковых долей предстательной железы	$21,5 \pm 1,9$	$7,4 \pm 0,9$	$3,9 \pm 0,8$	$1,9 \pm 0,6$	$8,3 \pm 0,9$	$14,4 \pm 0,9$	$76,9 \pm 8,9$	$19,5 \pm 4,7$

тором 5-альфа-редуктазы проскаром и минимальное кровотечение во время ТУР. Однако при гистологическом изучении ткани боковых долей предстательной железы оказалось, что коэффициент «эпителий/строма» у них составил $1,32 \pm 0,09$, т.е. имело место преобладание железистого компонента над стромальным.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали наши исследования, гиперплазия средней доли имеет место у 14,9% больных ДГПЖ. Однако этой форме заболевания в литературе уделено очень мало места. Особенностью клинического течения заболевания при гиперплазии средней доли предстательной железы является преобладание обструктивных симптомов над ирритативными, что было подтверждено нами при проведении комплексного уродинамического исследования «давление-поток» и определении степени инфравезикальной обструкции по номограмме W. Schafer. Клиническая картина заболевания при гиперплазии средней доли предстательной железы характеризуется ранним проявлением обструктивной симптоматики в сравнительно молодом возрасте пациентов. Так, при гиперплазии изолированной средней доли предстательной железы возраст больных составил $52,4 \pm 3,7$ года, а у больных с трехдолевой формой ДГПЖ – $58,6 \pm 4,5$ лет.

Важными являются полученные данные о морфологических особенностях средней доли у больных ДГПЖ. Оказалось, что гиперплазия средней доли происходит преимущественно за счет стромальной, а не эпителиальной ткани предстательной железы, и коэффициент «эпителий/строма» в ткани гиперплазированной средней доли составляет $0,38 \pm 0,04$.

Выбор метода лечения больных с гиперплазией средней доли предстательной железы должен быть основан на особенностях клинического течения заболевания и морфологическом строении средней доли. Медикаментозная терапия может быть назначена только у больных с трехдолевой формой ДГПЖ при наличии необтурирующей фиксированной доли. У остальных больных показано оперативное лечение, которое должно заключаться в зависимости от формы заболевания или в трансуретральной резекции только средней доли или средней и боковых долей. Эффективность опе-

ративного лечения инфравезикальной обструкции у больных с гиперплазированной средней долей предстательной железы достаточно высока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Только у больных с трехдолевой формой ДГПЖ и наличием необтурирующей фиксированной средней доли может быть рекомендовано медикаментозное лечение заболевания. При этом следует учитывать, что ингибиторы 5-альфа-редуктазы и блокаторы 5-альфа-адренорецепторов не оказывают влияния ни на объем гиперплазированной средней доли, ни на клапанный механизм обструкции. Основным методом лечения больных ДГПЖ с гиперплазированной средней долей предстательной железы является в зависимости от формы заболевания или ТУР только средней доли или ТУР средней и боковых долей, если их объем составляет более 30 см^3 .

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лопаткин НА. (ред.). *Доброкачественная гиперплазия предстательной железы*. М., 1999; 216
2. Schroder FH, Altwein IE. Develoepment of benign prostatic hyperplasia. In: *Benign prostatic hyperplasia. A diagnosis and treatment primer*. Oxford, 1992; 31-50
3. Тиктинский ОЛ, Михайличенко ВВ. *Андрология*. Медиа Пресс, СПб, 1999; 176-212
4. Мазо ЕБ, Чепуров АК, Кабардоков АХ. Диагностика «клапанного эффекта» доброкачественной гиперплазии простаты за счет средней доли и выбор метода ее лечения. *Урол нефрол* 1998; (3): 8-12
5. Чепуров АК, Кабардоков АХ. Лечение инфравезикальной обструкции у больных с изолированной средней долей ДГП методом трансуретральной электровапоризации. Всероссийский съезд урологов: Материалы. М., 1997; 177-178
6. Ткачук ВН, Аль-Шукри СХ, Лукьянов АЭ. *Медикаментозное лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы*. Изд-во СПбГМУ, СПб, 2000; 14-23
7. Boyle P, Lowe F. Meta-analysis of clinical trials of Permixon. *Urology* 2001; 55: 533-539
8. Пытель ЮА, Винаров А.З. Проскар (финастерид MSD) в лечении больных с гиперплазией предстательной железы. *Урол нефрол* 1996; (4), 25-27
9. Ткачук ВН. Клиническая эффективность проскара. *Медицина для всех*, 1997; (2): 22-25
10. Rickards D. *Textbook of benign prostatic hyperplasia*. Oxford, 1996; 199-211
11. Abrams P, Griffiths D. The assessment of prastatic obstruction from urodynamic measurement and from residual urine. *Brit J Urol* 1979; 51: 129-134
12. Мартов АГ, Лопаткин НА. *Руководство по трансуретральной эндоскопической электрохирургии доброкачественной гиперплазии простаты*. Триада – Х, М., 1997; 85-88
13. Левковский НС. *Трансуретральная резекция предстательной железы и мочевого пузыря*. Вита-Нова, СПб., 2002; 129-131

Поступила в редакцию 18.03.2006 г.

© С.Х.Аль-Шукри, В.Л.Эмануэль, И.А.Корнеев, Н.М.Соколова, М.Н.Агеев, 2006
УДК 616.62-006.6:616.613.6]-036.8

С.Х. Аль-Шукри, В.Л. Эмануэль, И.А. Корнеев, Н.М. Соколова, М.Н. Агеев

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОСАДКА МОЧИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

S.Kh. Al-Shukri, V.L. Emanuel, I.A. Korneev, N.M. Sokolova, M.N. Ageev

PROGNOSTIC VALUE OF CYTOLOGICAL INVESTIGATIONS OF URINE SEDIMENT IN PATIENTS WITH BLADDER CANCER

Кафедра урологии, Кафедра клинической и лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить прогностическую ценность цитологического исследования осадка мочи у больных поверхностным раком мочевого пузыря. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Изучены материалы 76 больных после трансуретральной резекции (ТУР) по поводу рака мочевого пузыря. Соотношение мужчин и женщин составило 4:1, средний ($\pm$ SD) возраст – 65 ± 10 лет. При гистологическом исследовании опухолевой ткани глубина инвазии рака Tis, Ta, T1, T2 и T4 была обнаружена у 2(3%), 11(16%), 37(53%), 19(27%) и 1(2%) больного соответственно, а степень дифференцировки G1, G2 и G3 – у 35(50%), 19(27%) и 16(23%) больных соответственно. Однократное цитологическое исследование осадка дневной порции самопроизвольно выпущенной мочи выполняли после центрифугирования при 1000 об. в течение 4 мин. Препараты сушили на воздухе и окрашивали азур-эозином по методу Лейшмана. Клеточный состав и цитологические признаки малигнизации оценивали в световом бинокулярном микроскопе при увеличении 100 $\times$ и 1000 $\times$ в соответствии с цитологическими критериями классификации L.G.Koss. При гистологическом исследовании удаленной опухолевой ткани стадию рака определяли в соответствии с классификацией TNM, а степень дифференцировки опухолевых клеток оценивали в соответствии с рекомендациями F.Mostofi et al. (1973). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При цитологическом исследовании осадка мочи клинический диагноз – рак мочевого пузыря – был подтвержден у 61 (80%) больного, у 54 (89%) пациентов идентифицирован переходноклеточный рак. Чувствительность цитологического исследования в выявлении рака мочевого пузыря степени G1, G2 и G3 составила 74%, 93% и 94% соответственно, а при глубине инвазии Tis, Ta, T1, T2 и T4 оказалась равной 50%, 71%, 83%, 92% и 100% соответственно. Различия определения категории G в опухолевой ткани и осадке мочи наблюдали у 19 (58%) пациентов. Выживаемость больных раком мочевого пузыря в послеоперационном периоде наблюдения, рецидивирование рака и продолжительность безрецидивного периода оказались тесно связанными со степенью дифференцировки опухолевых клеток ($t=2,55$; $p=0,013$, $t=2,00$; $p=0,028$ и $r=0,38$; $p=0,039$, соответственно). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Данные цитологического исследования в большинстве случаев предоставляли информацию о гистологической характеристике и степени анаплазии карциномы и давали возможность получить в предоперационном периоде представление о принадлежности больных к группе высокого риска рецидивирования и прогрессирования рака.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, цитологическое исследование мочи, прогноз.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the prognostic value of a cytological investigation of urine sediment in patients with superficial cancer of the bladder. **PATIENTS AND METHODS.** Materials of 76 patients were analyzed after transurethral resection for cancer of the bladder. The ratio of men and women was 4:1, mean ($\pm$ SD) age was 65 ± 10 years. A histological investigation of the tumor tissue has shown that the depth of invasion of cancer Tis, Ta, T1, T2 and T4 was found in 2 (3%), 11 (16%), 37 (53%), 19 (27%) and 1 (2%) patients respectively, the degree of differentiation G1, G2, and G3 – in 35 (50%), 19 (27%) and 16 (23%) patients respectively. A single cytological investigation of the sediment of the diurnal portion of spontaneous urination was carried on after centrifugation at 1000 r during 4 min. The preparations were dried in the air and stained with azure-eosin by the method of Leischman. The cellular composition and cytological signs of malignization were assessed in the light binocular microscope with magnification 100 $\times$ and 1000 $\times$ according to cytological criteria of L.G.Koss classification. The cancer stage was determined in a histological investigation of the ablated tumor tissue according to TNM classification, the degree of differentiation of the tumor cells being estimated according to recommendations of F.Mostofi et al. **RESULTS.** The cytological investigation of the urine sediment has confirmed the clinical diagnosis of bladder cancer in 61 (80%) patients, 54 (89%) patients were found to have transitional cell carcinoma. The sensitivity of the cytological investigation in detection of bladder cancer of degrees G1, G2 and G3 was 74%, 93% and 94% respectively, with depth of invasion Tis, Ta, T1, T2 and T4 proved to be equal to 50%, 71%, 83%, 92% and 100% respectively. Differences of determination of category G in the tumor tissue and urine sediment were noted in 19 (58%) patients. Survival of patients with bladder cancer in the postoperative period of follow-up, recurrences of cancer and duration of periods without recurrences were closely connected with the degree of differentiation of the tumor cells ($t=2.55$; $p=0.013$, $t=2.00$; $p=0.028$ and $r=0.38$; $p=0.039$ respectively). **CONCLUSION.** The cytological investigations in most cases gave information of histological characteristics and degree of anaplasia of carcinoma and made it possible to determine as early as at the preoperative period the belonging of patients to a group of high risk of recurrence and progression of cancer.

