

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,
A.M.Shutov, 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 • № 3 • 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.Есаян, И.Г.Каюков

Редакционная коллегия

С.Х.Аль-Шукри, А.Л.Арьев, Р.В.Бабаханян,
В.А.Добронравов, В.М.Ермоленко, Я.Ф.Зверев,
В.В.Леванович, Н.А.Мухин, А.Ш.Румянцев, Н.Д.Савенкова,
Н.Н.Смирнова, Е.М.Шилов, А.Н.Шишкин,
А.М.Шутов, 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 • № 3 • 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 03.07.2006. Подписан в печать 25.08.2006.
Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 8. 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., СМІРНОВ А.В., БЕЗРУКИХ А.М.,
БЫСТРОВА Н.Н., ДРОЗДОВА Ю.В., ОРЛОВА С.А.
Анемия и преддиализные стадии хронической
болезни почек: клиническое значение,
распространенность и факторы риска

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

БАРИНОВ Э.Ф., СУЛАЕВА О.Н., ЛАМ М.М.
Метаболиты арахидоновой кислоты – детерминанты
паренхиматозно-стромальных отношений в почках
в норме и при патологии

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования**

ВОЛКОВ М.М., СМІРНОВ А.В., ВАСИЛЬЕВ А.Н.,
ТИМОХОВСКАЯ Г.Ю., ЧЕЛНОКОВ Б.Н., ХАДИКОВА Н.Г.,
МЕЛЬНИК С.И., АБРАМОВСКИЙ С.В.
Факторы, связанные с зудом у больных на гемодиализе

СМІРНОВ А.В., ДОБРОНРАВОВ В.А., ЖЛОБА А.А.,
ГОЛУБЕВ Р.В.
Новый способ коррекции гипергомоцистеинемии
у больных, получающих лечение хроническим
гемодиализом

МАКАРОВА Ю.А., ШИШКИН А.Н., ЭРМАН М.В.,
КОЗЛОВ В.В.
Ретроспективная оценка течения хронического
гломерулонефрита, дебютировавшего
в детском возрасте

МУХИН И.В.
Влияние длительной дифференцированной
гиполипидемической терапии на липидные
и плеiotропные эффекты, а также частоту достижения
конечных точек у нормотензивных больных
хроническим гломерулонефритом

ПЕТРОСЯН Э.К., ЦЫГИН А.Н., ШЕСТАКОВ А.Е.,
НОСИКОВ В.В.
Генетические маркеры нефротического
синдрома у детей

КОПЫЛОВА Н.Б., ПЕРЕТОЛЧИНА Т.Ф.
Варианты ремоделирования сердца и типы
диастолического наполнения левого желудочка
у пациентов с дисплазией соединительной ткани
в виде аномалий почек и аномалий почек,
осложненных хроническим пиелонефритом

БОВКУН И.В., РУМЯНЦЕВ А.Ш.
Оценка тактики проведения сеанса гемодиализа
у больных с разной величиной артериального давления

Экспериментальные исследования

ВИЧКУТКИНА Е.А., БРЮХАНОВ В.М., ЗВЕРЕВ Я.Ф.,
ЛАМПАТОВ В.В.
Фармакологическая активность почечного
фитосбора, созданного с помощью оригинального
методологического подхода

LEADING ARTICLE

7 DOBRONRAVOV V.A., SMIRNOV A.V., BEZRUKIKH A.M.,
BYSTROVA N.N., DROZDOVA Yu.V., ORLOVA S.A.
Anemia and pre-dialysis stages of chronic kidney
disease: clinical significance, incidence
and risk factors

REVIEWS AND LECTURES

14 BARINOV E.F., SULAEVA O.N., LAM M.M.
Metabolites of arachidonic acid – determinants of
parenchyma-stroma relations in the kidneys in health and
disease

**ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations**

23 VOLKOV M.M., SMIRNOV A.V., VASILIEV A.N.,
TIMOKHOVSKAYA G.Yu., CHELNOKOV B.N.,
KHADIKOVA N.G., MELNIK S.I., ABRAMOVSKY S.V.
Factors associated with pruritus in hemodialysis patients

31 SMIRNOV A.V., DOBRONRAVOV V.A., ZHLOBA A.A.,
GOLUBEV R.V.
A new method of correction of hyperhomocysteinemia in
chronic hemodialysis patients

38 MAKAROVA Yu.A., SHISHKIN A.N., ERMAN M.V.,
KOZLOV V.V.
Retrospective estimation of chronic glomerulonephritis
starting in childhood

43 MUKHIN I.V.
The influence of long-term differentiated hypolipidemic
therapy on lipid and pleiotropic effects and frequency of
attainment of terminal points for normotensive chronic
glomerulonephritis patients

48 PETROSYAN E.K., TSYGIN A.N., SHESTAKOVA A.E.,
NOSIKOV V.V.
Genetic markers of nephrotic syndrome in children

55 KOPYLOVA N.B., PERETOLCHINA T.F.
Variants of remodeling the heart and types of diastolic
filling of the left ventricle in patients with dysplasia
of the connective tissue as kidney anomalies
and kidney anomalies complicated by chronic
pyelonephritis

62 BOVKUN I.V., RUMYANTSEV A.Sh.
Assessment of the method of the hemodialysis procedure
in patients with different values of arterial pressure

Experimental investigations

68 VICHKUTKINA E.A., BRYUKHANOV V.M., ZVEREV Ya.F.,
LAMPATOV V.V.
Pharmacological activity of renal herbal product made by
an original methodological approach

КОРНЕВА Е.А., НОВИКОВА Н.С., АБРАМОВА Т.В.,
ПЕРЕКРЕСТ С.В., РОДЖЕРС В.
Влияние КВЧ-облучения кожи на интенсивность
активации клеток гипоталамических структур,
индуцированную введением циклофосамида

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ
Актуальные проблемы урологии

КАЛИНИНА С.Н., САЙДУЛЛОЕВ Л., ТИКТИНСКИЙ О.Л.,
АЛЕКСАНДРОВ В.П.
Диагностика и лечение копулятивной дисфункции
у больных с ранее перенесенным
хроническим простатитом

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., АМДИЙ Р.Э.
Сократимость мочевого пузыря и показатели функции
почек у больных доброкачественной гиперплазией
предстательной железы

ТАГИРОВ Н.С., КОМАРОВА Л.А.
Влияние комплексного лечения с применением
электрофореза магния и тиосульфата
на электролитный обмен и процессы
камнеобразования у больных мочекаменной болезнью

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., КОРНЕЕВ И.А., АГЕЕВ М.Н.,
НОВИКОВА И.А., АЛЬ-ШУКРИ А.С.
Распределение аргентофильных ядрышковых
протеинов в клетках осадка мочи и прогноз
у больных поверхностным раком мочевого пузыря

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., ХАМДИ А.М., ТКАЧУК В.Н.
Эффективность дистанционной ударноволновой
литотрипсии у больных с камнями чашечек почек

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПО НЕФРОЛОГИИ

КУЧЕР А.Г., КАЮКОВ И.Г.
Особенности нутритивной поддержки больных
с хронической болезнью почек

ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

ШУЛУТКО Б.И., МАКАРЕНКО С.В.
Хронический пиелонефрит – он есть или его нет?

АРХИПОВ В.В.
Концепция хронической болезни почек
в педиатрии – следом за взрослыми, или посмотрим,
что нам предлагается

ИВАНОВ Д.Д.
Хроническая болезнь почек и хроническая почечная
недостаточность у детей

74 KORNEVA E.A., NOVIKOVA N.S., ABRAMOVA T.V.,
PEREKREST S.V., ROGERS W.
Effects of EHF irradiation of the skin on intensity of
activation of the hypothalamic structure cells induced
by administration of cyclophosphamide

JOURNAL IN THE JOURNAL
Actual problems of urology

80 KALININA S.N., SAJDULLOEVL., TIKTINSKY O.L.,
ALEKSANDROV V.P.
Diagnosis and treatment of copulative dysfunction in
patients with previously treated chronic prostatitis

86 AL-SHUKRI S.Kh., AMDY R.E.
Bladder contractility and indices of renal functions in
patients with benign hyperplasia of the prostate

90 TAGIROV N.S., KOMAROVA L.A.
The influence of complex treatment with the application
of magnesium and thiosulfate on the electrolyte
metabolism and lithogenesis processes in urolithiasis
patients

94 AL-SHUKRI S.Kh., KORNEEV I.A., AGEV M.N.,
NOVIKOVA I.A., AL-SHUKRI A.S.
The distribution of argentophilic nucleolar proteins in
urinary sediment and prognosis of patients
with superficial cancer of the urinary bladder

98 AL-SHUKRI S.Kh., KHAMDY A.M., TKACHUK V.N.
Effectiveness of extracorporeal shock wave lithotripsy in
patients with renal calyx calculi

PROGRAMME OF CONTINUOUS
POSTGRADUATE EDUCATION ON
NEPHROLOGY

102 KUCHERA A.G., KAYUKOV I.G.
Peculiar qualities of nutritional maintenance of patients
with chronic kidney disease

DISCUSSION AND INFORMATION

113 SHULUTKO B.I., MAKARENKO S.V.
Chronic pyelonephritis – whether it exists or not?

120 ARKHIPOV V.V.
Conception of chronic kidney disease in pediatrics –
following the adults or what else is proposed?

123 IVANOV D.D.
Chronic kidney disease and chronic renal failure in
children

© В.А.Добронравов, А.В.Смирнов, А.М.Безруких, Н.Н.Быстрова, Ю.В.Дроздова, С.А.Орлова, 2006
УДК 616.155.194+616.61-036.12-085.38-036.3]-036.22

*В.А. Добронравов, А.В. Смирнов, А.М. Безруких, Н.Н. Быстрова,
Ю.В. Дроздова, С.А. Орлова*

АНЕМИЯ И ПРЕДИАЛИЗНЫЕ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА

*V.A. Dobronravov, A.V. Smirnov, A.M. Bezrukikh, N.N. Bystrova,
Yu.V. Drozdova, S.A. Orlova*

ANEMIA AND PRE-DIALYSIS STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE: CLINICAL SIGNIFICANCE, INCIDENCE AND RISK FACTORS

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

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, анемия, распространенность, факторы риска.

Key words: chronic kidney disease, anemia, incidence, risk factors.

Распространенность хронической болезни почек

Распространенность и заболеваемость терминальными стадиями хронической болезни почек (ХБП) неуклонно увеличивается в разных регионах мира [1,2]. Так, в конце XX века более 340 000 человек только в США были включены в программы диализа или трансплантации почки. Расчеты показывают, что число таких пациентов может удвоиться и достигнуть 560 000 к 2010 году. Очевидно, что источником для роста числа больных на заместительной почечной терапии (ЗПТ) является огромный и ранее недооцениваемый пул больных с более ранними и преддиализными стадиями ХБП. Проведенные в конце 90-х годов в США крупные эпидемиологические исследования показали, что распространенность случаев 4–5-й стадии ХБП составляет всего 0,4% популяции (из них 400 000 находятся в непосредственной близости от диализа, а 300 000 уже получают ЗПТ). В то же время около 4 миллионов жителей США имеют стойкое повышение креатинина более 1,5 мг/дл, а 8 миллионов – снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Распространенность ХБП с признаками начальной почечной дисфункции в популяции значительно выше, чем было принято считать ранее, и превышает 11% (у 7,6% населения выявляют снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [3–5].

Сахарный диабет (СД) и сосудистые заболевания лидируют в качестве этиологических причин случаев почечной недостаточности на ЗПТ [2]. При этом в целом ряде исследований продемонстрировано, что в группах риска доля лиц с преддиализными стадиями ХБП может достигать 10-50% [6,7] и дополнительно увеличиваться в старших возрастных группах. Так, распространенность ХБП 3–5-й стадий (СКФ<60 мл/мин) составляет 11% лиц в возрасте 65 лет и более без артериальной гипертензии (АГ) и диабета [8]. Низкая настороженность в отношении диагностики ранних стадий ХБП определяет большую долю не выявленных случаев болезни [5]. Проведение скрининговых программ, базирующихся на определении экскреции альбумина и СКФ, позволяет выявлять ХБП в 11-25% случаев, даже среди лиц молодого и среднего возраста [7,9].

Хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые риски и анемия

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности у больных с терминальными стадиями ХБП и касаются пациентов как на диализе, так и после трансплантации почки. В целом риск смерти у больных молодого и среднего возраста, получающих ЗПТ, в десятки (!) раз выше в сравнении с аналогичными возрастными группами вне почечной популяции [10]. Наиболее высокая смертность

регистрируется у больных СД, в особенности инсулиннезависимым его типом [10-12]. В настоящее время стало очевидным, что значительное увеличение сердечно-сосудистых рисков касается не только больных на ЗПТ, но и находящихся на додиализных стадиях течения ХБП [13,14]. В исследовании HOPE было отчетливо продемонстрировано, что среди лиц в возрасте 55 лет и более с факторами риска ССЗ, а также начальным и умеренным снижением СКФ (40-80 мл/мин) сердечно-сосудистая смертность или катастрофы (инфаркт миокарда, инсульт) в течение 4-летнего периода были в 2 раза чаще, чем у лиц без ХБП, а увеличение относительного риска было пропорционально повышению креатинина сыворотки крови [15]. Другие исследования последних лет убедительно продемонстрировали, что начальное снижение СКФ и микроальбуминурия отчетливо связаны с увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности, а прогрессирование этих изменений приводит к пропорциональному росту сердечно-сосудистых рисков [14,16-18]. С учетом новых данных о высокой распространенности ХБП в популяции, наличие изменений экскреции альбумина с мочой, как показателя системной сосудистой дисфункции, и (или) снижения СКФ должны рассматриваться как мощный неблагоприятный фактор, способный влиять на заболеваемость и выживаемость населения.

Доля больных с ССЗ, определенными как ИБС, сердечная недостаточность (СН), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), составляет до 8-40% от всей популяции больных с ХБП. По крайней мере треть этих пациентов имеет признаки ИБС к моменту обращения к нефрологу. АГ встречается у подавляющего большинства больных с ХБП, ее тяжесть нарастает по мере снижения СКФ, что наряду с прогрессирующей анемией является определяющим в развитии ГЛЖ.

В становлении и прогрессировании ССЗ у больных с ХБП играет существенную роль целый ряд «нетрадиционных» факторов риска – гипергомоцистеинемия, воспалительный и оксидативный стресс, ремоделирование артериального русла, вторичный гиперпаратиреоз и нарушения кальций-фосфатного метаболизма, гиперурикемия, дисфункция эндотелия, гиперинсулинемия. Среди этих факторов анемия занимает важное место [17].

При ХБП анемия развивается в несколько раз чаще, чем в популяции непочечных больных [19]. Являясь закономерным осложнением ХБП, анемия приводит к дополнительному и весьма значительному увеличению сердечно-сосудистых рисков [11, 20-27], включая развитие ИБС [28], общую и сердечно-сосудистую смертность [21,29,30]. Важную

роль придают анемии в развитии систолической дисфункции левого желудочка, СН, ГЛЖ и необходимости госпитального лечения, которая была продемонстрирована в целом ряде исследований [19, 30-36]. Наши данные, полученные в результате многолетнего проспективного наблюдения 255 больных на гемодиализе, также позволили установить, что средняя концентрация гемоглобина (Hb) является одним из достоверных и независимых предикторов выживаемости этой категории больных.

Влияние анемии на сердечно-сосудистую систему может быть опосредовано через тканевую гипоксию, симпатическую активацию, снижение почечного кровотока и активацию РАС, увеличение ОЦК и венозного возврата на фоне повышенной ретенции натрия. Данные механизмы могут лежать в основе не только развития кардиальной дисфункции, но прогрессирования патологии почек.

Анемия и прогрессирование хронической болезни почек

В целом ряде клинических исследований установлено, что малокровие может быть связано с прогрессированием ХБП, а его коррекция положительно влияет на функциональное состояние сердца и почек [37-42]. В исследовании RENAAL установлено, что исходный уровень Hb является независимым предиктором удвоения креатинина крови у больных инсулиннезависимым СД и нефропатией [43]. Наличие анемии также было связано с риском необходимости ЗПТ при обоих типах СД в исследовании ETDRS [44]. В ранних и более поздних проспективных (в том числе рандомизированных и контролируемых) исследованиях отчетливо показано, что лечение анемии по крайней мере не ухудшает, и более того, способствует замедлению прогрессирования почечной дисфункции [39, 45-55]. Малоизученные механизмы потенциального влияния анемии на прогрессирование ХБП, вероятно, могут быть опосредованы персистенцией гипоксии ткани почек за счет снижения парциального напряжения кислорода и снижения кровотока в условиях сопутствующей сердечной недостаточности. Поскольку почки, в особенности их мозговое вещество, весьма чувствительны к снижению концентрации кислорода и изменениям локальной гемоциркуляции, то персистирующая гипоксемия на фоне анемии может приводить к прогрессированию тубулоинтерстициальных изменений, снижению СКФ и снижению продукции эритропоэтина (ЭПО), формируя порочный круг развития анемии. Есть ряд экспериментальных данных об индукции экспрессии мРНК для коллагена в фибробластах почечной ткани и развитии интерстициального фиброза, возможно

опосредуемого увеличением продукции индуцируемого гипоксией фактора (HIF1 α). Последний является важным регулятором гена ЭПО [56–59]. Кроме того, анемия может приводить к усугублению внутрисосудистой гипертензии и протеинурии через симпатическую стимуляцию [60,61].

Вместе с тем, помимо снижения выраженности гипоксии тубулоинтерстициальных пространств, коррекция анемии может иметь целый ряд иных потенциальных механизмов положительного действия на поврежденную ткань почек. Среди них снижение напряженности оксидативного стресса с уменьшением аккумуляции внеклеточного матрикса и повреждения канальцевого эпителия за счет восстановления антиоксидантного пула в эритроцитах. Кроме того, установлен и целый ряд плеiotропных эффектов заместительной терапии рекомбинантными эритропоэтинами, включающий торможение апоптоза тубулярных эпителиальных клеток и эндотелиоцитов, а также стимуляция неоангиогенеза и защита сосудистой сети интерстиция.

Распространенность анемии на преддиализных стадиях хронической болезни почек

Основной механизм развития почечной анемии – неадекватная продукция ЭПО вследствие прогрессирующего нефросклероза [62–65]. Поэтому следует предполагать, что снижение Hb может зависеть от тяжести течения почечной патологии, на фоне действия ряда других факторов, среди которых укорочение жизни эритроцитов, хроническое воспаление, дефицит железа и прочие [66]. Традиционно считалось, что развитие нормоцитарной нормохромной анемии сопровождает уже достаточно выраженную почечную недостаточность с СКФ менее 30 мл/мин [67] и достигает максимальной выраженности к преддиализному периоду

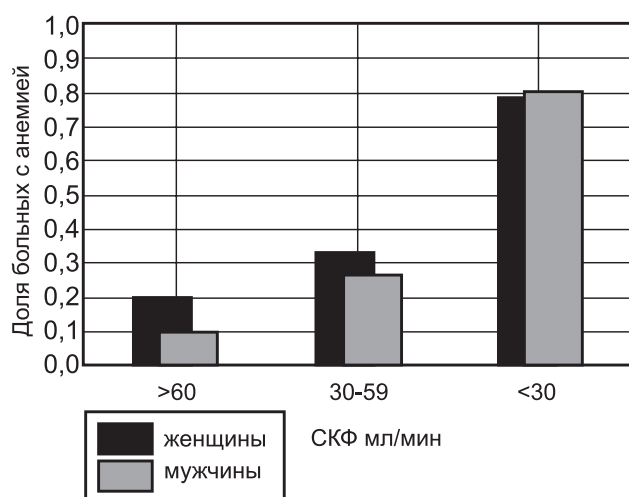


Рис. 1. Распространенность анемии при ХБП в зависимости от пола и уровня СКФ (n=1659).

[26,27]. Однако, как показал ряд исследований, это далеко не соответствует истине [68,69]. В том числе и наши собственные данные, полученные при исследовании достаточно репрезентативной группы больных (n=1659) с морфологически доказанной гломерулярной патологией и диабетической нефропатией, не получавших ЗПТ, которые также позволяют утверждать, что развитие анемии (Hb<120 г/л) на ранних стадиях ХБП не является редкостью. Распространенность анемии в общей группе составила 33,4%, среди больных с ХБП 1–2-й стадий – 13,9% (СКФ 60–89 и ≥ 90 мл/мин), с ХБП 3-й стадии (СКФ 30–59 мл/мин) – 29,8%, при ХБП 4–5-й стадий (СКФ 15–29 и <15 мл/мин) – 79,4%.

Для общей популяции хорошо известно влияние возраста и половой принадлежности на развитие анемии. В обследованной нами когорте пациентов с ХБП у каждого десятого мужчины и каждой пятой женщины с СКФ>60 мл/мин регистрировали анемию (рис. 1). Концентрация Hb крови была достоверно ниже у лиц женского пола на 1–3-й стадиях ХБП, однако при прогрессировании дисфункции почек (ХБП 4–5-й стадий) содержание Hb у лиц разного пола становилось практически одинаковым (рис. 2).

Поскольку средний возраст лиц женского пола в данной группе составил 36 лет (95% – доверительный интервал (ДИ), 36–39), то такая диспропорция, очевидно, могла быть обусловлена частым развитием дефицита железа в пременопаузальном периоде [70]. При снижении СКФ половые различия в распространенности малокровия исчезали (рис. 1). В целом распространенность анемии при почечной патологии, по нашим данным, оказалась существенно выше, чем в общей популяции даже на относительно ранних стадиях ХБП [71].

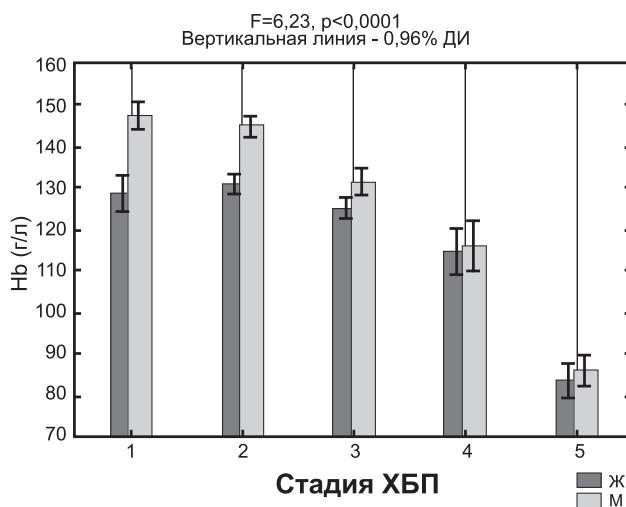


Рис. 2. Содержание Hb крови в зависимости от пола и стадии ХБП (темные столбцы – женщины, светлые столбцы – мужчины).

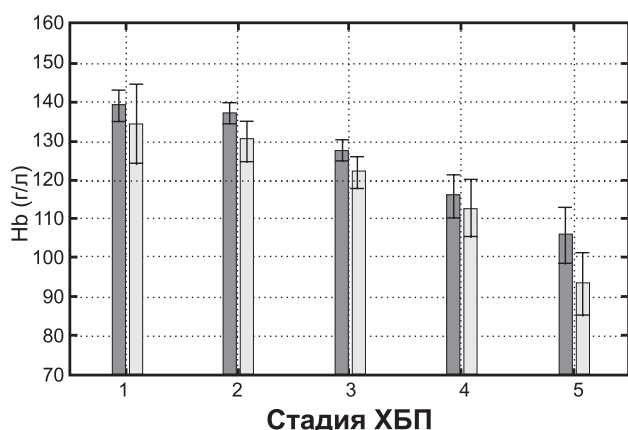


Рис. 2. Концентрация Hb крови у больных ХГН и СД в зависимости от стадии ХБП. Темные столбики – ХГН, светлые – СД ($F=0.5$, $p=0.73$; вертикальные линии соответствуют 95%-ДИ).

Факторы риска анемии на преддиализных стадиях хронической болезни почек

До настоящего времени остается открытым вопрос о том, зависят ли выраженность и темпы прогрессирования анемии от этиологии почечного процесса. Исключение составляет лишь СД как причина ХБП, в отношении развития анемии при котором последние годы представлен ряд исследований. СД ассоциируется с большей частотой анемии при СКФ 30–59 мл/мин в сравнении с недиабетическими заболеваниями почек. Для других стадий ХБП существенных различий в распространенности анемии не было обнаружено [72], хотя полученные нами данные указывают на существенно большую распространенность и выраженность анемии при СКФ < 15 мл/мин у больных диабетом (рис. 2,3). Похожие данные были получены и в другом крупном исследовании [73] – среди доминировавших в исследовании больных СД с СКФ < 60 мл/мин риск анемии был в 1,7 раза больше по сравнению с группой ХГН. Предполагают, что у пациентов с СД нарушение адекватной

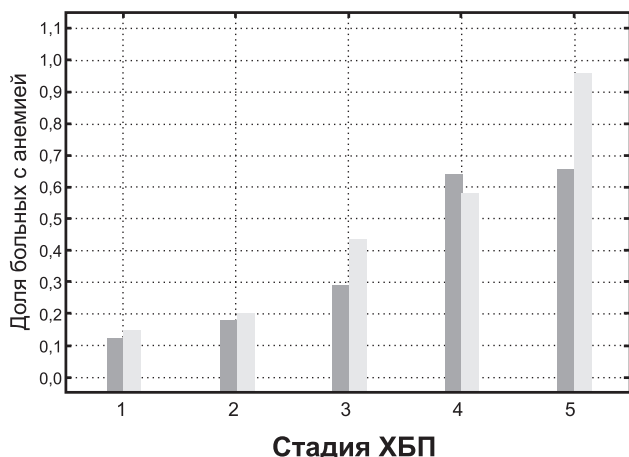


Рис. 3. Доля больных с анемией в группах ХГН и СД в зависимости от стадии ХБП (темные столбики – ХГН, светлые – СД) $F=2.17$, $p=0.07$.