Key words: urinary bladder cancer, cytological investigation of urine, prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

Цитологическое исследование осадка мочи является стандартным неинвазивным методом диагностики и мониторинга при раке мочевого пузыря [1, 2], которое во многих случаях позволяет получить информацию о тканевой принадлежности и степени дифференцировки новообразований. В отличие от гистологического исследования фрагментов удаленной при оперативном вмешательстве опухоли, при цитологическом исследовании изучают состав спонтанно эксфолированного клеточного материала осадка мочи в окрашенных препаратах, что, с одной стороны, не дает возможности иметь полное представление о строении новообразования и особенностях опухолевой ткани, а с другой стороны позволяет получить представление о состоянии всей уротелиальной выстилки. Поэтому цитологическое и гистологическое исследования являются дополняющими друг друга методами обследования больных с карциномами уротелия. Их сравнительная характеристика у больных раком мочевого пузыря представляет интерес с позиций уточнения прогноза клинического течения заболевания [3].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Изучены материалы 76 больных – 61 (80%) мужчины и 15 (20%) женщин, которым была произведена ТУР по поводу рака мочевого пузыря. Возраст пациентов варьировал от 29 до 93 лет и в среднем был равен 65 ± 10 годам. Размеры опухолей колебались от 0,1 до 4,5 см и в среднем составили $1,9 \pm 1,1$ см, у 47 (62%) пациентов они были одиночными, у 29 (38%) – множественными. У 6 (8%) больных опухолевая ткань была значительно повреждена в ходе электрорезекции и материал, представленный для гистологического исследования, оказался неинформативным. У 70 пациентов был диагностирован переходно-клеточный рак с глубиной инвазии Tis, Ta, T1, T2 и T4 у 2(3%), 11(16%), 37(53%), 19(27%) и 1(2%) больного, соответственно и степенью дифференцировки G1, G2 и G3 у 35(50%), 19(27%), 16(23%) больных соответственно.

Цитологическое исследование произведено в лаборатории цитологических исследований отделения лабораторной диагностики ЦЛД ГОУ ВПО СПб ГМУ им.акад.И.П.Павлова (директор – проф. В.Л.Эмануэль). Использовали однократную дневную порцию самопроизвольно выпущенной мочи, которую центрифугировали при 1000 об. в течение 4 мин. В отсутствие осадка дополнительно при центрифугировании использовали стандартный метод концентрации («обогащения») и в зависимо-

сти от объема полученного осадка готовили на предметных стеклах до 5 препаратов. Препараты сушили на воздухе и окрашивали азур-эозином по методу Лейшмана. Клеточный состав и цитологические признаки малигнизации оценивали в световом бинокулярном микроскопе типа МИКМЕД-2 (ЛОМО) при увеличении 100Ч и 1000Ч. Цитологический диагноз новообразования и степень дифференцировки опухоли устанавливали в соответствии с цитологическими критериями классификации L.G.Koss (1996) [3]. В остальных случаях использовали варианты возможных ответов по цитологическому материалу: установление дисплазии, обнаружение атипичных клеток и подозрение на малигнизацию, утвердительное указание на злокачественность без установления степени дифференцировки, необходимость повторного исследования с указанием причины (скудный материал, выраженные дегенеративно-дистрофические изменения клеток).

При гистологическом исследовании удаленной опухолевой ткани стадию рака определяли в соответствии с классификацией TNM, а степень дифференцировки опухолевых клеток оценивали в соответствии с рекомендациями F.Mostofi et al. (1973) [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При цитологическом исследовании осадка мочи клинический диагноз – рак мочевого пузыря – был подтвержден у 61 (80%) больного. При этом у 54 (89%) пациентов идентифицирован переходно-клеточный рак (рис.1).

У 15 (20%) пациентов злокачественные клетки в осадке мочи обнаружены не были, при этом у 3 (20%) из них изменения клеток были расценены как признаки дисплазии, атипичии и возможной малигнизации уротелия. Гистологическое исследование удаленной во время операции опухоли у 9 (60%)

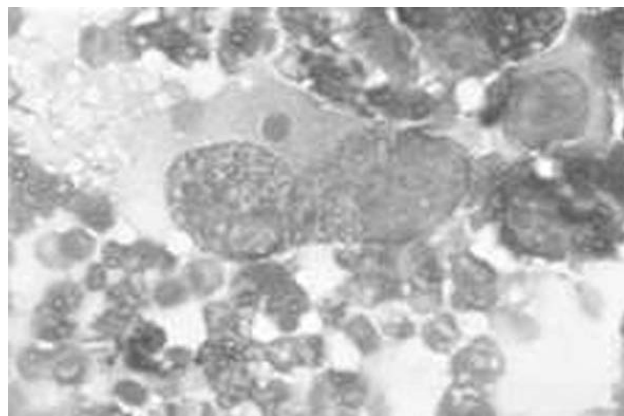


Рис. 1. Микрофото, увеличение $\times 1000$. Цитологическое исследование осадка мочи, окраска азур-эозином. Определяются клетки переходно-клеточного рака низкой степени дифференцировки.

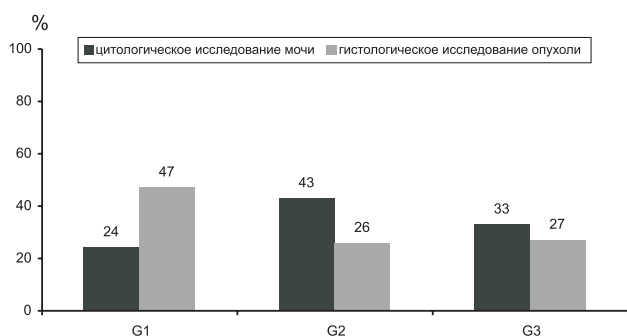


Рис. 2. Распределение больных раком мочевого пузыря по степени дифференцировки опухолевых клеток при гистологическом и цитологическом исследованиях (%).

пациентов позволило подтвердить клинический диагноз – рак мочевого пузыря, который не был идентифицирован при цитологическом исследовании. При этом у 7 (78%) человек был обнаружен высокодифференцированный рак, у 1 (11%) пациента – умереннодифференцированный рак и у 1 (11%) больного – карцинома *in situ* переходного эпителия.

Чувствительность цитологического исследования в выявлении карцином мочевого пузыря у обследованных больных составила 80%. Этот анализ позволил подтвердить клинический диагноз рак мочевого пузыря у больных с небольшими карциномами, гистологическое исследование которых оказалось малоинформативным, вследствие значительного повреждения при трансуретральной электрорезекции. Чувствительность цитологического исследования в выявлении рака мочевого пузыря степени G1, G2 и G3 составила 74%, 93% и 94% соответственно, а при глубине инвазии Tis, Ta, T1, T2 и T4 оказалась равной 50%, 71%, 83%, 92% и 100% соответственно.

У 37 (49%) пациентов при цитологическом исследовании была определена степень дифференцировки рака, категории G1, G2 и G3 выявлены у 9 (24%), 16 (43%) и 12 (33%) больных соответственно. Распределение больных в соответствии с категорией G, по данным гистологического и цитологического исследования, представлено на рис.2. Оценка степени дифференцировки клеток рака в осадке мочи и в удаленной во время операции опухолевой ткани была различной у 19 (58%) пациентов. При этом меньшая степень анаплазии при цитологическом исследовании обнаружена у 6 (32%), а большая – у 13 (68%) человек.

Выживаемость больных раком мочевого пузыря в послеоперационном периоде наблюдения, рецидивирование рака и продолжительность безрецидивного периода оказались тесно связанными со степенью дифференцировки опухолевых клеток ($t=2,55$; $p=0,013$, $t=2,00$; $p=0,028$ и $r=0,38$; $p=0,039$, соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Цитологическое исследование является общепринятым высокоспецифичным методом диагностики новообразований мочевых путей, чувствительность которого значительно возрастает с уменьшением степени дифференцировки рака и в среднем составляет около 40% [6]. Более высокие показатели, полученные в нашей работе, могут быть отчасти обусловлены особенностями группы обследованных больных, половину которой составили пациенты с умеренно- и низкодифференцированными карциномами.

Различия в определении степени дифференцировки рака мочевого пузыря по данным цитологического исследования осадка мочи и гистологического анализа удаленной при операции опухолевой ткани, по видимому, в большинстве случаев были обусловлены наличием карциномы *in situ* мочевого пузыря, сопутствующей папиллярному новообразованию. Известно, что сосуществование высоко- или умереннодифференцированной папиллярной опухоли и низкодифференцированной плоской карциномы в мочевом пузыре является прогностически неблагоприятным признаком, которому соответствует высокий риск рецидивирования и прогрессирования рака в послеоперационном периоде. Поэтому при обнаружении клеток низкодифференцированного рака в цитологическом исследовании мочи, как правило, TUR опухоли дополняют рандомизированными биопсиями макроскопически неизменной стенки мочевого пузыря и при подтверждении диагноза карциномы *in situ* проводят курс адъювантной внутривезикулярной иммунотерапии вакциной БЦЖ [7].

Возможно, что на интерпретацию специалистами-морфологами степени дифференцировки новообразований влияли различия их светооптических характеристик, связанных с особенностями методик приготовления препаратов для гистологического и цитологического исследования и, в некоторой степени, субъективизм определения принадлежности опухоли к той или иной классификационной категории. В связи с этим перспективным направлением является разработка новых методов, позволяющих производить количественный анализ морфологических показателей новообразований и использование компьютеризированных подходов оценки изображений с высокой степенью воспроизводимости результатов [8].

Обсуждая вопрос эффективности диагностики опухолей при исследовании мочи клиницистам необходимо учитывать высокую чувствительность клеток к различным воздействиям на этапах забора, доставки и обработки цитологического материала. Клеточные элементы, находящиеся в свободно выпущенной моче, быстро подвергаются разруше-

нию, попадая в неблагоприятную для них среду. В связи с этим важными условиями повышения эффективности цитологической диагностики опухолей мочевого пузыря являются соблюдение правил сбора, доставки и обработки мочи, а также проведение повторных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные цитологического исследования в большинстве изученных случаев предоставили информацию о гистологической характеристике и степени анаплазии карцином мочевого пузыря, и, следовательно, давали возможность получить в предоперационном периоде представление о принадлежности больных к группе высокого риска рецидивирования и прогрессирования рака. В практической деятельности специалистам необходимо учитывать особенности выполнения цитологического исследования осадка мочи и гистологического исследования удаленной при операции опухолевой ткани и интерпретировать

полученные результаты для назначения оптимального режима лечения и диспансерного наблюдения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочеполовых органов*. Питер, СПб, 2000; 103-104
2. Петрова АС. *Цитологическая диагностика опухолей и предопухолевых процессов*. Медицина, М., 1985; 119-126
3. Roy JY, Staerckel GA, Ayala AG. Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 435-453
4. Koss LG. *Diagnostic Cytology of the Urinary Tract with histopathologic and clinical correlations*. Philadelphia, New York., 1996; 3-385
5. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. *Histological typing of urinary bladder tumours*. World Health Organisation., Geneva, 1973; 3-118
6. Матвеев БП. *Клиническая онкоурология*. Вердана, М., 2003; 219-226
7. Saad A, Hanbury DC, McNicholas A et al. The early detection and diagnosis of bladder cancer: a critical review of the options. *Urol* 2001; 39: 600-633
8. Brown FM. Urine cytology. Is it still the gold standard for screening? *Urol Clin North Am* 2000; 27: 25-37

Поступила в редакцию 27.04.2006 г.

© С.Н.Калинина, М.В.Яковлев, Н.О.Тиктинский, 2006
УДК 616.61-003.978-089.87-072.1

С.Н. Калинина, М.В. Яковлев, Н.О. Тиктинский

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ НЕФРЭКТОМИЯ ТАЗОВО-ДИСТОПИРОВАННОЙ АПЛАЗИРОВАННОЙ ПРАВОЙ ПОЧКИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

S.N. Kalinina, M.V. Yakovlev, N.O. Tiktinsky

LAPAROSCOPIC NEPHRECTOMY OF THE PELVIS-DYSTOPIC APLASTIC RIGHT KIDNEY (CLINICAL OBSERVATION)

Кафедра урологии и андрологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, Россия

Ключевые слова: почки, аномалии развития, аплазия, лапароскопическая нефрэктомия.