продукции ЭПО может развиваться на относительно ранних стадиях почечного процесса [74]. Вместе с тем собственные данные авторов, убедительно демонстрируя роль диабетического поражения почек в развитии анемии, отчетливо указывают и на значимость морфологической формы гломерулонефрита в развитии анемии. Наибольшую выраженность малокровия мы отмечаем у больных СД (особенно при типе 1) и мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите. Более высокие значения Hb и более низкую частоту малокровия отмечаем при болезни минимальных изменений, мезангиально-пролиферативном гломерулонефрите, IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии. Промежуточное положение занимают фокально-сегментарный гломерулосклероз и амилоидные поражения почек. По-видимому, такие различия могут быть объяснены разной распространенностью тяжелых склеротических изменений почек при различных морфологических формах гломерулярного повреждения.

Хорошо известно, что распространенность анемии отчетливо коррелирует с тяжестью дисфункции почек [68,69]. Вместе с тем в нефрологической литературе до настоящего времени почти не обсуждался вопрос связи анемии и основных клинических проявлений прогрессирующей почечной

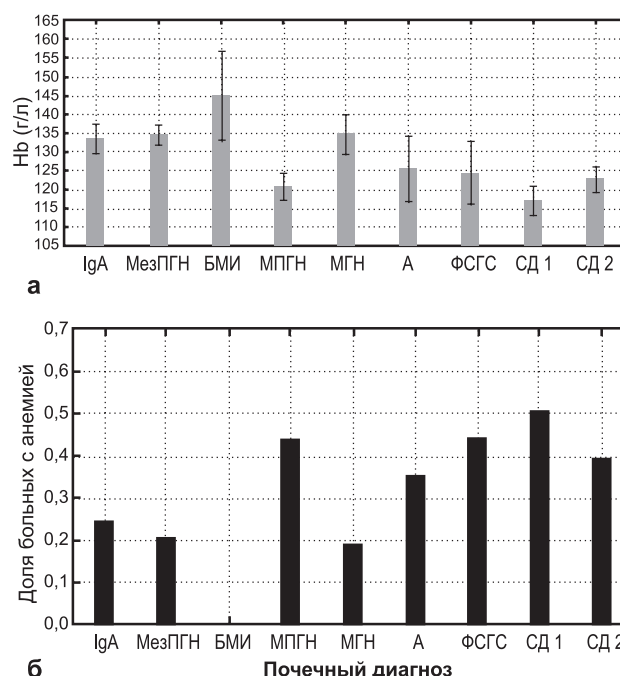


Рис. 4. Средние значения гемоглобина ($\pm$ 95% доверительный интервал) (а) и распространенность анемии ($Hb < 120$ г/л) (б) при различной этиологии ХБП. Сокращения: IgA – IgA-нефропатия; МезПГН – не-IgA мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит; БМИ – болезнь минимальных изменений; МПГН – мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит; МГН – мембранозный гломерулонефрит; А – амилоидоз; ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз; СД 1 – диабетическая нефропатия при СД тип 1; СД 2 – диабетическая нефропатия при СД тип 2.

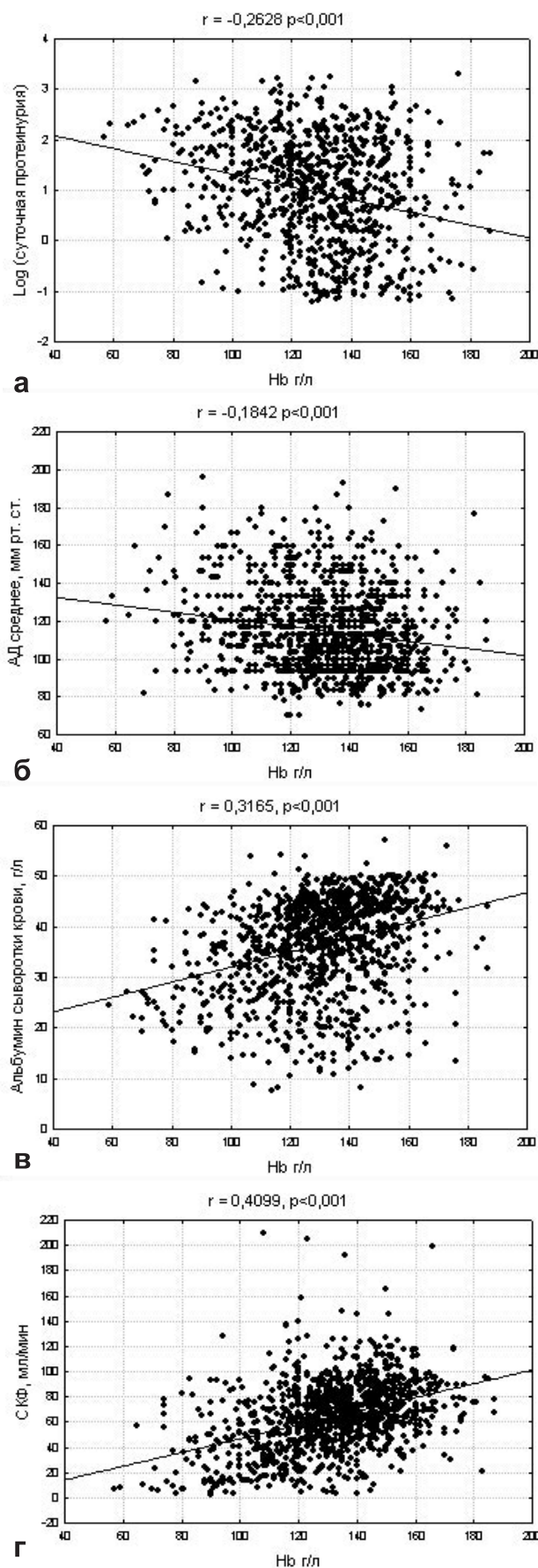


Рис. 5. Корреляционный анализ Пирсона зависимости уровня гемоглобина от суточной протеинурии (а), среднего артериального давления (б), альбумина сыворотки крови (в), СКФ (г).

Независимые предикторы уровня Hb крови в группе больных ХБП с различными вариантами хронического гломерулонефрита и сахарным диабетом (n=1352) (множественная линейная регрессия ($R^2=0,33$, $p<0,0001$); знак перед коэффициентом регрессии указывает на направление действия признака)

Предиктор	β	SE (β)	B	SE (B)	t	p
СКФ	0,358	0,036	0,3	0,0	10,0	<0,000001
Альбумин крови	0,300	0,039	0,7	0,1	7,7	<0,000001
Сахарный диабет	-0,358	0,054	-16,9	2,5	-6,7	<0,000001
Мужской пол	-0,155	0,034	-6,9	1,5	4,6	<0,000006
МПГН	-0,154	0,042	-9,8	2,6	-3,7	<0,000227

патологии на выраженность анемии. Наши исследования описанной выше группы больных показали, что концентрация Hb, помимо СКФ, тесно связана со всеми основными показателями тяжести заболевания почек – уровнем протеинурии, артериального давления, альбумина сыворотки крови (рис. 4, а-г).

Какие же из обсуждаемых потенциальных клинических предикторов развития анемии, наряду с возрастом, полом больных, СКФ и нозологической принадлежностью ХБП, обладают наиболее сильным и независимым влиянием на уровень гемоглобина на преддиализных стадиях ХБП? К таким предикторам, по данным регрессионного анализа относятся: СКФ, женский пол, поражение почек на фоне СД и мембранозно-пролиферативные варианты ХГН, а также концентрация альбумина сыворотки крови (таблица). При этом относительный риск развития анемии ($Hb < 120$ г/л) увеличивается у лиц женского пола в 1,6 раза (95% ДИ 1,4–1,8), у больных СД – в 2,1 раза (95% ДИ 1,4–3,3) и у больных мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом – в 2 раза (95% ДИ 1,3–3,3). Снижение относительного риска при увеличении СКФ на 1 мл/мин составило 2,6% (95% ДИ 2,0–3,3%) и содержания альбумина сыворотки крови на 1 г/л – 7,1% (95% ДИ 5,1–9,0%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у значительного числа больных с почечной патологией развивается анемия, которая может возникать уже на ранних стадиях ХБП и которая имеет двоякую клиническую значимость. С одной стороны, развитие и выраженность анемии существенно зависит от этиологии ХБП и выраженности клинической симптоматики. Такая тесная связь анемии с показателями тяжести течения ХБП позволяет рассматривать снижение концентрации гемоглобина крови с клинической точки зрения как дополнительный и

весьма существенный неблагоприятный прогностический фактор. В то же время развитие и персистирование малокровия у больных ХБП является не только невинным свидетелем выраженности дисфункции почек, но также может иметь и важное патофизиологическое значение. Речь идет об отчетливой связи анемии с развитием сердечно-сосудистой патологии, а также о ряде механизмов, способных приводить к нарастанию тубулоинтерстициальных изменений и таким образом – к ускорению темпов прогрессирования ХБП.

Приведенные данные определенно указывают на необходимость профилактики, ранней диагностики, уточнения механизмов и адекватного лечения анемии у больных с ХБП, не дожидаясь наступления выраженной дисфункции почек. Подобный подход, как часть стратегии нефропротекции, может привести к снижению темпов прогрессирования почечной недостаточности, сердечно-сосудистых рисков и смертности у больных как на преддиализных стадиях ХБП, так и в процессе ЗПТ [62,75].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Locatelli F, Valderrabano F, Hoenich N et al. Progress in dialysis technology: membrane selection and patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1133-1139
- United States Renal Data System, 2002 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(4) [suppl. 2]: s41-56
- Nissenson AR, Pereira BJ, Collins AJ, Steinberg EP. Prevalence and characteristics of individuals with chronic kidney disease in a large health maintenance organization. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(6):1177-1183
- Obrador GT, Pereira BJ, Kausz AT. Chronic kidney disease in the United States: an underrecognized problem. *Semin Nephrol* 2002; 22(6): 441-448
- Nickolas TL et al. Awareness of kidney disease in the US population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2000. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(2):185-197
- McGill JB. Kidney Early Evaluation Program (KEEP). Findings from a community screening program. *Diabetes Educ* 2004; 30(2):196-198
- Verhave JC et al. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int* 2004; 66(s92): S18-21
- Coresh J, Astor BC, Greene T et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(1):1-12
- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Эпидемиология и факторы риска хронической болезни почек: региональный уровень общей проблемы. *Тер архив* 2005; в печати
- 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
- Stevens LA, Levin A. Anaemia, cardiovascular disease and kidney disease: Integrating new knowledge in 2002. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12(2):133-138
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63(1):225-232
- Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial* 2003;16(2):101-105
- Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003; 63(3):1121-1129
- Mann JF, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134(8):629-636
- Hillege HL, Fidler V, Diercks GF et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106(14):1777-1782
- Kidney disease as a risk factor for 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. *Circulation* 2003; 108(17):2154-2169
- Go A, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *NEJM* 2004; 351(13):1285-1295
- Herzog CA, Puumala M, Collins AJ. NHANES III: The distribution of hemoglobin levels related to chronic kidney disease (CKD), diabetes (DM), and congestive heart failure (CHF). *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 428A
- Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(3):610-619
- McClellan WM, Flanders WD, Langston RD et al. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: A population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(7):1928-1936
- Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD et al. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(7):1277-1285
- Astor BC, Muntner P, Levin A et al. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002; 162(12): 1401-1408
- Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(2): 504-510
- Obrador GT, Roberts T, St. Peter WL et al. Trends in anemia at initiation of dialysis in the United States. *Kidney Int* 2001; 60(5):1875-1884
- Obrador GT, Ruthazer R, Arora P et al. Prevalence of and factors associated with suboptimal care before initiation of dialysis in the United States. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(8):1793-1800
- Jungers PY, Robino C, Choukroun G et al. Incidence of anaemia, and use of epoetin therapy in pre-dialysis patients: A prospective study in 403 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(9):1621-1627
- Jurkovitz CT, Abramson JL, Vaccarino VL et al. Is the association between renal function and risk of developing coronary heart disease modified by hemoglobin status? Results from the Prospective Community-Based Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 434A
- Collins AJ, Li S, St. Peter WL et al. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(11):2465-2473
- Keith D, Nichols G, Gullion C et al. Mortality of chronic kidney disease (CKD) in a large HMO population. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 620A
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(1):53-61
- Harnett JD, Foley RN, Kent GM et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995;47(3):884-890