Key words: kidneys, maldevelopment, aplasia, laparoscopic nephrectomy.

Аномалии развития мочеполовых органов составляют более 30% всех врожденных пороков развития человека [1]. Люди с аномалией мочеполовых органов могут в течение многих лет не подозревать о наличии у них порока развития. Односторонняя аплазия (агенезия) почки относится к аномалии количества почек и является результатом отсутствия или остановки развития вольфова протока на соответствующей половине мочевого тракта. Аплазированная почка не имеет ни лоханки, ни истинной почечной ножки. У 15% больных с агенезией почки на стороне поражения выявляются нижняя треть мочеточника и его устья [2]. В литературе при этой аномалии использовался термин «дисгенезия почки». Сохранившиеся элементы аплазированной почки расположены в фибролипоматозной ткани и обычно не функционируют и не секретируют мочу, а мочеточник развит слабо, часто не имеет просвета, что указывает на нарушение развития почки в раннем эмбриональном периоде до полного формирования нефрона.

Среди аномалий расположения (дистопия): поясничная, подвздошная, торакальная встречаются у 1 на 1000 новорожденных, а тазовая дистопия встречается еще реже, почка при этом может находиться между прямой кишкой и мочевым пузырем. Некоторые авторы указывают на боли в животе, повышение артериального давления у больных с таким заболеванием [2].

Проведение оперативного лечения при таком заболевании видимо целесообразно, чтобы не пропустить опухоль. В связи с развитием малоинвазивной хирургии операцию можно выполнить эндовидеохирургическим методом. В качестве примера приводим клиническое наблюдение.

Больной Т., 34 лет, обратился с жалобами на тупые периодические боли в правой паховой области в течение 2 лет (с 2003 г). Дизурии, макрогематурии не отмечает. Лечился в этот период по поводу простатита. В детском возрасте болел краснухой, часто ОРВИ, гриппом. При сборе анамнеза установлено, что после удаления липомы правой подмышечной впадины в 1992 году был отмечен внезапный отек лица и повышение АД до 200/100 мм рт. ст., которые сохранялись в течение нескольких месяцев и купировались антигистаминными и гипотензивными препаратами.

Больной госпитализирован в клинику урологии Александровской больницы и обследован. При объективном исследовании общее состояние удовлетворительное.

Вес 86,5 кг, рост 185 см., правильного телосложения, вторичные половые признаки развиты по мужскому типу. Кожные покровы и видимые слизистые без изменений. В легких дыхание везикулярное, хрипы не определяются. Пульс 80 уд. в 1 мин, АД 140/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень не увеличена. Почки лежа и стоя не пальпируются, сотрясение поясничной области с обеих сторон безболезненное. При перкуссии остаточная моча в мочевом пузыре не определялась. Диурез за сутки от 1 до 1,5 литров. При пальцевом ректальном исследовании предстательная железа не увеличена, мягко-эластической консистенции с четкими ровными контурами, семенные пузырьки не пальпируются.

Дополнительных образований при бимануальном (ректальном и со стороны брюшной полости) исследовании не определялось. Яички и их придатки обычных размеров, семявыносящие протоки пальпируются с обеих сторон. Не женат, половая жизнь с 18 лет, беременностей у половых партнеров не было.

Анализ при поступлении: Общий анализ мочи: кол. – 150 мл, отн. плот. – 1021, прозр., реакция – кислая, белок – 0, сахар – 0, лейкоциты – 0-1-2 в п. зр., эр. – 0-1-2; Общий анализ крови: эр. – $5,2 \times 10^{12}$ г/л, Hb – 167 г/л, ц.п. – 0,9, L – $4,9 \times 10^9$ г/л, эозин. – 4%, палоч. – 1, сегм. – 57, лимф. – 26%, моноц. – 12%, СОЭ – 2 мм/час; Биохимия крови: моче-



Рис. 1. Экскреторная урография. Функция левой почки не нарушена. Контрастирование правой почки отсутствует.



Рис. 2. Компьютерная томография (КТ). Левая почка расположена обычно. Паренхима ее однородна, несколько увеличена.

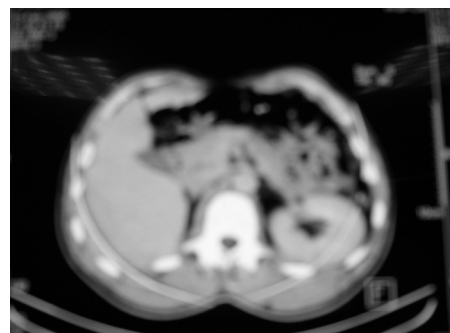


Рис. 3. КТ. В полости малого таза ретроперитонеально определяется объемное образование с неровными четкими контурами размерами 5,3х 8,7 х 6,5, не накапливающее контрастный препарат.

вина — 8,4 ммоль/л, креатинин — 0,1 ммоль/л., билир. — 6,5; АЛТ-16, АСТ — 24. Коагулограмма: протромбин — 95%, АПТВ — 40,0, ИК — 0,89, тромбиновое время — 18,2, фибринолит. активность — 10.

Ультразвуковое сканирование почек и предстательной железы: правая почка лоцируется ниже диафрагмы на 12 см, представлена жидкостным образованием трапециевидной формы размерами 90х57 см с застойным содержимым, от которого отходит мочеточник до 46 мм. По контуру верхнего полюса этого образования прослеживается тканевая структура — паренхиматозный слой почки. Левая почка размерами 144х72х62 мм, полостная система не расширена, толщина паренхимы 23 мм, обычной эхогенности. Предстательная железа размерами 38х30х36 мм (объем 21,7 см³ с ровными контурами, однородная, обычной эхогенности. Заключение: Тазовая дистопия правой почки, гидронефроз, мегауретер. Компенсаторная гипертрофия левой почки.

Обзорная рентгенография — тени конкрементов в обеих почках не определяются, на серии **экскреторных урограмм** на 5, 15, 20-й минутах контрастирования правой почки нет; функция левой почки не нарушена (рис. 1).

Компьютерная томография. Печень не увеличена, структура ее однородна, внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь не изменен. Поджелудочная железа не увеличена, структура однородная, вирсунгов проток не расширен. Перипанкреатическая клетчатка сохранена. Левая почка расположена обычно, несколько увеличена 8,7х5,4 см, паренхима однородная, экскреторная функция прослежена своевременно (рис. 2). Перинефральная клетчатка не изменена. Забрюшинно, начиная от ложа правой почки вниз до малого таза, визуализируется в форме тяжа жидкостной плотности структура максимальным диаметром до 2,0 см. В полости малого таза ретроперитонеально определяется объемное образование в виде многокамерной кисты с небольшим мягкотканым компонентом по задней поверхности, с неровными, четкими контурами, размерами 5,3х8,7х6,5 см, не накапливающее контрастный препарат (рис. 3). Жидкости в брюшной полости и малом тазу не выявлено.

Предстательная железа не увеличена, с ровными кон-

турами. Забрюшинные лимфоузлы не увеличены. Заключение: тазовая дистопия дисплазированной правой почки.

Аортография. Выявлено образование, накапливающее контраст, проецирующее ближе к мочевому пузырю. По данным аортографии, селективной ангиографии подвздошных артерий, поясничных артерий, верхней и нижней брыжеечной артерий магистральный кровоток не выявлен.

Ультразвуковое сканирование мочевого пузыря с тугим наполнением: За мочевым пузырем справа определяется группа анэхогенных образований вытянутой неправильной формы различного диаметра до 49 мм. Четкого сообщения с мочевым пузырем этих образований не выявлено.

Цистоскопия. Тубус цистоскопа свободно введен в мочевой пузырь. На задне-боковой стенке справа визуализируется возвышение и буллезный отек слизистой не воспалительного характера. По-видимому данные симптомы вызваны плотным прилеганием дистопированной правой почки к мочевому пузырю. Устье правого мочеточника не визуализируются, левое устье без изменений.

Больному произведена эндовидеохирургическая операция трансперитонеальным доступом под эндотрахеальным наркозом с положением больного на спине.

Лапароскопическая тазовая нефрэктомия справа: введено 4 эндопорта, 2 по 10 и 2 по 5 мм в типичных точках. Инсуффляция CO₂ до 12 мм рт. ст. При ревизии малого таза выявлено нетипичное тяжистое образование, расположенное между мочевым пузырем и прямой кишкой, располагающее внебрюшинно. После вскрытия брюшины визуализируется тяжистое образование диаметром 8,0 см, выделенное с большими техническими трудностями из окружающих тканей. После предварительного его лигирования проксимальная часть этого образования представлена тяжем. Произведена перевязка предполагаемых сосудов почки, пересечение и удаление ее через резиновый баллон. Введен дренаж в малый таз. Десуффляция. Швы на кожу.

Макропрепарат — образование размерами 8,0х 2,0 см, в виде неровного тяжа темновато-розового цвета, при разрезе выделилось до 2 мл мутной жидкости без запаха.

Гистологическое заключение: полостное образова-

ние с выраженной гладкомышечной стенкой, отечной и инфильтрированной круглоклеточными элементами подслизистой. Выстилка представлена переходным эпителием мочевых путей. Аплазия правой почки.

Больной выписан из стационара на 4-е сутки в удовлетворительном состоянии под наблюдение уролога.

Таким образом, в диагностике аномалий мочеполовых органов, особенно при сочетании аплазии и дистопии почек, необходим комплекс диагностических методов, позволяющих выявить данную патологию и поставить показания для ла-

пароскопического удаления нефункционирующей почки в труднодоступной зоне малоинвазивным методом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лопаткин НА (ред). Урология, 5-е изд., перераб.и дополн. ГЭОТАР-МЕД, М., 2004; 92-99
2. Пытель АЯ (ред). *Руководство по клинической урологии. Заболевания почек и верхних мочевых путей*. Медицина, М., 1969; 238-258

Поступила в редакцию 20.04.2006 г.

© И.А.Шамов, Д.Д.Абдулпатахов, З.Х.Гитинова, 2006
УДК 616.12-002.77-036.12:616.61-002-0531-06:616.28-008.14

И.А. Шамов, Д.Д. Абдулпатахов, З.Х. Гитинова

ХРОНИЧЕСКАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА У БОЛЬНОЙ С СИНДРОМОМ АЛЬПОРТА

I.A. Shamov, D.D. Abdulpatakhov, Z.Kh. Gitinova

CHRONIC RHEUMATIC DISEASE OF THE HEART IN A PATIENT WITH THE ALPORT SYNDROME

Кафедра пропедевтики Дагестанской государственной медицинской академии, Республиканская клиническая больница Дагестана, г. Махачкала, Дагестан, Россия

Ключевые слова: синдром Альпорта, тугоухость, гломерулонефрит, внебольничная пневмония.

Key words: Alport syndrome, bradyacusia, glomerulonephritis, community-acquired pneumonia.