33. Silverberg D, Blum M, Peer G, Iaina A. Anemia during the predialysis period: A key to cardiac damage in renal failure. *Nephron* 1998; 80(1):1-5
34. London GM, Pannier B, Guerin AP et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: Follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(12):2759-2767
35. Levin A, Thompson C, Ethier J et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999;34: 125-134
36. Gilbertson DT, Li SL, Murray A et al. The competing risks of death vs. ESRD in Medicare beneficiaries 65+with chronic kidney disease, CHF, and anemia. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 439A
37. Portoles J, Torralbo A, Martin P et al. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 541-548
38. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 250-256
39. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004; 66(2):753-760
40. Deicher R, Horl WH. Anaemia as a risk factor for the progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12(2):139-143
41. Ueda H, Ishimura E, Shoji T et al. Factors affecting progression of renal failure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(5):1530-1534
42. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Haematocrit and the risk of developing end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18: 899-905
43. Keane WF, Brenner BM, De Zeeuw D et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. The RENAAL Study. *Kidney Int* 2003; 63(4): 1499-1507
44. Cusick M et al. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No. 26. *Kidney Int* 2004; 66(3):1173-1179
45. Jungers PY, Choukroun G, Oualim Z et al. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(2): 307-312
46. Becker BN, Becker YT, Levenson GE, Heisey DM: Erythropoietin therapy may retard progression in chronic renal transplant dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(9): 1667-1673
47. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H et al. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1997; 77(2):176-185
48. The US Recombinant Human Erythropoietin Predialysis Study Group: Double-blind, placebo-controlled study of the therapeutic use of recombinant human erythropoietin for anemia associated with chronic renal failure in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1991;18(1):50-59
49. Krmar RT, Gretz N, Klare B et al. Renal function in predialysis children with chronic renal failure treated with erythropoietin. *Pediatr Nephrol* 1997;11(1):69-73
50. Clyne N, Jogekstrand T. Effect of erythropoietin treatment on physical exercise capacity and on renal function in predialytic uremic patients. *Nephron* 1992; 60(4):390-396
51. Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR et al. Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1989;321(3):158-163
52. Smith RD, Schulman G et al. Effects of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994;24(5):777-784
53. Lim VS, DeGowin RL, Zavala D et al. Recombinant human erythropoietin treatment in pre-dialysis patients. A double-blind placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1989; 110(2): 108-114
55. Abraham PA, Opsahl JA, Rachael KM et al. Renal function during erythropoietin therapy for anemia in predialysis chronic renal failure patients. *Am J Nephrol* 1990;10(2):128-136
56. Fine LG, Bandyopadhyay D, Norman JT. Is there a common mechanism for the progression of different types of renal diseases other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia. *Kidney Int* 2000;75: S22-S26
57. Norman JT, Clark IM, Garcia PL. Hypoxia promotes fibrogenesis in human renal fibroblasts. *Kidney Int* 2000; 58(6): 2351-2366
58. Mazzali M, Jefferson JA, Vaziri ND, Johnson RJ. Microvascular and tubulointerstitial injury with chronic hypoxia induced-hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 328A
59. Rosenberger C, Mandriota S, Jurgensen JS et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha and -2alpha in hypoxic and ischemic rat kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(7): 1721-1732
60. Denton KM, Shweta A, Anderson WP. Preglomerular and postglomerular resistance responses to different levels of sympathetic activation by hypoxia. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(1): 27-34
61. Strojek K, Grzeszczak W, Gorska J et al. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympathicoplegic agent: Novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? *J Am Soc Nephrol* 2001;12(3): 602-605
62. Besarab A, Levin A. Defining a renal anemia management period. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: S13-S23
63. Radtke HW, Claussner A, Erbes PM et al. Serum erythropoietin concentration in chronic renal failure: relationship to degree of anemia and excretory renal function. *Blood* 1979; 54: 877-884
64. Erslev AJ. Erythropoietin. *N Engl J Med* 1991; 324:1339-1344
65. Ross R, McCrea J, Besarab A. Erythropoietin response to blood loss in hemodialysis patients is blunted but preserved. *ASAIO J* 1994; 40: M880-M885
66. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 35:134-148
67. Mowry JA, Nissenson AR. Anemia. In: Massry SG, Glasscock RJ., eds. Textbook of nephrology. 3d ed. *Anemia*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995; 1368-1373
68. Strauss MJ, Post FK, Somen C, Wolfe RA. An estimate of the size of the US predialysis population with renal insufficiency and anemia. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:264-269
69. Kazmi W, Kausz A, Khan S et al. Anemia – an early complication of renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4): 803-812
70. Milman N, Byg KE, Ovesen L et al. Iron status in Danish women, 1984-1994: a cohort comparison of changes in iron stores and the prevalence of iron deficiency and iron overload. *Eur J Haematol* 2003; 71(1): 51-61
71. Skjelbakken T, Langbakk B, Dahl IM, Lochen ML. Haemoglobin and anaemia in a gender perspective: The Tromso Study. *Eur J Haematol* 2005; 74(5): 381-388
72. El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough et al. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int* 2005; 67(4):1483-1488
73. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(9):1501-1510
74. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT et al. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2001; 24(3): 495-499
75. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8 (3): 7-14

Поступила в редакцию 17.05.2006 г.

© Э.Ф.Баринов, О.Н.Сулаева, М.М.Лам, 2006
УДК 577.152.1:611.61

Э.Ф. Баринов, О.Н. Сулаева, М.М. Лам

МЕТАБОЛИТЫ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ – ДЕТЕРМИНАНТЫ ПАРЕНХИМАТОЗНО-СТРОМАЛЬНЫХ ОТНОШЕНИЙ В ПОЧКАХ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

E.F. Barinov, O.N. Sulaeva, M.M. Lam

METABOLITES OF ARACHIDONIC ACID – DETERMINANTS OF PARENCHYMA-STROMA RELATIONS IN THE KIDNEYS IN HEALTH AND DISEASE

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, г. Донецк, Украина

Ключевые слова: почка, метаболиты арахидоновой кислоты.

Key words: kidney, metabolites of arachidonic acid.

Производные арахидоновой кислоты широко известны в амплуа медиаторов воспаления. Кроме того, ряд из них (простаноиды) играет важную роль в определении локальных механизмов поддержания гомеостаза. Последнее утверждение особенно актуально в почке, являющейся главным местом синтеза продуктов циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты (АК) [1]. Простаноиды играют важную роль в детерминации структурно-функционального состояния структур почки как в базальных условиях и реализации адаптационных реакций в органе, так и в патогенезе развития нефропатий, индуцированных экстраренальными факторами (шок, токсемия, ишемия, синдром системного ответа на воспаление) [2, 3]. Кроме того, за последние годы появились новые факты относительно спектра продуктов метаболизма АК и роли ее минорных производных в определении индивидуальности сегментов нефронов, а также сведения об экспрессии липоксигеназных продуктов и рецепторов к ним в структурах органа [4, 5]. При этом накопленный фактический материал порой противоречив и неоднозначен, и на данный момент нет ясной системы представлений о пространственной организации и механизмах работы широкой сети эйкозаноид-продуцирующих структур в почке. В связи с этим целью данного обзора стало обобщение и анализ современной информации относительно локализации, механизмов регуляции продукции эйкозаноидов и их роли в реализации адаптационных, компенсаторно-приспособительных процессов в почке, а также в нарушении функционирования органа и развитии хронической нефропатии.

ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА ЭЙКОЗАНОИДОВ

Общим предшественником синтеза эйкозаноидов является АК, присутствующая в мембранах клетки в эстерифицированной форме [6]. Ее освобождение из фосфолипидов мембран является одним из ключевых скорость-лимитирующих процессов, определяющих многоступенчатый синтез разных эйкозаноидов, и осуществляется при стимуляции ключевых ферментов: фосфолипазы С и А₂ (ФЛС и ФЛА₂). Важным условием освобождения АК является рецептор-опосредованный транспорт в клетку кальция, вызывающий транслокацию ФЛА₂ в клеточную мембрану [7]. Существует несколько изоформ фермента ФЛА₂, варьирующих по молекулярной массе и своей зависимости или независимости от Ca²⁺. Активность ФЛА₂ повышается под действием ФЛА₂-активирующего фермента, стимулируемого рядом цитокинов, включая ФНОα, ИЛ-1 и пр. [1, 6]. Существует также секреторная форма ФЛА₂, изначально описанная в тучных клетках, которая также вовлекается в освобождение АК в других (окружающих) клетках. Аналогичной системой обладают мезангиальные клетки сосудистых клубочков [8], способные запускать каскад провоспалительных событий за счет массивного освобождения АК в межклеточную среду [9].

Мощными стимуляторами, активирующими каскад АК, являются окислительный стресс, провоспалительные цитокины, ангиотензин II (Анг II), эндотелин 1, фактор активации тромбоцитов (ФАТ), брадикинин и пр. [6]. Однако спектр метаболитов АК широк, и выборочная продукция того или ино-

го продукта зависит от преимущественной экспрессии ферментов разных ветвей арахидонового каскада. В отличие от других биологически активных молекул, эйкозаноиды не накапливаются, а синтезируются по мере необходимости. В связи с этим каскад АК представляет собой многокомпонентную гибкую и динамичную систему медиаторов, работа которой определяется спектром клеточной экспрессии ферментов метаболизма АК, внутриклеточных мессенджерных систем, ответственных за активность того или иного пути метаболизма арахидоната, а в ряде случаев – эффективностью межклеточных коопераций.

Ключевыми ферментами, принимающими эстафету в каскаде продукции метаболитов АК, являются циклооксигеназы (ЦОГ), ответственные за образование простаноидов, и липоксигеназы (ЛОГ), определяющие синтез лейкотриенов (ЛТ) [1]. Одним из ответвлений липоксигеназного пути является система синтеза липоксинов, чья роль в разрешении воспаления и патогенезе хронизации воспаления является предметом активных исследований и дискуссий [10]. Кроме того, как выяснилось, немаловажную роль в деятельности органа играют ферменты цитохром P450 монооксигеназы и гидролазы, аббревиатурно обозначаемые как CYP 450, ответственные за образование двух видов продуктов эпоксиэйкозатриенов (ЭЭТ) и гидроксиейкозатетраенов (ГЭТЕ) [11]. При этом в разных популяциях клеток существует определенный динамический баланс между разными представителями ферментных систем метаболизма АК. Он модулируется извне гормонами, нейромедиаторами и цитокинами и не является константой, сдвигаясь в ту или иную сторону под действием ряда внешних факторов.

Таким образом, сеть эйкозаноидов в почке включает 4 вида метаболитов:

- 1) простаноиды (простагландины и тромбоксаны);
- 2) производные цитохромов: ЭЭТ и ГЭТЕ;
- 3) лейкотриены;
- 4) липоксины.

РЕНАЛЬНЫЕ ПРОСТАНОИДЫ

Простаноиды (простагландины – ПГ и тромбоксаны – ТХ) принимают участие в регуляции почечной гемодинамики, тубулярного транспорта ионов, а также секреции ренина, регулируя тем самым тубулогломерулярную обратную связь [4, 6, 12]. Но кроме того, они могут быть активными участниками воспаления при действии повреждающих факторов (ишемия, денервация, действие провоспалительных факторов, токсическое повреждение) [13, 14].

В почке экспрессируются две формы циклооксигеназы (ЦОГ) – конститутивная – ЦОГ-1 и инду-

цибельная – ЦОГ-2 [15]. Распределение ЦОГ-1 является довольно сходным в почках животных разных видов и человека. Максимальная экспрессия ЦОГ-1 зарегистрирована в клетках собирательных трубок (СТ) и ниже – в кровеносных сосудах органа [15]. Кроме того, выраженная экспрессия ЦОГ-1 зарегистрирована в интерстициальных клетках (ИКл) мозгового вещества почки, а также обнаружена в сосудистом клубочке (мезангиальные клетки и подоциты) [8, 9]. При этом внутренняя медулла является местом максимальной экспрессии циклооксигеназы в почках животных всех видов [1].

В отличие от ЦОГ-1 экспрессия ЦОГ-2 характеризуется видовой специфичностью и активируется при индукции NFκB [16, 17]. В почечной коре крыс, кроликов и собак данный фермент экспрессируют клетки плотного пятна и прилежащих к нему сегментов толстого восходящего отдела петли Генле (ТВОПГ) [14]. В отличие от них, у человека и обезьян максимальная экспрессия данного фермента в корковом веществе органа зарегистрирована в подоцитах и эндотелии гломерулярных сосудов [17]. В мозговом веществе почки экспрессия ЦОГ-2 ассоциирована с ИКл и в меньшей степени – с СТ [15, 16, 17]. ЦОГ-2 экспрессируется в почке в нормальных условиях, что свидетельствует в пользу ее физиологического значения. Что и не удивительно, учитывая локализацию данного фермента в плотном пятне. Последнее является частью юкстагломерулярного аппарата, контролирующего осуществление тубулогломерулярной обратной связи. Это определяет роль ЦОГ-2 в осуществлении саморегуляции нефрона и адаптации почки к меняющимся условиям гомеостаза [12, 18]. Из представленной выше информации видно, что зона почечного тельца является уникальной ввиду наличия экспрессии обеих изоформ ЦОГ, что, очевидно, свидетельствует о тесной ассоциации деятельности данной структуры с метаболизмом АК.

Роль простаноидов в определении структурно-функционального состояния почечных телец. В составе почечных телец ЦОГ-1 экспрессируют мезангиальные клетки и подоциты; ЦОГ-2 – клетки плотного пятна и подоциты. Подоциты и клетки плотного пятна являются продуцентами исключительно простагландина E2 (ПГЕ2), тогда как синтез простаноидов в мезангиальных клетках варьирует в зависимости от условий и набора регуляторов [6, 8]. Изучение ПГ-продуцирующей активности мезангиальных клеток показало, что в нормальных условиях они образуют лишь небольшое количество ПГЕ2, обладающего вазодилати-

рующим эффектом. Но инкубация этих клеток с ИЛ-1 или форсколином ведет к выраженной активации продукции ПГЕ2. Этот эффект усиливается при ингибировании малого G-белка Rho [19]. Изучение деталей позволило выяснить, что при отсутствии провоспалительных стимулов этот белок активирует конститутивную форму ФЛА2 и ПГЕ2-синтазы и генерирует низкое количество ПГЕ2. В присутствии провоспалительных цитокинов он потенцирует экспрессию секреторной ФЛА2-IIA и последующее интенсивное образование ПГЕ2. Кроме того, показано, что в условиях ишемии и последующей реперфузии в мезангиальных клетках происходит нарушение редокс-системы, следствием чего является увеличение образования ПГФ2 α , обладающего вазоконстрикторным эффектом [20].