Синдром Альпорта или ото-окуло-ренальный синдром, описанный английским врачом Alport в 1927 г., представляет собой наследственный нефрит, генетически детерминированный, неиммунный, протекающий с гематурией и прогрессирующим снижением почечной функции [1]. В основе почечной патологии лежит дефект нефбриллярного коллагена IV типа базальной мембраны клубочков [2] и нарушение структуры ее – истончение с участками утолщения и продольных расщеплений [1, 3]. Гематурия, обязанный этой патологии, сопровождается нейросенсорной тугоухостью и конусовидным выпячиванием хрусталика (лентиконус), которые чаще всего проявляются у детей в возрасте 6–10 лет [3–6]. Заболевание обусловлено передачей мутантного гена, связанного с X-хромосомой [3,4,7,8]. Синдром Альпорта тяжелее протекает у мужчин, и они умирают от прогрессирующего нефросклероза до 30-летнего возраста [7,8]. У женщин заболевание протекает благоприятнее, и они могут доживать до глубокой старости [3,5,8].

О распространенности заболевания существуют различные мнения: одни авторы [3,5,7] считают его редким, другие [1,6] полагают, что оно встречается сравнительно часто. Судя по наиболее объективным данным эпидемиологического обследования в России [9], болезнь среди детей встречается в 17 случаях на 100 000 детского населения. Заболевание трудно выявляется, так как отсутствуют характерные для нефрита экстраренальные симптомы, из-за чего в практике терапии у взрослых встречается еще более редко, чем у детей [5]. Выявлению заболевания способствуют интеркуррентные инфекции [3] или сопутствующие

заболевания. В этом плане заслуживает внимания наше наблюдение.

Больная И. П., 54 лет, жительница сельского района Дагестана, поступила в нашу клинику 5 сентября 2005 года с жалобами на одышку в покое, кашель с выделением гнойной мокроты, неопределенные боли в грудной клетке, головные боли, отеки ног, уменьшение количества мочи. С детских лет страдает тугоухостью, и контакт с ней осуществлялся с помощью дочери.

В феврале 2005 года у больной появился кашель со слизисто-гнойной мокротой, боли в грудной клетке справа при кашле, одышка при обычной физической работе. К врачам не обращалась, лечилась «от простуды» своими средствами. В мае 2005 г. присоединились отеки ног, тогда впервые обратилась к врачам районной поликлиники. Больная госпитализирована в терапевтическое отделение больницы. Однако лечение не дало заметного улучшения состояния и с подозрением на возможный туберкулез легких больная была направлена в республиканский противотуберкулезный диспансер. Там при рентгенологическом обследовании у больной выявлены признаки затянувшейся пневмонии с выраженным пневмосклерозом нижней доли правого легкого и правосторонний осумкованный экссудативный плеврит. Больная направлена на лечение в республиканскую клиническую больницу с диагнозом: затянувшаяся пневмония, анемия неясного генеза.

Перенесенных других заболеваний в анамнезе больной выявить не удалось. С детских лет страдает тугоухостью. Замужем. Имеет 2 взрослых здоровых дочерей. Отец умер в молодом еще возрасте и больная его почти не помнит, мать умерла в возрасте 71 года. Причину их смерти больная не знает. Брат с детства страдал тугоухостью и умер рано в возрасте 14 лет «от почек».

При осмотре: больная в ортопноэ, умеренный акроцианоз на фоне общей бледности кожных покровов. В легких справа в нижнебоковом отделе на фоне ослабленного везикулярного дыхания выслушивается достаточно звучная крепитация. ЧДД 27 в 1 мин. Границы сердца расширены влево на 2 см, тоны сердца приглушены, на

уровне 3-4 межреберьев слева по парастернальной линии выслушивается грубый шум трения перикарда и протодиастолический шум, который лучше определяется в наклонном положении больной. Ритм сердца правильный – 92 уд. в 1 мин. А/Д 110/70 мм. рт. ст. Живот несколько вздут, умеренно болезнен в области правого подреберья, печень увеличена, выступает из-под реберной дуги по среднеключичной линии на 5–6 см, поверхность гладкая, при пальпации болезненная. Селезенка не пальпируется. На нижних конечностях – голенях и стопах выраженная пастозность. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Температура тела нормальная.

На ЭКГ – левограмма. На ЭХОКГ – приобретенный порок сердца: стеноз митрального отверстия, выраженная недостаточность митрального клапана с регургитацией (+++), незначительный стеноз аортального клапана и недостаточность ее с регургитацией (++). Высокая легочная гипертензия. Расширение всех полостей сердца и гипертрофия левого желудочка.

Общий анализ крови: гемоглобин 57 г/л, эритроцитов $2,8 \cdot 10^{12}/л$, ЦП 0,6, лейкоцитов $8,4 \cdot 10^9/л$, с. 72%, п. 6%, миелоцитов 1%, промиелоцитов 1%, л. 14% и м. 6%. Анизоцитоз, пойкилоцитоз; СОЭ 75 мм/ч. В моче белок 0,23 г/л, относительная плотность 1006, в осадке лейкоцитов 3–8–10 в п/з, вышеченных эритроцитов – 8–12 в п/з, гиалиновые цилиндры 0–2 в п/з.

АСТ 0,22 ммоль/л, АЛТ 0,11 ммоль/л, тимоловая проба 0,6 ед, билирубин общий 11,2 ммоль/л, сиаловые кислоты 464 ед, креатинин 998 мкмоль/л, общий белок 57,1 г/л, альбуминов 42,4%. Глобулинов: альфа₁ 8,9%, альфа₂ 19,3%, бета 3,3 %, и гамма – 20,4%.

Консультация ЛОР-врача: глубокая двусторонняя нейросенсорная тугоухость. Консультация окулиста: двусторонняя незрелая катаракта.

В клинике больной выставлен диагноз: хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС) – многоклапанный порок сердца (стеноз и недостаточность митрального клапана, стеноз и недостаточность аортального клапана). Затянувшаяся правосторонняя нижнедолевая внебольничная пневмония с пневмосклерозом и осумкованным плевритом, хроническая сердечная и легочная недостаточность IIa степени, синдром Альпорта (генетически детерминированный хронический гломерулонефрит, глубокая двухсторонняя нейросенсорная тугоухость), ХПН 3-й степени, вторичная анемия сложного генеза тяжелой степени, уремический перикардит.

Глубокая двухсторонняя нейросенсорная тугоухость с детских лет, хронический гломерулонефрит, такая же картина у брата делают достаточно достоверным диагноз синдрома Альпорта у данной больной.

Связь поражения почек с ХРБС исключается, так как при ревматизме поражение почек наблюдается очень редко, только при тяжелом течении заболевания в виде очагового гломерулита [10–12] и к ХПН не приводит [7]. Следует отметить, что не только синдром Альпорта, но и ХРБС до поступления в клинику у больной не были выявлены.

Диагноз синдрома Альпорта у терапевтического больного представляет определенные трудности, связанные с тем, что не все симптомы, составляющие его клинику, наблюдаются одновременно. Так, доминирующий симптом – гематурия у взрослых – наблюдается в 50% случаев [3], а у женщин упорная гематурия может быть только в период беременности [5]. Нейросенсорная тугоухость наблюдается у 60% больных [13] и часто для ее выявления требуется аудиометрия [8]. Считаемся патогномоничным для синдрома Альпорта лентиконус встречается не чаще 15–30% больных [1, 13], а в 20% случаев невозможно установить семейный характер болезни [1].

В нашем случае выявлению синдрома Альпорта у пожилой женщины способствовала инфекция (пневмония), к которой такие больные предрасположены [5], а пневмония, осложнившаяся плевритом, вероятно, повлекла за собой сердечно-легочную недостаточность и прогрессирование почечной недостаточности.

Поскольку синдром Альпорта не имеет специфического лечения, больная после компенсации признаков сердечно-легочной недостаточности переведена в отделение гемодиализа.

Описания случаев сочетания СА с другой патологией в доступной литературе мы не встретили.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Рябов СИ. Нефрология. Спец-Лит; СПб, 2002
2. Jenkins JR. Врожденные коллагенозы. В: СДж Вест, ред. Секреты ревматологии. БИНОМ, М.; Невский проспект, СПб.; 1999; 463-470
3. Гизов Г. Генетическая нефрология. В: Маждраков Г. и Попов Н., ред. Болезни почек. Медицина и физкультура, София; 1980; 266-270
4. Виноградова ОМ. Синдром Альпорта. В: Тареев ЕМ, ред. Основы нефрологии. Медицина, М.; 1972; 759-761
5. Лебедев ВП. Альпорта синдром. БСМЭ, т 1, 1974; 314-315
6. Мухин НА, Тареева ИЕ. Диагностика и лечение болезней почек. Медицина, М.; 1985
7. Голев ГД. Наследственный нефрит с глухотой у членов одной семьи. Клин мед 1989; 11: 128-130
8. Прокоп Д, Кювaniem Х, Тромп Дж. Наследственные болезни соединительной ткани. В: Фучи Э, Броунвальд Ю и др, ред. Внутренние болезни по Тисли Р Харрисону. Практика, М.; 2002, т 2; 2646-2661
9. Игнатова МС. Роль генетических исследований в развитии нефрологии. Тер арх 2003; 6: 66-72
10. Насонова ВА, Кузьмина НН. Ревматизм. В: Насонова ВА, Бунчук НВ, ред. Ревматология. Медицина, М.; 1997; 144-160
11. Сумароков АВ, Андросов СО. Поражение почек при ревматизме. В: Тареев ЕМ, ред. Основы нефрологии т 2. Медицина, М.; 1972; 658-666
12. Цолов Р. Ревматизм. В: Цончев ВТ, ред. Ревматология. Медицина и физкультура, София; 1965; 183-310
13. О'Мира И, Бренди Х, Бренер Б. Вторичные гломерулонефриты. В: Фучи Э, Броунвальд Ю и др. ред. Внутренние болезни по Тисли Р Харрисону. Практика, М.; 2002; т 2, 1863-1872

Поступила в редакцию 18.01.2006 г.

© М.М.Волков, В.А.Добронравов, 2006
УДК 616.63-008.6-08.357-06:616-009.613.7

М.М. Волков, В.А. Добронравов

УРЕМИЧЕСКИЙ ЗУД У БОЛЬНЫХ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

M.M. Volkov, V.A. Dobronravov

UREMIC PRURITUS IN PATIENTS ON RENAL REPLACEMENT THERAPY

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

Ключевые слова: уремический зуд, гемодиализ, лечение.

Key words: uremic pruritus, hemodialysis, treatment.

Зуд является одним из самых мучительных симптомов уремии. Он отмечается весьма часто в додиализном периоде и во время диализного лечения. Зуд может вызывать бессонницу, депрессию, невротизацию, снижать качество жизни и даже приводить к суициду. Постоянное расчесывание приводит к вторичным кожным изменениям и инфекционным осложнениям. Продолжается поиск причинного фактора уремического зуда. Создано много концепций его возникновения, не получивших подтверждения. Это можно объяснить сложным, многофакторным генезом уремического зуда. Попытки найти единственную причину зуда не привели к успеху. Практически все получившие подтверждение причинные факторы в дальнейшем были поставлены под сомнение или отвергнуты. Патогенетическая терапия дает неопределенные результаты и эффективна только у части больных.

Кожный зуд можно определить как неприятное ощущение, при котором возникает желание почесаться. Физиологически расчесывание является защитной реакцией только когда помогает удалить с кожи раздражающие стимулы, например, паразитов. В остальных ситуациях зуд создает значительный дискомфорт.

Зуд является симптомом при многих заболеваниях кожи (аллергический контакт, атопический дерматит, буллезный пемфигоид, кожная Т-клеточная лимфома, герпетический дерматит, фолликулит, плоский лишай, педикулез, псориаз, чесотка, ксеротическая экзема и другие [1]. При кожных заболеваниях характерные высыпания обычно предшествуют появлению зуда, который часто имеет локальный характер.

При системных заболеваниях зуд обычно генерализованный и не сопровождается сыпью, но

интенсивное расчесывание вызывает вторичные кожные изменения (эксориации, лихенификацию, сухость кожи, ее экзематизацию и инфекцию). Зуд наблюдается при холестазах, уремии, лимфогрануломатозе, ВИЧ-инфекции, тиреотоксикозе, истинной полицитемии, железодефицитной анемии, злокачественном карциноиде, миеломной болезни, нейродермите, паразитарных инфекциях, полинейропатии, склеродермии, крапивнице, быстрой потере массы тела [1].

Клинические аспекты уремического зуда

У больных на гемодиализе (ГД) имеется множество причин возникновения зуда. Накопление в крови уремических токсинов, контакт с синтетическими материалами во время процедуры ГД, использование значительного количества медикаментов, кожные изменения, склонность к инфекциям, частые психические нарушения создают фон для появления уремического зуда.

Уремический зуд наблюдается у 50–90% больных на ГД и перитонеальном диализе [2]. У 25–33% зуд появляется до начала диализного лечения, у остальных – на ГД, обычно через 6 месяцев от его начала [2]. Большинство исследователей не отмечали нарастания частоты и усиления зуда при длительном лечении ГД, однако есть данные о влиянии длительности лечения [3,4]. У больных на перитонеальном диализе зуд встречается несколько реже.

Уремический зуд может быть периодическим и постоянным, локальным и генерализованным. Интенсивность его варьирует от периодического дискомфорта до вызывающего беспокойство в течение всего дня и ночи. 25–50% больных жалуются на генерализованный зуд, остальные – на зуд преимущественно в области спины, предплечий

(больше фистульной руки) [5]. Выявлена определенная цикличность изменений интенсивности зуда с максимумом во время сеанса ГД, уменьшением на следующий день и усилением при двухдневном перерыве между сеансами ГД [6]. Выделение прuritогенных субстанций во время сеанса ГД и накопление их в организме при длительном междиализном перерыве может объяснять периодические изменения интенсивности зуда.

У части больных (25%) зуд отмечается только во время или сразу после сеанса ГД, а еще у 42% больных зуд достигает максимальной интенсивности в это время [5]. Усиливать интенсивность зуда могут состояние покоя, жара, сухость кожи, потливость, уменьшать – активность, сон, горячий или холодный душ, холод [7].

Уремический зуд очень редко (9,1%) наблюдается у детей, и его интенсивность не бывает значительной [8]. У взрослых пациентов некоторые авторы не выявили связи между наличием и интенсивностью зуда и возрастом [9,7], но есть данные о большей распространенности зуда в старшей возрастной группе [10]. Предрасполагать к зуду у пожилых пациентов может сухость кожи и возрастные особенности иммунной системы. У этих пациентов Т-хелперы с большей вероятностью дифференцируются в Th1, секретирующие интерлейкин-2 – наиболее вероятный виновник зуда.

Данные о влиянии пола пациентов на выраженность зуда противоречивы. Некоторые исследователи не находили такого влияния [9], но также есть данные о преобладании зуда у женщин [3,11].

Было замечено, что сильный зуд у больных с выраженным гиперпаратиреозом после успешной паратиреоидэктомии часто исчезал или значительно уменьшался [12,13]. Уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) был существенно выше у больных с зудом по сравнению с пациентами без него [4]. Зуд при гиперпаратиреозе связывали с фосфорно-кальциевым дисбалансом и отложением в коже кристаллов фосфата кальция, так как внутрикожные инъекции ПТГ не вызывали зуд. Однако ряд исследований не подтвердил эту теорию, так как не было выявлено связи между уровнем ПТГ и интенсивностью зуда [14,15]. Также не была подтверждена концепция об отложении кристаллов фосфата кальция в условиях повышенного уровня кальция и фосфора крови.

Долгое время считалось, что гиперкальциемия и гиперфосфатемия вызывают зуд. Определялась прямая связь между интенсивностью зуда и уровнем кальция крови [14,16], отложением депозитов кальция в коже [17]. Химический анализ кожных биоптатов больных с зудом показывал более вы-

сокое содержание кальция [18,16] и фосфора [18]. Обнаружена связь величины произведения $Ca \times P$ и интенсивности зуда у пациентов [19,12]. Лечение вторичного гиперпаратиреоза фосфат-связывающими препаратами и витамином D_3 давало позитивный эффект. Однако эта теория не нашла подтверждения [19,21], не было обнаружено корреляции между уровнями кальция, фосфора и интенсивностью зуда. Не получило подтверждения и влияние гипермагниемии. Таким образом, данные о связи уровня дивалентных ионов с уремическим зудом противоречивы. Возможно, это объясняется разной выраженностью изменений кальциево-фосфорного обмена у обследованных больных. У пациентов с выраженным гиперпаратиреозом эти изменения играли существенную роль в генезе зуда, при его меньшей выраженности – отступали на задний план.

Совершенствование диализной техники и повышение интенсивности ГД за последние 30 лет привело к заметному уменьшению частоты зуда. Считалось, что накопление уремических токсических веществ при неадекватном ГД вызывает зуд [20,22], а повышение интенсивности диализной терапии приводит к его уменьшению [17]. У больных с зудом были выше значения азота мочевины и β_2 -микроглобулина плазмы, более низкий КТ/V. Повышение эффективности ГД уменьшало частоту и выраженность зуда у больных. M.Stahle-Backdahl и соавт. [6] отмечали снижение интенсивности зуда после сеанса ГД и нарастание его к следующему сеансу, что также может отражать связь зуда с уровнем азотемии. Вместе с тем есть данные об отсутствии связи между интенсивностью зуда и адекватностью ГД [23, 21].

Проницаемость диализных мембран влияет на удаление ряда субстанций, способных вызывать зуд. От биосовместимости диализных мембран зависит выраженность аллергических реакций, которые могут проявляться зудом. Больные, диализируемые с использованием менее проницаемых и биосовместимых мембран (из купрофана и гемофана), чаще отмечали зуд по сравнению с пациентами, у которых использовались более проницаемые мембраны из полисульфона [3, 24]. Дерматологические исследования показали, что внутрикожные инъекции продуктов, активирующих комплемент или цитокины, вызывали локальный зуд и что активация комплемента и высвобождение цитокина зависят от контакта мембраны с кровью. В другом исследовании [25] не было выявлено контактной аллергии на мембраны диализаторов, что ставило под сомнение влияние мембран в возникновении зуда.

Сухость кожи часто отмечается у больных на

ГД и может способствовать появлению зуда [3,10]. Причинами сухости кожи являются атрофия потовых желез, гипervитаминоз А. Кроме того кожа у больных уремией имеет повышенный рН, что предрасполагает к грибковым заболеваниям и, как следствие, к зуду. Кремы с увлажняющим и смягчающим эффектом могут несколько уменьшать зуд. Однако не все исследователи подтверждают связь уремического зуда с сухостью кожи [26].

Зуд может быть связан с дефицитом железа у больных уремией, а лечение препаратами железа дает позитивный эффект [24]. Кроме того, у больных на ГД уменьшение зуда наблюдается при назначении эритропоэтина, причем этот эффект не связан с коррекцией анемии и может быть обусловлен снижением концентрации гистамина [27]. Однако данные о влиянии назначения эритропоэтина на выраженность зуда не были подтверждены.

В генезе уремического зуда также могут играть роль следующие факторы: алюминий [19], витамин А, желчные кислоты, периферическая нейропатия [28,29], парестезии [30,17], наличие вирусного гепатита [31], остаточный диурез [17], дефицит цинка [32], применение гепарина во время сеанса ГД.

Патофизиология зуда и гипотезы его развития

По происхождению зуд бывает кожным (при дерматитах), нейропатическим (множественный склероз), нейрогенным (холестаза), смешанного генеза (уремия) и психогенным. С-волокна, передающие ощущение зуда, анатомически идентичны волокнам, передающим боль, но различаются функционально. Они составляют только 5% от количества С-волокон [33], чувствительны к гистамину, ацетилхолину и другим пруритогенам, но не реагируют на механические воздействия. После стимуляции пруритогеном импульсы передаются по поверхностно расположенным в коже специализированным С-волоконкам в задние рога спинного мозга и далее через спиноталамический тракт в таламус и соматосенсорную область коры мозга. Почесывание – моторный ответ на зуд – является спинальным рефлексом, который модулируется в кортикоталамическом центре. После почесывания зуд может уменьшаться на 15–25 минут, но может и усиливаться, создавая характерный цикл зуд-почесывание-зуд. Зуд усиливается при воспалении, чрезмерной сухости или влажности окружающей среды, вазодилатации кожи, психологическом стрессе.

Нельзя объяснить все случаи зуда единым механизмом [1]. Доказана решающая роль гистамина в возникновении зуда при кожных заболева-

ниях. Значение гистамина в генезе уремического зуда также считалось важнейшим [27,14,24]. Аллергены, связанные с диализом, вызывают выделение гистамина из тучных клеток, которые усиленно пролиферируют в коже больных уремией. Однако гистамин не является единственным медиатором уремического зуда. Поэтому антигистаминные препараты не всегда эффективны. Имеются данные, не подтверждающие гистаминовую теорию [34]. Так не было обнаружено связи между уровнем гистамина, количеством тучных клеток и зудом, не наблюдалось снижения уровня гистамина от антигистаминных препаратов [35]. При аллергических заболеваниях гистамин, выделяемый тучными клетками, играет основную роль в генезе зуда. При ряде состояний, включая уремию, главным медиатором зуда является не гистамин, а серотонин, что подтверждается лечебным эффектом ингибиторов серотонина (ципрогептадина, ондансетрона). Важную роль в генезе зуда играют опиаты. Их применение для спинномозговой анестезии часто вызывало зуд, а использование антагонистов опиатов его уменьшало. Изменения периферической нервной системы (полинейропатия) тоже имеют значение в возникновении зуда [1].

Ряд других химических субстанций участвует в генезе зуда. Нейропептиды действуют путем освобождения гистамина из тучных клеток и зуд, вызванный ими, уменьшается антигистаминами препаратами. Другие вещества действуют как независимые пруритогены, что объясняет неэффективность антигистаминами препаратов в ряде случаев зуда. Простагландины не вызывают зуда, но потенцируют его возникновение от гистамина. Опиаты обладают центральным пруритогенным эффектом и также действуют на периферии, усиливая зуд, вызванный гистамином. Протеазы способствуют выделению гистамина и появлению зуда.

Стимуляция тучных клеток приводит к выделению триптазы, которая активирует рецептор окончания волокна нейрона С, передающего ощущение зуда в ЦНС. Активация рецептора приводит к местному высвобождению субстанции Р, которая стимулирует тучные клетки кожи, что приводит к повышенному высвобождению фактора некроза опухоли (TNF), что в свою очередь, сенсибилизирует терминальные рецепторы ноцицептивного нерва и повышает их реактивность. Субстанция Р является нейротрансмиттером афферентных чувствительных нервов и передает ощущение боли и зуда от периферии в ЦНС. Она считается ответственной за возникновение зуда.