Мезангиальные клетки являются не только источником синтеза простаноидов, но и мишенью их действия. Так, на поверхности мезангиальных клеток обнаружена экспрессия рецепторов к простаглицлину (IP), образуемому эндотелиальными клетками гломерулярных капилляров [21], и ПГЕ2 (только EP1, 3, 4) [4]. Простаглицлин, повышая в клетках-мишенях уровень цАМФ, регулирующего протеинкиназную активность, может оказывать ингибирующее влияние на продукцию мезангиальными клетками метаболитов АК [21]. Кроме того, ПГЕ2 может активировать митотическую активность клеток и регулировать их секреторную активность. Но, повышая уровень цАМФ, ПГЕ2 по принципу отрицательной обратной связи снижает интенсивность освобождения АК [23].

Кроме того, состояние внутриклеточного метаболизма АК в сосудистом клубочке определяет чувствительность и эффективность реакции клетки на действие других регуляторов. Например, известно, что Анг II (прямо или опосредованно через продукцию TGF β) индуцирует синтетическую активность мезангиальных клеток через серин-треониновые киназы Akt и протеинкиназу PKB [13]. Механизм активации Akt/PKB частично обусловлен активацией G-белков. Этот эффект АнгII зависит от состояния метаболизма АК. Общей молекулой в регуляции является NAD(P)H оксидаза [24]. Не менее важным регулятором продукции простаглицлинов в сосудистом клубочке является окись азота (NO). Эффекты данного регулятора разнообразны и общепризнаны в развитии гломерулярной патологии. Так, в мезангиальных клетках и структурах сосудистой стенки NO активирует продукцию вазоконстрикторных простаноидов: тромбксана B2 и простаглицлина F2 α и угнетает образование вазодилататоров ПГЕ2 и

ПГI2 [25]. Результатом данного эффекта является усиление спазма артериол и агрегации тромбоцитов, что ухудшает гломерулярную гемодинамику и может быть причиной вторичной ишемизации структур почки. Но при этом описан также антипролиферативный эффект NO на мезангиальные клетки за счет повышения уровня цГМФ и угнетения MAPK [9]. Недавние исследования показали, что стойкое повышение уровня гломерулярного NO и ПГЕ2 предшествует развитию гломерулосклероза [26]. Это, вероятно, обусловлено сдвигом метаболизма АК в структурах гломерулы, а также гиперактивацией ренин-ангиотензиновой системы (РАС), потенцируемое ПГЕ2 [24].

Обсуждая ренокортикальные эйкозаноиды, нельзя также обойти вниманием эффекты фактора активации тромбоцитов (ФАТ). Экспрессия эндогенного ренального ФАТ максимально выражена в сосудистых клубочках, где она ассоциирована с мезангиальными клетками, а также зарегистрирована во внутреннем мозговом веществе, продуцентами ФАТ в котором являются ИКл [27]. Индукторами продукции ФАТ является повреждение клеток в результате ишемии и окислительного стресса, интоксикация, активация цитокиновой системы [28]. В результате этого в сосудистом клубочке формируется уникальная система межклеточных коопераций, включающая: «эндотелий-тромбоцит-лейкоцит-мезангиальная клетка», медиаторами отношений в которой являются эйкозаноиды, а конечным результатом действия – изменение проницаемости фильтрационного барьера. Действительно, инфузия ФАТ приводит к выраженной протеинурии. Этот эффект был обусловлен изменением работы каскада АК с преимущественным формированием тромбксанов (A2 и B2) [29]. Введение ингибиторов ФАТ-рецепторов или супрессия тромбксанового пути метаболизма АК оказывало обратный эффект, нормализуя проницаемость фильтрационного барьера. Кроме того, ФАТ, активируя эндотелий, лейкоциты и тромбоциты крови, является одним из индукторов внутригломерулярного воспаления [27].

Таким образом, структурно-функциональное состояние почечного тельца и деятельности фильтрационного барьера во многом определяется статусом метаболизма АК, продуцентами дериватов которых являются все структурные компоненты сосудистого клубочка.

Простаноиды как факторы интеграции аппарата реабсорбции в почке. Эффективность реабсорбционных процессов в почке определяется ассоциацией между канальцевым эпителием и стенкой перитубулярных капилляров, разделенных интерстицием. Теснота этой связи и параллелизм

перестройки деятельности в разных физиологических и патологических условиях во многом определяется ауто- и паракринными факторами, ведущими из которых являются производные циклооксигеназного пути.

Выяснение механизмов регуляции экспрессии ЦОГ канальцевыми и стромальными структурами показало, что существует специфика регуляции экспрессии ЦОГ в корковом и мозговом веществе. Так, в корковом веществе экспрессия ЦОГ-2 в зоне плотного пятна повышена при низкосолевой диете, при ингибировании РАС, а также в условиях почечной гипоперфузии и назначении фуросемида [16, 17]. Диета с высоким содержанием соли определяет, наоборот, ингибирование активности этого фермента. Но ни одно из этих состояний не вызывает изменения экспрессии ЦОГ-1 в почечной коре. Изменение активности ЦОГ-2 в этой зоне имеет двойное значение: перестройка гемодинамики в сосудистом клубочке, помимо изменения скорости фильтрации, влечет за собой изменение скорости кровотока в сети перитубулярных капилляров [30].

В мозговом веществе экспрессия ЦОГ-1 и ЦОГ-2 ингибируется в условиях низкосолевой диеты и стимулируется при высоком потреблении солей. Кроме того, активность ЦОГ-2 в почечной медулле возрастает в условиях водной депривации [12]. Противоречивы сведения об уровне активности ЦОГ-1 в условиях водной депривации. Так, одни авторы не обнаружили изменения экспрессии данного фермента, а другие зарегистрировали ее увеличение в данных условиях. Для интерстициальных клеток была отмечена роль изменения осмоляльности (тоничности) внеклеточной среды. Так, культивирование ИКл внутреннего мозгового вещества почки показало, что в условиях высокой осмоляльности среды экспрессия ЦОГ-2 в них повышается [31]. Аналогичные результаты были получены в культуре клеток собирательных трубок внутреннего мозгового вещества – IMCD-3 [2]. Исходя из этого, был сделан вывод о наличии прямых параллелей между тоничностью интерстиция почечной медуллы и активностью экспрессии циклооксигеназ в ее структурах. Однако в любом случае можно констатировать наличие разных механизмов (мессенджерных систем), ответственных за регуляцию активности ЦОГ в разных структурно-функциональных компартментах органа. Наиболее ярко это было продемонстрировано на эффектах петлевых диуретиков. Их назначение определяло повышение активности ЦОГ в корковом веществе почки (преимущественно ЦОГ-2 в 2 раза), но обратный эффект – в мозговом веществе [1]. При этом экспрессия ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в на-

ружном мозговом веществе не менялась, в во внутренней медулле значительно снижалась, возможно, в результате снижения тоничности (осмоляльности) интерстиция. Это снижение было обусловлено снижением количества молекул ЦОГ-1 и -2. Параллельно с этим отмечалось изменение продукции простагландинов, в первую очередь ПГЕ2 [25]. Длительное назначение петлевых диуретиков вело к 50-кратному повышению уровня этого простааноида в почечной коре с формированием кортико-медулярного градиента уровня данного метаболита АК, несмотря на то что основным местом продукции ПГЕ2 считается внутреннее мозговое вещество [1, 31]. Снижение продукции ПГЕ2 в мозговом веществе органа расценивается авторами как адаптационный механизм, предотвращающий (останавливающий) избыточное снижение осмотического градиента, вызванного длительным назначением петлевых диуретиков. Кроме того, генерация ПГЕ2 отражает защитную реакцию клеток против высокой концентрации электролитов. В этом контексте применение ингибиторов ЦОГ может снижать выживаемость интерстициальных клеток внутреннего мозгового вещества почки.

Выяснение механизмов регуляции экспрессии ЦОГ в мозговом веществе почки продемонстрировало следующее. В ИКл внутренней медуллы стимуляция экспрессии ЦОГ в условиях высокой осмоляльности опосредуется рядом внутриклеточных систем, включая ERK, JNK-2 и p38-киназ, что делает их мишенью различных регуляторов, опосредующих свои эффекты через указанные системы [31]. Ключевым из них является ангиотензин II (Анг II). Он является мощным стимулятором активности ЦОГ [24]. Рецепторы к этому регулятору обнаружены на всех структурах, экспрессирующих ЦОГ: в первую очередь это клетки плотного пятна и интерстициальные клетки внутренней медуллы [12]. Активация AT1-рецепторов ведет к непосредственной или отсроченной (через 4 часа), опосредованной факторами роста или цитокинами, стимуляции экспрессии ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [16]. Аналогичный стимулирующий эффект на экспрессию ЦОГ и продукцию простагландинов оказывает брадикинин через B2-рецепторы [4].

Однако ЦОГ катализируют синтез нестабильного промежуточного продукта – ПГН2, который превращается в разные простааноиды. При этом конечная судьба (конечный продукт) зависит от коэкспрессии ферментов синтеза простагландинов или тромбоксанов, включая ПГ E2, ПГ F2 α , ПГ D, ПГ I2, TxA2 [1]. В разрешении данной проблемы ключевую роль сыграло клонирование ферментов синтеза указанных продуктов с определением их

пространственно-специфической экспрессии в почке. Так, была изучена экспрессия ПГЕ2-синтазы, мембрано-ассоциированного фермента, ответственного за синтез ПГЕ2 в различных сегментах нефрона, выделенных методом микродиссекции из почки крыс и кроликов [2, 32]. Распределение экспрессии ПГЕ2-синтазы аналогично ЦОГ-2 (вдоль дистального сегмента нефрона с максимумом в области плотного пятна, вдоль кортикального и медуллярного отделов СТ и в ИКл внутреннего мозгового вещества). Кроме того, синтез ПГЕ2 осуществляется также в нисходящей части петли Генле. Продукция ПГЕ2 в почке значительно повышается параллельно активности ЦОГ, а также при назначении ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента (каптоприла). Простагландины (ПГЕ2) могут синтезироваться не только в сегментах нефрона, параллельно экспрессирующих ЦОГ и ПГЕ2-синтазу, но также в проксимальном канальце [32], где экспрессия ЦОГ не зарегистрирована, но продукция ПГЕ2 возможна. Еще одним источником продукции простаноидов являются кортикальные фибробласты, также обладающие экспрессией ЦОГ-1 и ПГЕ2-синтазы [2].

Немаловажное значение в определении тубулоинтерстициальных отношений играет также продукция эйкозаноидов со стороны сосудистого русла (эндотелий и форменные элементы крови) при индукции воспалительного процесса [3, 7]. В данном случае продуцируемые метаболиты АК, помимо сосудистых эффектов и расширения интерстиция, играют роль паракринных регуляторов, адаптирующих структурно-функциональное состояние канальцевого эпителия к изменениям в стромальном компоненте органа. Эффекты простагландинов опосредуются через 4 изоформы рецепторов, ассоциированных с G-белком (EP1, EP2, EP3 и EP4) и направлены на регуляцию: 1) канальцевого транспорта [4], 2) гемодинамики [21]; 3) секреции ренина, ауторегуляции нефрона [16, 17], 4) роста и пролиферации клеток стромы и паренхимы [15]; 5) определения судьбы клеток (некроз, апоптоз, выживание) [33].

Рецепторы к простагландинам широко экспрессируются в составе почечного тельца (на мезангиальных клетках, подоцитах, эндотелии), кроме того, они есть на гладких миоцитах сосудов и в эндотелии капилляров коркового и мозгового вещества почки, в эпителии проксимальных канальцев нефрона [2, 32]. Все 4 вида рецепторов обнаружены в клетках собирательных трубочек. Они экспрессируются также в интерстициальных клетках, однако их роль в деятельности клеток пока неясна. Предполагается, что для ИКл простаглан-

дины являются регуляторами жизнеспособности, оказывая цитопротекторное действие и предотвращая их апоптоз [31].