Противоречивость причин развития зуда позволила выдвинуть новые гипотезы [8].

Иммуногипотеза

Увеличивается число доказательств, что уремический зуд является системной патологией, причем изменения в иммунной системе носят воспалительный характер. Эта гипотеза подтверждается следующими данными. В.А. Gilchrest и соавт. [36] показали, что пигментация кожи под действием ультрафиолетовых лучей приводит к уменьшению зуда у значительного количества больных. Этот эффект наблюдается даже в случае облучения только половины тела. Это позволило предположить, что ультрафиолетовые лучи В (УФВ) оказывают системный эффект.

Уменьшение частоты зуда за последние десятилетия объясняется обеспечением адекватной дозы ГД, использованием диализных мембран из синтетических волокон с улучшенной биосовместимостью (полисульфон, полиакрилонитрил). Эти новые синтетические материалы в меньшей степени активируют комплемент и лейкоциты, чем обычные мембраны из купрофана, уменьшают генерацию воспалительных цитокинов. Показано, что у больных с зудом уровни трансферрина и альбумина были существенно ниже, а ферритина, С-реактивного протеина и интерлейкин-6 – выше.

Замечено, что после трансплантации почки на фоне иммуносупрессивной терапии, включающей циклоспорин, пациенты почти никогда не жаловались на зуд даже в случае резкого снижения функции трансплантата. Талидомид и такролимус (в виде мази) в определенной степени эффективны в лечении зуда [37]. Эти препараты, которые сейчас используются для лечения реакций отторжения трансплантата, приводят к преимущественной дифференцировке Th2 лимфоцитов и подавлению Th1, продуцирующих интерлейкин-2, вызывающий иммунологические реакции. Значимость интерлейкина-2 подтверждается фактом, что при его назначении у больных часто наблюдается мучительный зуд. Также показано, что внутрикожное введение интерлейкина-2 вызывает быстрый, хотя и слабый прuritогенный эффект. Кроме того, у пожилых пациентов, у которых зуд встречается чаще, Т-хелперы с большей вероятностью дифференцируются в Th1. Предварительные данные многоцентрового исследования показывают, что у больных с зудом больше дифференцировка Th1 по сравнению с больными без зуда. Эти результаты могут подтвердить воспалительную гипотезу генеза зуда.

Опиоидная гипотеза

Связь изменений в опиоидергической системе и зуда подтверждалась тем, что несколько стимуляторов μ -опиатных рецепторов вызывают зуд,

особенно при их системном применении. В исследованиях на животных показано, что при холестазах повышен тонус опиоидергической системы, а назначение антагонистов опиатов давало эффект в лечении зуда. В 1985 году описан первый случай успешного лечения уремического зуда опиатным антагонистом налоксоном. Терапевтическое применение опиатных антагонистов основано на предположении, что эндогенные опиатные пептиды участвуют в патогенезе уремического зуда. Последующее плацебо-контролируемое исследование [38] показало, что назначение перорального антагониста μ -рецепторов налтрексона приводило к значительному уменьшению зуда. Однако больных было мало и период лечения был коротким. Попытка подтвердить эти данные [39] на большем числе больных (23 пациентов с умеренным или выраженным зудом) при более длительном лечении (4 недели) оказалась безуспешной. Противоречивые данные эффективности опиатов требуют уточнения роли опиоидергической системы в патофизиологии зуда.

На основании литературных данных можно сделать вывод, что зуд у больных уремией имеет многофакторный генез. Поэтому необходим комплексный подход к лечению с одновременной коррекцией всех факторов.

Лечение

Лечение уремического зуда представляет сложную задачу. Недостаточная изученность патогенеза зуда и наличие большого количества возможных причин его предполагает эмпирический подбор терапии, эффективность которой часто недостаточная. Многофакторность зуда обуславливает противоречивые данные применения различных препаратов. Часто эффект отмечается только у части пациентов. Поэтому следует соотносить риск побочных явлений препаратов и ожидаемый результат.

С учетом предполагаемых причинных факторов зуда и изученных механизмов патогенеза лечение должно включать тщательную коррекцию фосфорно-кальциевого баланса, в том числе достижение оптимальных значений паратгормона. Сильный зуд у пациентов с гиперпаратиреозом при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии является показанием к паратиреоидэктомии. После паратиреоидэктомии зуд часто уменьшается через 24–48 часов.

Адекватность ГД включает не только достаточное удаление низко- и среднемолекулярных субстанций, но использование высокопроницаемых и биосовместимых диализаторов. Уровень КТ/V желательнее поддерживать выше 2,1.

Сухость кожи может способствовать усилению зуда. Увлажняющие (смягчающие) кремы и гели с высоким содержанием воды (80%) могут уменьшать сухость кожи и зуд [40]. Применение их целесообразно у больных с сухостью кожи даже при отсутствии зуда [40]. При наличии кожных инфекций, в том числе грибковых, следует проводить соответствующую терапию.

Антигистаминные препараты часто уменьшают уремический зуд [24], хотя позитивный результат достигается не всегда. Показана также эффективность стабилизатора мембран тучных клеток кетотифена [41]. Неседативные антигистаминные и местные стероиды обычно неэффективны. Лечение лоратадином оказалось неэффективным [42].

Эффективность ультрафиолетового облучения (УФО) в лечении зуда отмечают многие исследователи [43,44,18,14,45,46]. Так, например, из 14 больных, закончивших двухмесячный курс лечения ультрафиолетовыми лучами, 8 имели объективное улучшение в виде 30% уменьшения интенсивности зуда [14]. Фототерапия ультрафиолетом В (УФВ) (с длиной волн 280–315 нм) может уменьшить зуд на несколько месяцев после курса 6–8 облучений УФВ (2 раза в неделю на протяжении 4 недель). Мета-анализ УФВ также показал его значительный эффект [47]. Ремиссии после курса УФО составляли в среднем 3 месяца [48], но бывали рецидивы.

Механизмы действия УФО не вполне ясны и включают инактивацию пруритогенных субстанций в коже, снижение концентрации витамина А в эпидермисе и количества тучных клеток. УФО оказывает системный эффект на организм [48]. Было показано, что УФВ является сильным модулятором дифференцировки лимфоцитов Th2 и уменьшает экспрессию Th1, что приводит к снижению уровня интерлейкина-2, уменьшению воспаления. Обнаружено снижение количества тучных клеток в коже после облучения [14], снижение уровня фосфора кожи до нормы [18]. Другой возможный механизм действия – фотоинаktivация неизвестного вещества [45]. Побочные эффекты включают пигментацию кожи и потенциально канцерогенное действие.

Эффект эритропоэтина в лечении зуда обычно проявляется через неделю, но может потребоваться 4 недели. После отмены препарата зуд возобновляется через 7 дней. Механизм уменьшения зуда неясен и не связан с коррекцией анемии. Предполагается, что эритропоэтин может воздействовать на клеточный и гуморальный компоненты иммунной системы. Было показано, что эритропоэтин уменьшает зуд вместе со снижением уровня гистамина плазмы [27]. Не все исследователи под-

тверждают эффективность препарата [3]. Зуд может быть связан и с дефицитом железа, который следует корректировать.

В случае резистентного зуда целесообразна попытка применения активированного угля в дозе 6 г в день, разделенного на 4–6 приемов в течение 8 недель. Активированный уголь может адсорбировать пруритогенные субстанции в ЖКТ и уменьшать зуд, хотя точный механизм его действия неизвестен. Клинические исследования немногочисленны. По данным S. Giovannetti и соавт. [49], у 23 больных на ГД с сильным зудом терапия активированным углем в дозе 6 г в день привела к полному его исчезновению у 10 больных и уменьшению у 10 других. Благоприятные результаты сохранялись несколько недель после завершения лечения. Только у 3 больных не было эффекта. Эффективность активированного угля подтверждают и данные мета-анализа [47]. Лечение активированным углем безопасное и дешевое, однако длительное его назначение может уменьшить абсорбцию других лекарств и питательных веществ.

Данные об эффективности антагонистов опиоидных рецепторов неоднозначны. Опиоидные рецепторы находятся на поверхности клеток. Известно о 3 типах рецепторов: μ (мю), δ (дельта) и κ (каппа). Опиоидный антагонист μ -рецепторов налтрексон оказался эффективным в уменьшении зуда в коротком (1 неделя), хорошо контролируемом исследовании [38]. А. Мухин [50] также показал эффективность налтрексона. Однако не было выявлено эффекта в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании, в котором активная терапия назначалась на 4 недели [39]. Значительное число больных испытывали желудочно-кишечные проблемы во время приема налтрексона. Можно сделать вывод, что налтрексон эффективен только у части больных. Из-за частых побочных явлений его следует рассматривать как препарат 2-й линии лечения [42]. Есть данные об эффективности нового агониста κ -опиоидных рецепторов налфурафина в уменьшении сильного зуда у диализных больных [51]. Проходит заключительное клиническое испытание перед использованием в Японии TRK-820 – новый препарат для лечения зуда, резистентного к обычным препаратам.

Антагонист серотонина ондансетрон широко используется для лечения тошноты и рвоты при противораковой химиотерапии. Недавние исследования дали противоречивые результаты в лечении ондансетроном уремического зуда. В малой группе больных на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе получен хороший ответ на терапию [9]. Показана также эффективность дру-

гого антагониста серотонина – гранисетрона [52]. Однако в других исследованиях получен негативный результат [53]. E. Weisshaar и соавт. [35] не выявили изменения уровня серотонина у больных при лечении ондансетроном, что позволило сделать вывод, что серотонин не является важным медиатором уремического зуда у гемодиализных больных.

Капсаицин является натуральным алкалоидом, выделенным из перца чили, и применяется местно в виде 0,025% крема. Считается, что он ингибирует субстанцию Р (нейропептид из терминалов чувствительных нервных волокон локального типа С) и уменьшает ее реаккумуляцию. Уменьшение субстанции Р приводит к снижению передачи негативных стимулов от кожи в спинной мозг. Отмечена эффективность препарата в лечении зуда [15], хотя клинический эффект весьма умеренный. Наиболее частые побочные эффекты этой терапии – жжение и покраснение кожи. Имеются также данные об отсутствии эффекта капсаицина на зуд, вызванный серотонином [54].

Местное применение мази с такролимусом у больных с атопическим дерматитом давало позитивный эффект. Полагают, что такролимус и талидомид подавляют продукцию интерлейкина-2 и достаточно эффективны для лечения зуда у больных на ГД [37]. Однако имеются данные и об отсутствии эффекта от 0,1% мази с такролимусом для лечения зуда на ГД в условиях рандомизированного двойного-слепого контролируемого исследования [55]. Учитывая возможность серьезных побочных эффектов, попытка применения этих средств целесообразна только при сильном зуде и отсутствии эффекта от других средств.

Холестирамин был использован для лечения зуда, который связывали с накоплением желчных кислот. Эффект уменьшения зуда незначительный. Отмечались частые жалобы больных со стороны ЖКТ, возможно уменьшение всасывания в ЖКТ других лекарств.

Предварительные доказательства свидетельствуют, что пероральный прием масла примулы (первоцвета) по 2 г в день в течение 6 недель может уменьшать уремический зуд по данным рандомизированного исследования [56]. Необходимы дальнейшие исследования. Есть данные об эффективности ароматерапии [57].

Габапентин – сильный препарат с противосудорожным эффектом и неясным механизмом действия. Назначение габапентина для лечения боли при диабетической нейропатии привело к уменьшению уремического зуда [58]. Для оценки эффективности препарата необходимо двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование.

Ницерголин является агонистом допаминовых рецепторов и частичным альфа-адренергическим антагонистом. Получены хорошие результаты в малом клиническом исследовании, что подтверждено данными мета-анализа [47]. Необходимо подтверждение дополнительными исследованиями.

Из нефармакологических средств следует отметить игольную электростимуляцию, которая дает обнадеживающие результаты у больных уремией [59], акупунктуру [60]. Могут дать эффект сауна, ванны с толокном (овсяной мукой), содой, солью, ношение одежды из 100% хлопка.

Рекомендации по лечению уремического зуда

В первую очередь необходимо исключить неуремические причины зуда (кожные заболевания, аллергические реакции, патологию печени и др.) Далее следует по возможности определить причину зуда у больного. Возникновение или усиление зуда во время сеансов гемодиализа может предполагать реакцию на диализатор (его мембрану, способ ее стерилизации, остатки дезинфицирующего вещества при повторном использовании диализаторов), состав диализирующего раствора, используемые на диализе препараты. Обычно такой зуд уменьшается на следующий день после гемодиализа. Можно попробовать использовать диализатор с более биосовместимой мембраной, обработанной паром или гамма-лучами, низкомолекулярный гепарин, отменить часть препаратов. У некоторых больных усиление зуда отмечается перед проведением очередного сеанса, особенно после двухдневного перерыва. После сеанса ГД зуд уменьшается. Такой вариант циклических изменений интенсивности зуда позволяет связать его с накоплением уремических токсинов и предполагает усиление интенсивности диализного лечения. Следует обратить внимание на показатели адекватности ГД у больных с зудом и повысить интенсивность ГД до максимально переносимой. У больных с высоким уровнем паратгормона, фосфорно-кальциевым дисбалансом зуд может быть связан с гиперпаратиреозом, который надо корригировать вплоть до паратиреоидэктомии. Необходимо ликвидировать дефицит железа и лечить анемию эритропоэтином. При выраженной сухости кожи целесообразно частое применения увлажняющих кремов. Обычно подобные целенаправленные поиски дают позитивный эффект. При всех случаях зуда временный эффект могут дать антигистаминные препараты и УФО.

Схема лечения уремического зуда ступенчатая: при неэффективности лечения – следующая ступень

назначение более дорогостоящих препаратов, с большим количеством побочных эффектов.

Обеспечить интенсивный адекватный ГД с КТ/В > 1,4, оптимально выше 2,1.

Использовать диализаторы с высокопроницаемыми биосовместимыми мембранами (полисульфон, полиакрилонитрил). Если зуд отмечается только во время сеансов ГД, следует попытаться перейти на низкомолекулярный гепарин. При однократном использовании диализаторов и наличии аллергии на стерилизующее вещество (этиленоксид) – использовать диализаторы, стерилизованные гамма-лучами или паром.

Нормализовать показатели фосфорно-кальциевого обмена. Кальций не должен превышать 2,55 ммоль/л, (оптимально 2,10–2,37 ммоль/л), фосфор должен быть в пределах 1,13–1,78 ммоль/л, паратгормон 150–300 пг/мл. Больным следует соблюдать диету с ограничением фосфора, принимать фосфат-связывающие препараты, витамин Д₃, кальциймиметики (цинакальцет). При необходимости – выполнить паратиреоидэктомию.

Назначить терапию эритропоэтином и подобрать дозы в соответствии с уровнем гематокрита, назначить препараты железа (с учетом уровня ферритина).

При наличии сухости кожи использовать местные увлажняющие препараты и местные стероиды. Можно рекомендовать такие препараты, как Aveeno moisturizer, Aveeno Oil, Eucerin creme, Lac-Hydrin, Lubriderm Sensitive, Moisturel. При наличии даже частичного эффекта – назначить смягчающие кремы с противозудным действием: Aveeno anti-itch, Zonalon с любым смягчающим кремом.

Назначить с целью определения эффективности на 2–3 недели назначить пероральные антигистаминные препараты: hydroxyzine (атадекс) 25–50 мг 2–4 раза в день, diphenhydramine (димедрол, беннадрил) 25–50 мг 2–3 раза в день, ciproheptadine (перитол, периактин) 2–4 мг 2–3 раза в день, clemastine fumarate (тавегил, тавист) 1,34–2,68 мг 2–3 раза в день, Vistaril 25–50 мг 2–4 раза в день, Hismanal (астемизол) 10 мг 1 раз в день.

При отсутствии эффекта антигистаминных препаратов показан трехнедельный курс фототерапии ультрафиолетовыми лучами 3 раза в неделю. Ремиссии в среднем продолжаются 3 месяца.

Может дать эффект активированный уголь 6 г в сутки, разделенный на 4–6 доз в течение 8 недель. Не рекомендуется назначать во время еды и приема лекарств.

Холестирамин 4 г назначают 2 раза в день. Необходимо контролировать уровень хлора. Побоч-

ные эффекты – запор, тошнота и рвота, судороги мышц.

При отсутствии эффекта возможна комбинация УФО с холестирамином или активированным углем.

Если нет эффекта от фототерапии, следует испытать налтрексон 50 мг.

При отсутствии эффекта от налтрексона – крем с капсаицином 0,025% 2–4 раза в день.

Если капсаициновый крем неэффективен, следует попробовать ондансетрон 4 мг 2 раза в день в течение 3 месяцев, кетотифен 2 мг 2 раза в день.

Если сильный зуд все еще сохраняется, можно вводить внутривенно лидокаин 100 мг во время ГД.

Талидомид 100 мг на ночь доказал свою эффективность в рандомизированных исследованиях. Нельзя назначать беременным.

При персистировании зуда – испытать акупунктуру.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Moses S. Pruritus. *Am Fam Physician* 2003; 68: 1135-1142, 1145-1146
2. Robertson KE, Mueller BA. Uremic pruritus. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53: 2159-2170
3. Szepietowski JC, Sikora M, Kusztal M et al. Uremic pruritus: a clinical study of maintenance hemodialysis patients. *J Dermatol* 2002; 29(10): 621-627
4. Stahle-Backdahl M. Uremic pruritus. Clinical and experimental studies. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh) 1989; 145: 1-38
5. Gilchrist BA, Stern RS, Steinman TI. Clinical features of pruritus among patients undergoing maintenance hemodialysis. *Arch Dermatol* 1982; 118(3): 154-156
6. Stahle-Backdahl M, Wahlgren CF, Hagermark O. Computerized recording of itch in patients on maintenance hemodialysis. *Acta Derm Venereol* 1989; 69(5): 410-414
7. Zucker I, Yosipovitch G, David M et al. Prevalence and characterization of uremic pruritus in patients undergoing hemodialysis: uremic pruritus is still a major problem for patients with end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(5): 842-846
8. Mettang T, Pauli-Magnus C, Alschner DM. Uraemic pruritus—new perspectives and insights from recent trials. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1558-1563
9. Balaskas EV, Bamihas GI, Karamouzis M et al. Histamine and serotonin in uremic pruritus: effect of ondansetron in CAPD-pruritic patients. *Nephron* 1998; 78(4): 395-402
10. Balaskas EV, Chu M, Uldall RP et al. Pruritus in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Perit Dial Int* 1993; [13 Suppl 2]: S527-532
11. Adams J. Uremic pruritus related to duration, haemodialysis type in renal failure. *J Dermatol* 2002; 29(10): 621-627
12. Chou FF, H. J., Huang SC, Sheen-Chen SM. A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2000; 190(1): 65-70
13. Rashed A, Fahmi M, El Sayed M et al. Effectiveness of surgical parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in renal dialysis patients in Qatar. *Transplant Proc* 2004; 36(6): 1815-1817
14. Cohen EP, Russell TJ, Garancis JC. Mast cells and calcium in severe uremic itching. *Am J Med Sci* 1992; 303(6): 360-365
15. Cho YL, Liu HN, Huang TP, Tang DC. Uremic pruritus: roles of parathyroid hormone and substance P. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 538-543