Помимо регуляции транспортных процессов, простаноиды также являются важными модуляторами статуса клеток канальцевого эпителия: пролиферации, роста, ремоделирования цитоскелета, апоптоза и пр. Так, растяжение канальцев при изменении объемной загрузки канальцев нефронов сопровождается активацией ФЛА2 и усилением освобождения арахидоновой кислоты с повышением образования ПГЕ2 [33]. Кроме того, при действии ряда регуляторных сигнальных факторов (активация α 2-адренорецепторов, усиление продукции EGF) также включает цепочку событий, одним из которых является активация продукции ФЛА2 и продукция ПГЕ2 [35]. Не менее важным является участие простаноидной системы тубулярных структур почки в адаптации к условиям окислительного стресса. Так, окислительное повреждение клеток с формированием избытка супероксидных радикалов в ряде случаев сопровождается нарушением редокс-системы в клетках, что ведет к преимущественному образованию ПГ F2 α [20]. Последний, обладая вазоконстрикторным эффектом, в нормальных условиях в тубулярном эпителии метаболизируется до ПГЕ2 [1]. Но в состоянии нарушенного редокс-потенциала эта пропорция нарушается. В связи с чем нарушение отношения ПГЕ2/ПГ F2 α в настоящее время рассматривается как показатель окислительного стресса клеток [20].

ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИТОХРОМОВ В ПОЧКЕ

Долгое время данная группа метаболитов АК не попадала в сферу интересов нефрологов. Их считали минорными, или промежуточными, продуктами эйкозаноидов, не придавая им особого значения. Ключевое значение в развитии интереса к данной группе эйкозаноидов сыграл ряд экспериментальных работ, заставивших пересмотреть работу арахидонового каскада в почке. Все точки над «и» были расставлены после экспериментального исследования на трансгенных мышках в модели злокачественной гипертензии [36]. У этих животных была зарегистрирована повышенная экспрессия ренина и ангиотензиногена, результатом чего было развитие гипертензии, воспаления и почечной недостаточности. Как стало ясно, механизм развития данной патологии был связан с нарушением метаболизма р450-зависимых дериватов АК. У животных был обнаружен низкий уровень эпоксигеназ и гидролазной активности (в первую очередь CYP2C11, CYP2C23, CYP2J) в структурах

почки. Более детальное изучение данного вопроса показало, что ключевую роль при этом играет CYP2C23, которая экспрессируется в кортикальных и наружномедуллярных сегментах нефрона, а также в главных клетках кортикального отдела собирательных трубок [4]. Выраженное снижение характерно также для CYP2C11, экспрессия которого наблюдается в наружномедуллярных канальцах (проксимальный прямой каналец и толстая восходящая часть петли Генле) [11]. Тестирование биологических свойств этих дериватов АК показало, что продукты эпоксигенирования АК имеют противовоспалительные свойства [37, 38]. Вот почему снижение их активности при суперэкспрессии РАС ведет к пролонгированию воспалительного процесса в почке.

Не менее интересной представляется работа [39], продемонстрировавшая, что индометацин может индуцировать вазодилатацию в почке. Как оказалось, этот эффект связан с переключением на CYP450-эпоксигеназный путь с образованием альтернативных дериватов АК.

Эпоксидэйкозатриеновые кислоты (ЭЭТ) синтезируются из АК под действием цитохром р450 эпоксигеназ. ЭЭТ встроены в sn-2 позиции в фосфолипиды и быстро мобилизуются под действием Ca^{2+} -ионофоров [38]. Активация экспрессии ЭЭТ происходит под действием связывания с мембранными рецепторами, ассоциированными с G- α -белками или через Src-сигнальный путь.

В почке зарегистрирована продукция целой группы ЭЭТ: 5,6-ЭЭТ; 8-9-ЭЭТ; 11,12-ЭЭТ и 14,15-ЭЭТ, имеющих специфические характеристики в отношении пространственного распределения в органе и принципов регуляции [37]. Их выборочная экспрессия обнаружена в сосудистом клубочке (в мезангиальных клетках и подоцитах), проксимальном и дистальном сегментах нефрона, в собирательной трубке и микрососудах органа [40].

В чем же состоит их функциональное значение? Это ауто- и паракринные регуляторы состояния сосудистого русла и паренхиматозных структур почки. Они модулируют транспорт ионов, экспрессию генов, обладают противовоспалительным и профибринолитическим эффектом [37]. Большинство ЭЭТ являются вазодилататорами, исключением является 14,15-ЭЭТ, обладающая вазоконстрикторным эффектом [38]. Как и простагоиды, ЭЭТ определяют интеграцию эпителиальных структур почки и стромальных элементов [40]. Их идентификация и выяснение функционального значения играет немаловажную роль в экстраполяции ряда фактов, затрагивающих ряд физиологических аспектов и патофизиологических механизмов разви-

тия тубулоинтерстициальных нарушений – хроническое воспаление и склероз [41]. Например, известно, что существует прямая связь между интенсивностью реабсорбционных процессов в кортикальных сегментах нефронов и скоростью ремоделирования интерстиция, прямо зависящая от интенсивности фибринолитических процессов [37]. Открытие данной группы эйкозаноидов позволяет прояснить механизм данного факта, поскольку повышение продукции ЭЭТ наблюдается при действии физических факторов (растяжение канальцев при повышении загрузки ультрафильтратом) и химических регуляторов, включая ангиотензин II и эндотелин-1 [36]. А снижение их экспрессии у трансгенных или спонтанно гипертензивных животных определяет склерозирование интерстиция и пролонгирование воспалительного процесса.

Еще одним видом производных АК являются гидроксидэйкозатетраеновые кислоты (ГЭТЕ). Продукция 19- и 20-ГЭТЕ контролируется цитохромами CYP4A и -4F семейств и осуществляется в эпителиальных структурах почки и микрососудах [11, 42, 43]. Существуют индивидуальные (сегментарные) особенности экспрессии разных цитохромов, часть из них зависит от пола. Экспрессия 20-ГЭТЕ зарегистрирована в почечном тельце, где она определяется в гломерулярных сосудах и подоцитах. Уровень данного метаболита АК возрастает при индукции протеинурии в ответ на повреждение (при действии экстраренальных факторов) и гиперактивности Анг II. Значение 20-ГЭТЕ заключается в реализации цитопротекторного и модулирующего эффектов, предотвращающих прогрессирование протеинурии [44]. Кроме того, повышение уровня 20-ГЭТЕ расценивается как маркер повреждения фильтрационного барьера [45].

Кроме почечного тельца и микрососудов, экспрессия $\omega/\omega 1$ гидроксилазин, генерирующих 19- и 20-ГЭТЕ, наблюдается в ряде сегментов нефрона, включая проксимальный каналец и медуллярную часть ТВОПГ [42]. Последний, как известно, экспрессирует также ЦОГ-2, ПГЕ2-синтазу и CYP450-монооксигеназы, отвечающие за синтез ЭЭТ [39]. Интересно, что регулятором баланса между CYP и ω -гидроксилазой может быть активность индуцибельной ЦОГ-2 при ряде условий: например, при длительной инфузии Анг II, адреналэктомии, повышении внеклеточного уровня Ca^{2+} [40]. Кроме того, возможна конкуренция или последовательная активация указанных ферментов. Так, непосредственный эффект Анг II ведет к увеличению продукции 20-ГЭТЕ, тогда как длительная инфузия Анг II провоцирует преимущественную секрецию ПГЕ2 [44]. Последний эффект обусловлен активацией экспрес-

сии ФНО α , который, в свою очередь, активирует ЦОГ-2 экспрессию через 3-4 часа после начала инкубации. В отличие от этого прямой эффект Анг II активирует ω -гидролазу и продукцию 20-ГЭТЕ [11]. Аналогичный эффект был продемонстрирован для брадикинина, который может ингибировать транспорт ионов в ТВОПГ через стимуляцию продукции 20-ГЭТЕ [44].

Одними из альтернативных регуляторов этой группы метаболитов являются оксид азота и пероксинитрит, которые ингибируют гемопротеины, включая цитохром р450 монооксигеназы, что ведет к снижению количества эпоксидов и ГЭТЕ [46].

Значимость ГЭТЕ сводится к модулирующим аутокринным и паракринным эффектам в почке. Так, 20-ГЭТЕ, стимулируемая Анг II, модулирует эффекты последнего, смягчая вазоконстрикцию и тем самым оказывая защитное действие на проницаемость гломерулярного барьера [45]. Соответственно, при угнетении образования 20-ГЭТЕ зарегистрирована выраженная протеинурия и тенденция к развитию гипертензии [47].

ЭКСПРЕССИЯ ЛЕЙКОТРИЕНОВ В ПОЧКЕ

Еще в 1981 году появились первые сведения о продукции продуктов липоксигеназного пути в почке. Так, T.S. Winokur и A.R. Morrison сообщили о синтезе 12-оксидэйкозатетраеновой кислоты (ОЭТЕ) и 15-ОЭТЕ в мозговом веществе почки [48]. Затем был идентифицирован синтез 12-ОЭТЕ в культуре подоцитов, что исключало возможность влияния лейкоцитарных и тромбоцитарных ферментов. Как впоследствии оказалось, интерес к этому вопросу был не случаен и во многом носил характер предвидения. Через десятилетия в экспериментальных условиях была доказана роль лейкотриенов в патогенезе гломерулонефрита [49, 50]. Высокий базальный синтез ЛТВ4 обнаружен в изолированных клубочках у крыс с гломерулонефритом, индуцированным введением бычьего гамма-глобулина. Аналогичные результаты получены при индукции гломерулонефрита введением нефротоксической сыворотки с иммуноглобулинами к антигенам базальной мембраны гломерулы [51].

Детальное изучение топики ферментов синтеза лейкотриенов показало наличие достаточно широкой сети ЛТ в структурах паренхимы и стромы почки. Ключевым ферментом синтеза ЛТ является 5-липоксигеназа (5-ЛОГ). Различные формы стресса: химический, осмотический, тепловой шок ведут к стимуляции образования продуктов 5-ЛОГ-пути в присутствии эндогенной или экзогенной АК [52]. Параллельно клеточный стресс ведет к ак-

тивации р38 МАРК и киназы, активирующей протеинкиназы (МАРКАРК), которые могут фосфорилировать 5-ЛОГ, повышая активность фермента. Не менее важным фактором в определении интенсивного синтеза лейкотриенов (ЛТ) является транслокация фермента в мембраны клетки (мембраны комплекса Гольджи, эндоплазматической сети, ядерной оболочки). Этот процесс осуществляется с помощью белка, активирующего 5-ЛОГ (FLAP) [53].

Непосредственным местом экспрессии 5-ЛОГ и FLAP в почке являются сосудистый клубочек (преимущественно мезангиальные клетки и эндотелий) и прямые сосуды мозгового вещества [5]. Однако в результате работы 5-ЛОГ образуется лишь предшественник – ЛТА4, являющийся промежуточным и временным продуктом, подвергающимся дальнейшему превращению в 2 вида медиаторов: ЛТВ4 под действием фермента ЛТ А4-гидролазы и сульфопептидных ЛТ С4, Д4 и Е4, условием образования которых является активность фермента ЛТ С4-синтазы.

Интрига заключается в том, что лейкотриен А4 гидролаза обнаружена во всех сегментах нефрона, что предполагает возможность синтеза ЛТ В4 клетками тубулярного эпителия [5]. Учитывая, что ЛТВ4 является мощным хемоаттрактантом, хемотаксисом, обладает вазоактивным действием, стимулируя привлечение и адгезию нейтрофилов к эндотелию венул (за счет повышения экспрессии CD11/CD18 на поверхности нейтрофилов, и CD45 на эндотелии) [49], можно смело утверждать, что нефрон является не столько жертвой, сколько активным участником и даже индуктором воспаления в почке [54], возможно определяющим его разрешение или хронизацию.

В отличие от этого лейкотриен С4-синтаза в клетках нефрона не экспрессируется.

Изучение распределения рецепторов к лейкотриенам показало преимущественную роль в почке ЛТ В4. Рецепторы к ЛТВ4 и цистенил лейкотриенам (1-й тип) экспрессируются только в гломеруле, а экспрессия рецепторов 2-го типа к цистенил-лейкотриенам в структурах нефрона не зарегистрирована [5].

Исходя из выше приведенной информации можно говорить о том, что основной мишенью действия ЛТ являются сосудистые клубочки и стромальные элементы почки. Действительно, интратренальная инфузия лейкотриенов *in vivo* вела к снижению гломерулярного плазмотока и скорости фильтрации, а также к увеличению инфильтрации нейтрофилами гломерул [51]. Кроме того, при гломерулонефрите зарегистрировано увеличение экспрессии FLAP в эндотелии, коррелирующее с выраженностью про-

теинурии [50]. Использование антагонистов FLAP закономерно вело к снижению продукции ЛТ, уменьшению повреждения и воспаления, а также развитию антипротеинурического эффекта [53].

Эти экспериментальные наблюдения были подтверждены клиническими исследованиями. Так, в острой фазе гломерулонефрита уровень ЛТВ4 прямо коррелирует с количеством нейтрофилов в гломеруле, а обратно – с СКФ и скоростью почечного кровотока [49]. Сульфопептидные лейкотриены также могут редуцировать скорость гломерулярного кровотока и фильтрации за счет индукции сокращения мезангиальных клеток.

Заслуживает внимания тот факт, что ингибирование активности 5-ЛОГ (зилотон и пр.) вело к предотвращению апоптоза в тубулярных клетках при ишемии/реперфузии [55]. Как выяснилось, существуют два механизма индукции апоптоза: через супероксидные радикалы (не зависит от ЛТ и не меняется под действием *nordihydroguaiaretic acid* (NDGA) – ингибитор ЛОГ); через каспазы и метаболиты поли(АДФ-рибозы) – активируемые ЛТ. Аналогичные сведения получены при использовании блокаторов рецепторов к ЛТ (монтелукаст), результатом которого было снижение оксидативного повреждения клеток тубулярного эпителия в патогенезе синдрома мультиорганной недостаточности при ожоговой болезни [56]. Однако данный эффект был опосредован через нейтрофил-зависимый механизм. В связи с этим выяснение роли ЛТ в патофизиологии почки остается открытым вопросом.

ЛИПОКСИНЫ

Проблема формирования хронических нефропатий после перенесенных острых заболеваний или экстремальных состояний в конечном счете сводится к разрешению вопроса о механизме хронизации воспалительного процесса в почках и возможности фармакологической коррекции с целью разрешения воспаления. Обсуждение данного вопроса невозможно без рассмотрения роли липоксинов (ЛХ). Впервые синтез липоксинов был описан в 1984 г [10]. Возможны два пути синтеза ЛХ. Первый осуществляется при участии 15-ЛОГ, генерирующей образование липоксинов А4 и В4. Они являются вазоактивными молекулами, преимущественно вазодилататорами, способными регулировать функции лейкоцитов. При этом инициация синтеза ЛХ под действием 15-ЛОГ блокирует активность 5-ЛОГ и образование ЛТ. Второй путь основывается на возможности взаимодействия (адгезии клеток) с целью обмена субстратами. Впервые этот процесс был описан на модели нейтрофил-тромбоцит взаимодействия [6]. При этом

для синтеза ЛХ используется 5-ЛОГ нейтрофилов, образующая ЛТА4, освобождающийся во внеклеточную среду, и 12-ЛОГ тромбоцитов, превращающая ЛТА4 в липоксин А4 или В4.

Расширение современных представлений о роли ЛТ и ЛХ в патогенезе хронических воспалительных заболеваний разных органов привело к идентификации более широкого спектра тканевых элементов, способных продуцировать производные липоксигеназы. И структуры почки закономерно оказались в этом списке. Действительно в почке обнаружена экспрессия 12-ЛОГ, сосредоточенная только в сосудистом клубочке, преимущественно в подоцитах, и 15-ЛОГ, которая экспрессируется вдоль дистальной части нефрона и в собирательных трубках [5]. Учитывая, что ЛХ являются аутокринными регуляторами воспаления и антагонистами эффектов ЛТ, неудивительно, что на данном этапе разрабатывается стратегия их использования в клинической практике в качестве ингибиторов воспаления [10].

Таким образом, почка обладает широким спектром эйкозаноидов, которые не только являются детерминантами индивидуальности каждого сегмента нефрона и интеграторами деятельности паренхиматозных и стромальных структур органа, но также определяют их судьбу в условиях развития патологического процесса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Данн МДж (ред.). *Почечная эндокринология*. Медицина, М., 1987; 11-111
2. Campean V, Theilig F, Paliege A et al. Key enzymes for renal prostaglandin synthesis: site specific expression in rodent kidney (rat, mouse). *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F19-F32
3. Karnik AM, Bashir R, Khan FA. Renal involvement in the systemic inflammatory reaction syndrome. *Renal Fail* 1998; 20: 103-116
4. McGiff JC, Ferreri NR, Carroll MA. The eicosanoid factor: a determinant of individuality of nephron segment. *J Physiol Pharmacol* 2002; 53 (4): 525-532
5. Reinhold SW, Vitzthum H, Filbeck T et al. Gene expression of 5-, 12- and 15-lipoxygenases and leukotriene receptors along the rat nephron. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289 (6): F1138-F1143
6. Fitzpatrick FA, Soberman RJ. Regulates formation of eicosanoids. *J Clin Invest* 2001; 277: 1347-1351
7. Piro M, Giubilato G, Pinelli M. Endothelium and inflammation. *Panminerva Med* 2005; 47 (2): 75-80
8. Han WK, Sapirostein A, Hung CC et al. Cross-talk between cytosolic phospholipase A2 (cPLA2) alpha and secretory PLA2 (sPLA2) in hydrogen peroxide-induced arachidonic acid release in murine mesangial cells. *J Biol Chem* 2003; 278 (26): 24153-24163
9. Nasrallah R, Landry A, Scholey JW et al. Characterisation of the prostaglandin synthesis in cultured mesangial cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70 (5): 455-464
10. Kantarki A, Thomas EVD. Lipoxins in chronic inflammation. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14 (1): 4-12
11. Natarajan R, Reddy MA. HETEs and EETs in renal

- glomerular and epithelial cell function. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3 (2): 198-203
12. Castrop H, Schweda F, Schumacher K et al. Role of renocortical cyclooxygenase-2 for renal vascular resistance and macula densa control of renin secretion. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 867-874
 13. Kriz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases – insights from animal model. *Kidney Int* 2005; 67 (2): 404-419
 14. Patrignani P, Tacconelli S, Sciuilli MG, Capone ML. New insights into COX-2 biology and inhibition *Brain Res Brain Res Rev* 2005; 48 (2): 352-359
 15. Vitzthum H, Abt I, Einhellig S. Gene expression of prostanoid forming enzymes along the rat nephron. *Kidney Int* 2002; 62: 1570-1581
 16. Harris RC, Breyer MD. Physiological regulation of COX-2 in the kidney. *Am J Renal Physiol* 2001; 281: F1-F11
 17. Harris RC. Cyclooxygenase-2 in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2387-2394
 18. Schermann J. Cyclooxygenase-2 and macula densa control of renin secretion. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1735-1738
 19. Petry C, Fritz G, Pfeilschifter J. Inhibition of Rho modulates cytokine induced prostaglandin E2 formation in renal mesangial cells. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1636 (2-3): 108-118
 20. Favreau F, Petit-Paris I, Hauet T. Cyclooxygenase 1-dependent production of F2-isoprostane and changes in redox status during warm renal ischemia-reperfusion. *Free Radic Biol Med* 2004; 36 (8): 1034-1042
 21. Nasrallah R, Hebert RL. Prostacyclin signaling in the kidney: implications for health and disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289 (2): F235-246
 22. Jansen BL, Stubbe J, Hansen PB. Localization of prostaglandin E2 receptors in the rat kidney *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F1001-1009
 23. Lemieux LI, Rahal SS, Kennedy CR. PGE2 reduces arachidonic acid release in murine podocytes: evidence for autocrine feedback loop. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284 (2): 302-309
 24. Undurti ND. Is angiotensin II an endogenous pro-inflammatory molecule? *Med Sci Monit* 2005; 11 (5): R155-162
 25. Masaru M, Rich KA, Ingram M et al. Nitric oxide, anti-inflammatory drugs on renal prostaglandins and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2002; 39: 785-789
 26. Weicher W, Paliege A, Provoost AP. Upregulation of juxtaglomerular NOS1 and COX-2 precedes glomerulosclerosis in fawn-hooded hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: 706-714
 27. Asano K, Taniguchi S, Nakao A et al. Distribution of platelet activating protein receptor mRNA along the rat nephron segments. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 225 (2): 352-357
 28. Chao W, Olson MS. Platelet-activating factor: receptor and signaling transduction. *Biochem J* 1993; 292: 617-629
 29. Kester M, Thomas CP, Wang J. Platelet activating factor stimulates multiple signaling pathways in cultured rat mesangial cells. *J Cell Physiol* 1992; 153 (2): 244-255
 30. Harris RC. Cyclooxygenase-2 inhibition and renal physiology. *Am J Cardiol* 2002; 89: 10-17
 31. Castrop H, Vitzthum H, Schumacher K et al. Low tonicity mediates a downregulation of COX-1 expression in the rat renal papilla. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1136-1144
 32. Fuson AL, Komlosi P, Unlap TM. Immunolocalization of a microsomal prostaglandin E synthase in rabbit kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F558-F564
 33. Nishimura K, Tsumagari H, Morioka A et al. Regulation of apoptosis through arachidonate cascade in mammalian cells. *Appl Biochem Biotechnol* 2002; 102-103 (1-6): 239-250
 34. Alexander LD, Alagarsamy S. Cyclic stretch induced cPLA2 and ERK 1/2 signaling in rabbit proximal tubule. *Kidney Int* 2004; 65 (2): 551-558
 35. Han HJ, Park SH, Lee YJ. Epidermal growth factor effects in primary cultured renal proximal tubule cells: involvement of cAMP, PKC and PLA2. *Kidney Blood Press Res* 2003; 26 (3): 155-164
 36. Kaergel E, Muller DN, Honek H. P450-dependent arachidonic acid metabolism and angiotensin-II-induced renal damage. *Hypertension* 2002; 40: 273-279
 37. Node K, Huo Y, Ruan X. Anti-inflammatory properties of cytochrome p450 epoxygenase-derived eicosanoids. *Science* 1999; 285: 1276-1279
 38. Spector AA, Fang X, Snyder GD. Epoxyeicosatrienoic acids: metabolism and biochemical function. *Prog Lipid Res* 2004; 43 (1): 55-90
 39. Caron N, Hajjam A, Decleves AE. Changes in renal hemodynamics induced by indomethacin in the rat involve cytochrome P450 arachidonic acid-dependent epoxygenases. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004; 31 (10): 683-690
 40. Stec DE, Flasch A, Roman RJ. Distribution of cytochrome P450 isoforms along the nephron in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284 (1): F95-F102
 41. Ruggerenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001; 357: 1601-1608
 42. Oyekan AO. Differential effects of 20-HETE on intrarenal blood flow in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 313 (3): 1289-1295
 43. Yu Z, Davis BB, Morrisseau C et al. Vascular location of soluble epoxide hydrolase in the human kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286 (4): F720-726
 44. Alonso-Galicia M, Maier KG, Green AS. Role of 20-HETE in the renal actions of angiotensin II. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283 (1): R60-68
 45. McCarthy ET, Sharma R, Sharma M. Protective effect of 20-HETE on glomerular protein permeability barrier. *Kidney Int* 2005; 67 (1): 152-163
 46. Oyekan AO. Nitric oxide inhibits renal cytochrome P450-dependent epoxygenases in the rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002; 29 (11): 990-995
 47. Hoagland KM, Flasch AK, Roman RJ. Inhibition of 20-HETE formation promote salt-sensitive hypertension in rats. *Hypertension* 2003; 42 (4): 669-673
 48. Winokur TS, Morrison AR. Regional synthesis of monohydroxy eicosanoids by the kidney. *J Biol Chem* 1981; 256: 10221-10223
 49. Henderson WR. The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Int Med* 1994; 121 (9): 684-697
 50. Абрамова ТВ. Нейтрофилы при гломерулонефрите *Нефрология* 2005; 9 (2): 9-16
 51. Montero A, Uda S, Kelavkar U. Increased 5-lipoxygenase activating protein in immune-mediated experimental nephritis. *J Nephrol* 2003; 16 (5): 686-690
 52. Brock TG. Regulating leukotriene synthesis: the role of nuclear 5-lipoxygenase. *J Cell Biochem* 2005; 126 (2): 138-142
 53. Valdivielso JM, Montero A, Bard KF. Inhibition of 5-lipoxygenase activating protein decreases proteinuria in diabetic rats. *J Nephrol* 2003; 16 (1): 85-94
 54. Daha MR, van Kooten C. Is proximal tubular cell a proinflammatory cell? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl. 6]: 41-43
 55. Patel NS, Cuzzocrea S, Chatterjee PK. Reduction of renal ischemia-reperfusion injury in 5-lipoxygenase knockout mice and by the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton. *Mol Pharmacol* 2004; 66 (2): 220-227
 56. Sener G, Kaabsakal L, Cetinel S. Leukotriene receptor blocker montelukast protects against burn-induced oxidative injury of the skin and remote organs. *Burns* 2005; 31 (5): 587-596

Поступила в редакцию 03.03.2006 г.