16. Momose A, Kudo S, Sato M et al. Calcium ions are abnormally distributed in the skin of haemodialysis patients with uraemic pruritus. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(8): 2061-2066
17. Mesic E, Tabakovic M, Habul V et al. Clinical characteristics of uremic pruritus in hemodialysis patients. *Acta Med Croatica* 2004; 58(5): 377-380
18. Blachley JD, Blankenship DM, Menter A et al. Uremic pruritus: skin divalent ion content and response to ultraviolet phototherapy. *Am J Kidney Dis* 1985; 5(5): 237-241
19. Friga V, Linos A, Linos DA. Is aluminum toxicity responsible for uremic pruritus in chronic hemodialysis patients? *Nephron* 1997; 75(1): 48-53
20. Hiroshige K, Kabashima N, Takasugi M et al. Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am J Kidney Dis* 1995; 25(3): 413-419
21. Subach RA, Marx MA. Evaluation of uremic pruritus at an outpatient hemodialysis unit. *Ren Fail* 2002; 24(5): 609-614
22. Masi CM, Cohen EP. Dialysis efficacy and itching in renal failure. *Nephron* 1992; 62:257-261
23. Jakic M. Does uremic pruritus in hemodialyzed patients disappear only with replacement therapy? *Lijec Vjesn* 1999; 121(4-5): 118-122
24. Dimkovic N, Djukanovic L, Radmilovic A et al. Uremic pruritus and skin mast cells. *Nephron* 1992; 61(1): 5-9
25. Rollino C, G. M., Piccoli G, Puiatti P et al. What is the role of sensitization in uremic pruritus? An allergologic study. *Nephron* 1991; 57(3): 319-322
26. Stahle-Backdahl M. Stratum corneum hydration in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Acta Derm Venereol* 1988; 68(6): 531-534
27. De Marchi S, Cecchin E, Villalta D et al. Relief of pruritus and decreases in plasma histamine concentrations during erythropoietin therapy in patients with uremia. *N Engl J Med* 1992; 326: 969-974
28. Akhyani M, Ganji M-R, Samadi N et al. Pruritus in hemodialysis patients. *BMC Dermatology* 2005; 5: 7
29. Jedras M, Zakrzewska-Pniewska B, Wardyn K et al. Uremic neuropathy—II. Is pruritus in dialyzed patients related to neuropathy? *Pol Arch Med Wewn* 1998; 99(6): 462-469
30. Zakrzewska-Pniewska B, Jedras M. Is pruritus in chronic uremic patients related to peripheral somatic and autonomic neuropathy? Study by R-R interval variation test (RRIV) and by sympathetic skin response (SSR). *Neurophysiol Clin* 2001; 31(3): 181-193.
31. Hung KY, Shyu RS, Tsai TJ et al. Viral hepatitis infection should be considered for evaluating uremic pruritus in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Blood Purif* 1998; 16(3): 147-153
32. Sanada S, Kuze M, Yoshida O. Beneficial effect of zinc supplementation on pruritus in hemodialysis patients with special reference to changes in serum histamine levels. *Hinyokika Kyo* 1987; 33(12): 1955-1960
33. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H et al. Itch: scratching more than the surface. *Q J Med* 2003; 96: 7-26
34. Mettang T, Fritz P, Weber J et al. Uremic pruritus in patients on hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). The role of plasma histamine and skin mast cells. *Clin Nephrol* 1990; 34(3): 136-141
35. Weissshaar E, Dunker N, Domrose U et al. Plasma serotonin and histamine levels in hemodialysis-related pruritus are not significantly influenced by 5-HT₃ receptor blocker and antihistaminic therapy. *Clinical Nephrology* 2003; 59(2): 124-129
36. Gilchrist BA, Rowe JW, Brown RS et al. Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus. Long-term results and possible mechanism of action. *Ann Intern Med* 1979; 91(1): 17-21
37. Silva SR, Viana PC, Lugon NV et al. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial. *Nephron* 1994; 67(3): 270-273
38. Peer G. Naltrexone for Uremic Pruritus. Randomised crossover trial of naltrexone in uraemic pruritus. *Lancet* 1996; 348: 1552
39. Pauli-Magnus C, Mikus G, Alschner DM et al. Naltrexone does not relieve uremic pruritus: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Am Soc Nephrol* 2000; 11(3): 514-519
40. Okada K, Matsumoto K. Effect of skin care with an emollient containing a high water content on mild uremic pruritus. *Ther Apher Dial* 2004; 8(5): 419-422
41. Francos GC, Kauh YC, Gittlen SD et al. Elevated plasma histamine in chronic uremia. Effects of ketotifen on pruritus. *Int J Dermatol* 1991; 30(12): 884-889
42. Legroux-Crespel E, Cledes J, Misery L. A comparative study on the effects of naltrexone and loratadine on uremic pruritus. *Dermatology* 2004; 208(4): 326-330
43. Gilchrist BA, Rowe JW, Brown RS et al. Relief of uremic pruritus with ultraviolet phototherapy. *N Engl J Med* 1977 21; 297(3): 136-138
44. Lubach D, Kock BW. Treatment of severe pruritus in dialysis patients with selective UV-phototherapy (SUP). *Fortschr Med* 1983; 101(46): 2125-2128
45. Schultz BC, Roenigk HH. Uremic pruritus treated with ultraviolet light. *JAMA* 1980; 243(18): 1836-1837
46. Ada S, Seckin D, Budakoglu I et al. Treatment of uremic pruritus with narrowband ultraviolet B phototherapy: an open pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(1): 149-151
47. Tan JK, Haberman HF, Coldman AJ. Identifying effective treatment for uremic pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 811-818
48. Gilchrist BA. Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus. *Int J Dermatol* 1979; 18(9): 741-748
49. Giovannetti S, Barsotti G, Cupisti A et al. Oral activated charcoal in patients with uremic pruritus. *Nephron* 1995; 70(2): 193-196
50. Мухин А. Исследование действия налтрексона у больных с уремическим зудом. *PMЖ* 1997; 5(16)
51. Sorbera, LA, Castaner J, Leeson PA. Nalfurafine hydrochloride. *Drugs Fut* 2003; 28(3): 237
52. Tokgoz B, Ata A, Spanolu M et al. Effects of oral granisetron treatment on uremic pruritus. *Turk J Med Sci* 2005; 35: 93-97
53. Ashmore SD, Jones CH, Newstead CG et al. Ondansetron therapy for uremic pruritus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(5): 827-831
54. Weissshaar E, Ziethen B, Gollnick H. Lack of efficacy of topical capsaicin in serotonin-induced itch. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2000; 13(1): 1-8
55. Duque MI, Yosipovitch G, Fleischer AB et al. Lack of efficacy of tacrolimus ointment 0.1% for treatment of hemodialysis-related pruritus: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(3 Pt 1): 519-521
56. Yoshimoto-Furuie K, Yoshimoto K, Tanaka T et al. Effects of oral supplementation with evening primrose oil for 6 weeks on plasma essential fatty acids and uremic skin symptoms in hemodialysis patients. *Nephron* 1999; 81(2): 151-159
57. Ha HC. Effect of aromatherapy on skin xerosis and pruritus in patients undergoing maintenance hemodialysis. *J Korean Acad Nurs* 1999; 29(6): 1284-1293
58. Manenti L, Vaglio A, Costantino E et al. Gabapentin in the treatment of uremic itch: An index case and a pilot evaluation. *J Nephrol* 2005; 18(1): 86-91
59. Duo LJ. Electrical needle therapy of uremic pruritus. *Nephron* 1987; 47(3): 179-183
60. Stockard H. Successful treatment of uremic pruritus: the acupuncture approach revisited. *Nephrol Dial Transpl* 2003; 324: 257-265

Поступила в редакцию 14.04.2006 г.

© Коллектив авторов, 2006
УДК 616:92 Рысс

ЕВГЕНИЙ СИМОНОВИЧ РЫСС (к 70-летию со дня рождения)

Исполнилось 70 лет одному из самых известных отечественных интернистов – профессору Евгению Симоновичу Рысу.

Е.С. Рысса отличает огромная широта научных интересов. Отечественным нефрологам хорошо известны достижения Евгения Симоновича в этой области медицины. Е.С. Рыссом, с использованием современных методов оценки функции и морфологии желудка были раскрыты особенности уремической гастропатии. При этом характер повреждений желудка был прослежен в динамике, по мере прогрессирования хронической болезни почек и обоснована роль гастрита в патогенезе уремической гастропатии.

Приоритетное значение носили работы Евгения Симоновича о поражениях желудка у пациентов, получающих лечение регулярным гемодиализом. Им впервые была выделена группа факторов риска развития желудочных кровотечений у таких больных. Разработка этого вопроса имела огромное практическое значение и во многом способствовала значительному повышению качества заместительной почечной терапии в нашей стране.

Для нефрологии еще одним очень важным и интересным направлением, которым много лет занимался профессор Е.С. Рысс, является изучение железодефицитного состояния разной природы. Этой проблеме была посвящена и его докторская диссертация, успешно защищенная в 1974 году. Актуальность данного вопроса невозможно переоценить. Он имеет междисциплинарный характер. Блестящие научные достижения Евгения Симоновича в решении ряда аспектов развития дефицита железа оказали огромное влияние практически на все области медицины, которые сталкиваются с этой проблемой. Огромное значение она имеет и в нефрологии, где проблема коррекции нефрогенной анемии стоит чрезвычайно остро и зачастую не может решаться без восполнения дефицита железа. Работы профессора Е.С. Рысса в области патогенеза анемий во многом предвосхитили современный подход к данному состоянию, которое в настоящее время рассматривается в качестве важного фактора риска прогрессирования хронической болезни почек и сердечно-сосудистой патологии.

В нефрологии юбиляр проявил себя не только в качестве выдающегося ученого, но и замечательно-го клинициста. В течение 15 лет профессор Е.С. Рысс



руководит лечебной работой нефрологического отделения N 1, клиники пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Во многом благодаря его широчайшей эрудиции, способности быстро осваивать все новое и вдумчивому клиническому подходу отделение стало одним из наиболее авторитетных в стране.

Евгений Симонович Рысс коренной петербуржец. Он родился в семье выдающегося отечественного врача и ученого, члена-корреспондента АМН СССР С.М. Рысса. Вся его жизнь связана с родным городом и единственным местом его работы был и остается Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (ранее – 1-й Ленинградский медицинский институт), который он закончил в 1959 году. В университете он прошел путь от клинического ординатора до профессора. При этом Евгений Симонович всегда оставался верен одному подразделению любимого вуза – кафедре пропедевтики внутренних болезней. На этой кафедре его учителями и коллегами были замечательные врачи и ученые – акад. АМН СССР М.Д. Тушинский, профессора М.Л. Щерба, А.Я. Ярошевский, С.И. Рябов и многие другие.

Огромный талант, блестящее образование и работа со многими выдающимися деятелями оте-

чественной медицины позволила сформироваться юбиляру в оригинального и чрезвычайно разностороннего врача и ученого. Мы, нефрологи, порой «ревнуем» нашего коллегу профессора Е.С. Рысса к гастроэнтерологии, авторитет которого в этой области медицины непререкаем. Как гастроэнтеролог, Евгений Симонович известен не только в нашей стране, но и во многих государствах ближнего и дальнего зарубежья. На его замечательных монографиях («Язвенная болезнь», «Гастродуоденальные язвы» и др.) сформировалось не одно поколение отечественных специалистов. Юбиларом не раз реализовывались новаторские подходы, которые во многом послужили базой для создания тех концепций, которые определяют лицо современной науки о болезнях органов пищеварения.

Евгений Симонович активно участвует в научно-общественной жизни нашего города и страны. Он не раз выступал на различных научных конференциях и съездах, посвященных разным проблемам современной медицины. В течение ряда лет входит в Правление Санкт-Петербургского научного общества терапевтов им. С.П. Боткина, Правление общества гастроэнтерологов нашей страны, как нефролог и гастроэнтеролог является членом двух докторских диссертационных советов.

О замечательных способностях юбиляра как врача едва ли стоит много говорить. В нашей стране не много столь известных опытных, популярных и авторитетных интернистов, как Евгений Симонович, которому почти всегда удается разобраться в самых сложных случаях и выбрать оптимальную тактику лечения.

Нельзя не отметить и педагогические таланты Евгения Симоновича. Широчайший кругозор, помноженный на огромный опыт, превратил его в одного из самых интересных преподавателей и блестящих лекторов, который умеет вкладывать в головы студентов основы весьма непростого и, скажем прямо, довольно консервативного курса пропедевтики внутренних болезней. Тем не менее, и здесь профессор Е.С. Рысс умеет найти свою изюминку, что при наличии редкого сочетания доброжелательности и требовательности, создало ему непререкаемый авторитет среди студентов. Не менее значимы достижения Евгения Симоновича и в подготовке молодых врачей. В течение многих лет он отвечал за работу клинических ординаторов и аспирантов кафедры пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ. Многие из нас гордятся тем, что являются прямыми учениками и коллегами доброго и яркого человека, замечательного врача и ученого, истинного питерского интеллигента профессора Евгения Симоновича Рысса.

Мы желаем доброго здоровья юбиляру и его близким и не сомневаемся в его дальнейших творческих успехах.

Коллективы кафедры пропедевтики внутренних болезней, кафедры нефрологии и диализа, научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Редколлегия журнала «Нефрология».

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.). Упоминаются 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 глянцевого бумажке). 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 газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45861 КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ:		Абонемент на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860 КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ:	
НЕФРОЛОГИЯ		НЕФРОЛОГИЯ	
наименование издания		наименование издания	
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	
Куда почтовый индекс адрес		Куда почтовый индекс адрес	
Кому фамилия, инициалы		Кому фамилия, инициалы	
Доставочная карточка на газету журнал		Доставочная карточка на газету журнал	
ИНДЕКС ИЗДАНИЯ		ИНДЕКС ИЗДАНИЯ	
НЕФРОЛОГИЯ		НЕФРОЛОГИЯ	
наименование издания		наименование издания	
Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов		Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов	
на 200 год по месяцам		на 200 год по месяцам	
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	
Куда почтовый индекс адрес		Куда почтовый индекс адрес	
Кому фамилия, инициалы		Кому фамилия, инициалы	
Телефон:		Телефон:	

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