© М.М.Волков, А.В.Смирнов, А.Н.Васильев, Г.Ю.Тимоховская, Б.Н.Челноков, Н.Г.Хадикова, С.И.Мельник, С.В.Абрамовский, 2006
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-06:616.8-009.613.7

*М.М. Волков, А.В. Смирнов, А.Н. Васильев, Г.Ю. Тимоховская,
Б.Н. Челноков, Н.Г. Хадикова, С.И. Мельник, С.В. Абрамовский*

ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ЗУДОМ У БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

*M.M. Volkov, A.V. Smirnov, A.N. Vasiliev, G.Yu. Timokhovskaya,
B.N. Chelnokov, N.G. Khadikova, S.I. Melnik, S.V. Abramovsky*

FACTORS ASSOCIATED WITH PRURITUS IN HEMODIALYSIS PATIENTS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определить распространенность зуда у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом (ГД), и определить факторы, влияющие на его интенсивность. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 230 больных (128 мужчин и 102 женщины), получающих хронический бикарбонатный ГД в 4 отделениях. Возраст пациентов варьировал от 20 до 80 лет, в среднем – $50,8 \pm 11,9$ лет ($M \pm SD$), длительность ГД в среднем составляла $82 \pm 66,8$ мес. Зуд оценивался при анкетировании пациентов в баллах (сумма по интенсивности, распространенности и длительности) и по визуальной аналоговой шкале. Кроме обычных клинических и биохимических показателей на ГД у части больных выполнены эхокардиография, денситометрия 3 отделов скелета методом двухэнергетической рентгеновской денситометрии. Оценивалась проводимая медикаментозная и диализная терапия. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В момент обследования зуд присутствовал у 63% пациентов, еще у 13% зуд отмечался в прошлом. Преобладал зуд небольшой интенсивности (у 52,2% пациентов) с наиболее частой локализацией в области спины (у 55,8%). Зуд встречался чаще и был интенсивнее у пациентов старшего возраста ($t=2,21$; $p=0,028$), при более высоких уровнях кальция ($t=2,08$; $p=0,039$) и креатинина крови до ГД ($t=2,38$; $p=0,018$), более низкой минеральной плотности костей предплечья ($t=2,91$; $p=0,0058$), при более выраженных рентгенологических изменениях аорты (уплотнение, кальциноз; $t=3,04$; $p=0,03$), у пациентов с наличием стенокардии, особенно тяжелой ($t=2,72$; $p=0,007$), у пациентов с одышкой ($t=2,68$; $p=0,008$), а также при использовании диализаторов, стерилизованных этиленоксидом ($t=2,62$; $p=0,001$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Уремический зуд часто встречается у диализных больных. Более выраженный зуд наблюдался у пациентов старшего возраста, при нарушении фосфорно-кальциевого баланса (более высоком кальции крови до ГД, более низкой минеральной плотности костей), при более высоком уровне азотемии, при патологии сердечно-сосудистой системы (наличии стенокардии, одышки, рентгенологических изменений аорты) и при использовании определенного типа диализаторов (с химической стерилизацией мембраны).

Ключевые слова: уремический зуд, гемодиализ, фосфорно-кальциевый баланс, патология сердечно-сосудистой системы, костная патология, диализаторы

ABSTRACT

THE AIM of the study was to investigate incidence of uremic pruritus and factors influencing the intensity of pruritus in hemodialysis patients. **PATIENTS AND METHODS.** 230 patients on chronic bicarbonate hemodialysis (Males/Females = 128/102) were investigated. Mean age of the patients was 50.8 ± 11.9 ($M \pm SD$) (20-80 years), mean dialysis duration – 82 ± 66.8 months. The intensity of pruritus was assessed by a questionnaire scoring method (sum of scores of the pruritus intensity, distribution and frequency) and by a visual analog scale. Standard clinical and biochemical parameters were investigated in all patients. Echocardiography and bone densitometry (dual energy X-ray absorptiometry) were made in part of the patients. Medical and dialysis therapy were assessed. **RESULTS.** Uremic pruritus was frequently noted in hemodialysis patients: 63% of the patients complained of pruritus in the time of investigation and 13% - in the past. Pruritus was mild in the majority of the patients. The most frequent localization was the back. The factors negatively influencing the intensity of pruritus were revealed: older age ($t=2.21$; $p=0.028$), higher serum calcium ($t=2.08$; $p=0.039$) and creatinine before dialysis ($t=2.38$; $p=0.018$), low bone mineral density of forearm ($t=2.91$; $p=0.0058$), X-ray changes of the thoracic aorta (sclerosis and calcification, $t=3.04$; $p=0.03$), in patients with stenocardia, especially in a severe form ($t=2.72$; $p=0.007$), the presence of dyspnoea ($t=2.68$; $p=0.008$), use of the dialysers sterilized with ethylene oxide ($t=2.62$; $p=0.001$). **CONCLUSION.** Uremic pruritus frequently occurs in patients on hemodialysis. The factors responsible for severity of pruritus are older age, impaired calcium-phosphorus balance (higher serum calcium before dialysis, low bone mineral density), higher azotemia, cardiovascular pathology (stenocardia, dyspnoea, X-ray changes of the aorta), use of dialysers sterilized chemically.

Key words: uremic pruritus, hemodialysis, calcium phosphorus balance, cardiovascular pathology, bone pathology, dialysers

ВВЕДЕНИЕ

Уремический зуд часто наблюдается у пациентов на ГД – у 50–90% [1] и является одним из самых мучительных симптомов уремии. Он может вызывать бессонницу, депрессию, значитель-

но снижать качество жизни пациентов. Постоянное расчесывание приводит к вторичным кожным изменениям и инфекциям. Факторы, связанные с уремическим зудом, многочисленные, а данные авторов противоречивы. Сообщают о большей

выраженности зуда у пациентов старшего возраста [2], однако с этим согласны не все исследователи [3,4]. Сведения о преобладании зуда у женщин [5,6] также не подтвердились [3]. Мнение об усилении зуда при длительных сроках ГД [5,7] тоже разделяется не всеми авторами. Уменьшение зуда после успешной паратиреоидэктомии [8,9] подчеркивает роль гиперпаратиреоза как причинного фактора зуда. Имеются сведения о значимости в генезе зуда высокого уровня кальция в крови [10,11] и коже [11, 12], высокого уровня фосфатов в коже [12] произведения $\text{Ca} \times \text{P}$ сыворотки [8,13]. Но другие исследователи [13–16] не подтвердили эти данные. Точка зрения о роли неадекватности ГД как причине зуда [14,16,17] была опровергнута другими исследователями [15,18]. Данные о влиянии диализаторов на выраженность зуда также различаются. Больные, диализируемые с использованием мембран из купрофана и гемофана, чаще отмечали зуд по сравнению с пациентами, у которых использовались мембраны из полисульфона [5,19]. Но и эти данные подтверждены не всеми авторами [20]. Отсутствуют сведения в доступной литературе о связи уремического зуда и патологии сердечно-сосудистой системы, костной патологии.

Таким образом, вопрос о причинах уремического зуда остается открытым. Выявлено много потенциальных причинных факторов, но они не получили окончательного подтверждения.

Поэтому целью настоящего исследования являлось определение распространенности зуда у пациентов на ГД и выявление факторов, влияющих на его интенсивность.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 230 больных (128 мужчин и 102 женщины), получающих хронический бикарбонатный гемодиализ в 4 отделениях. Возраст варьировал от 20 до 80 лет, в среднем составлял $50,8 \pm 11,9$. У 58,1% больных был диагностирован хронический гломерулонефрит, у 15,2% больных – тубулоинтерстициальные заболевания, в том числе хронический пиелонефрит, у 26,3% – поликистоз почек и по 4,5% составляли в группы с диабетической нефропатией, нефроангиосклерозом и системными заболеваниями соединительной ткани. Одышка присутствовала у 52% больных, ИБС, стенокардия – у 34,8%. На рентгенограммах грудной клетки у 34,6% пациентов изменений аорты не было, у 38,3% – выявлено ее уплотнение и у 27,1% – кальцификация. Длительность бикарбонатного гемодиализа составляла от 1 до 295 мес., в среднем $82 \pm 66,8$ мес. Для приготовления диализирующего раствора применялись соли фирмы «Красный химик» в больнице № 31,

в остальных отделениях – соли фирмы «Нефрон». Диализаторы марки Fresenius (полисульфовая мембрана, стерилизация этиленоксидом) использовались у 40% больных, Bellco (с различными вариантами мембран – из модифицированной целлюлозы или синтетическая и разными способами ее стерилизации – этиленоксидом, паром или гамма-лучами) – у 37%, NIPRO (мембраны из модифицированной целлюлозы, стерилизация – гамма-лучами) – у 10%, Asahi (мембраны из модифицированной целлюлозы, стерилизованные гамма-лучами) – у 11%, другие модели – у 3% больных. Диализаторы с мембранами из модифицированной целлюлозы были использованы у 47% больных, из синтетического материала – у 53%; стерилизованными этиленоксидом – у 66% больных, гамма-лучами или паром – у 34%.

Определялись общепринятые клинические показатели, средние значения лабораторных показателей за последние 3 месяца до момента оценки зуда. Рентгенологическое исследование включало рентгенограммы грудной клетки, кистей. У 122 больных было выполнено УЗИ сердца, у 46 пациентов – денситометрия (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия 3 отделов скелета). Учитывались типы используемых диализаторов, материал мембран диализаторов, способ стерилизации мембран, количество повторных использований диализаторов, кальций диализата, марка солей, используемых для приготовления диализата, проводимая медикаментозная терапия. Следует отметить, что схема проведения химической и тепловой дезинфекции диализных аппаратов у всех пациентов существенно не отличалась.

Для оценки выраженности уремического зуда проводилось анкетирование пациентов с определением основных характеристик зуда: интенсивности, локализации, длительности, связи с процедурой диализа, времени возникновения зуда от начала ГД, факторов, по мнению пациентов, влияющих на зуд. Выраженность зуда по интенсивности, локализации и длительности в баллах определялась по модифицированной методике L.J. Duo [21], T. Mettang и соавт. [22] и K. Hiroshige и соавт. [23]. Оценивались следующие характеристики зуда в баллах:

- интенсивность зуда: 1 балл – зуд без расчесывания, 2 балла – зуд с расчесыванием, но без экскориаций (расчесов на коже), 3 балла – зуд, вызывающий непрерывное расчесывание или при наличии экскориаций, 4 балла – зуд, вызывающий общее беспокойство;

- локализация (распространенность) зуда: 1 балл – зуд в одном месте, 2 балла – зуд в нескольких (многих) местах, 3 балла – зуд всего тела;

- длительность зуда: в 1 балл оценивались каж-

дые 4 коротких эпизода зуда (менее 10 минут) или 1 длительный (более 10 минут), максимальная оценка – 4 балла.

Общая оценка выраженности зуда в баллах определялась суммой баллов по интенсивности, распространенности и длительности, и составляла от 0 до 11 баллов.

Кроме того, у 92 больных интенсивность зуда оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы. При этом исследовании пациенты отмечали выраженность своего зуда на шкале, один конец которой соответствовал 0 баллов (полное отсутствие зуда), другой – 10 баллов (максимально сильный зуд).

Математический анализ проводили с помощью программы Statistica v.6.0 с использованием общепринятых методик параметрической и непараметрической статистики. Сначала с помощью множественного регрессионного анализа были определены факторы, влияющие на показатель выраженности уремического зуда в баллах. Этот метод позволял проводить анализ при неоднородном составе пациентов из 4 гемодиализных отделений. Затем эти данные подтверждались с помощью однофакторного дисперсионного анализа и определения межгрупповых различий по t-критерию. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распространенность уремического зуда.

Большинство больных – 63% жаловались на зуд в момент обследования, еще у 13% отмечались эпизоды зуда в прошлом, но в момент обследования не было, и лишь у четверти больных зуда никогда не отмечалось (рис. 1).

У пациентов с зудом преобладала умеренная интенсивность симптома – у 54,7% больных отмечался зуд с расчесыванием, но без экскориаций – следов от расчесов на коже (рис. 2).

При оценке зуда в баллах (сумма баллов по интенсивности, локализации и длительности) небольшая выраженность зуда (1–4 балла) отмечалась у 52,2%, умеренный зуд (5–8 баллов) – у 33,8% и выраженный (более 8 баллов) – у 14,0%. По визуальной аналоговой шкале легкий зуд (до 3,3 балла по 10-балльной шкале) наблюдался у 48,4% пациентов, умеренный (3,4–6,6) – у 27,4% и значительный (более 6,7) – у 24,2%. Преобладал зуд небольшой выраженности, однако почти у половины больных был умеренный и сильный зуд. Чаше отмечался зуд нескольких локализаций (41,0%), реже – зуд всего тела (35,3%) и зуд одной локали-

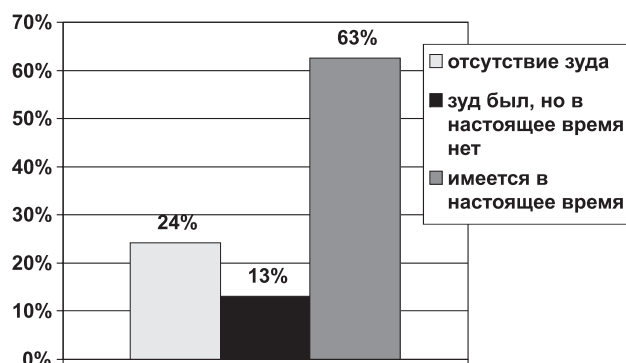


Рис. 1. Распределение больных по наличию зуда (n=230).

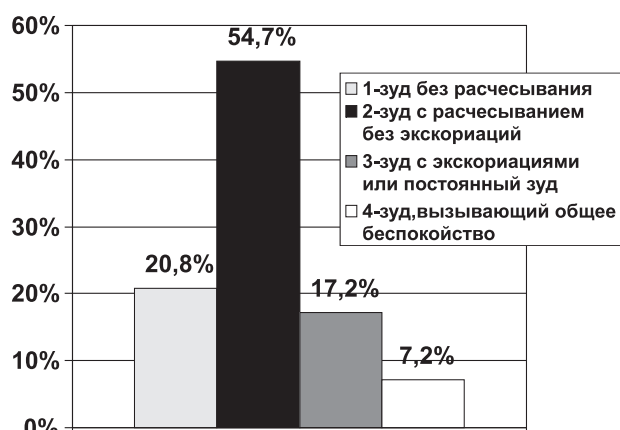


Рис. 2. Распределение больных по интенсивности зуда (n=230).

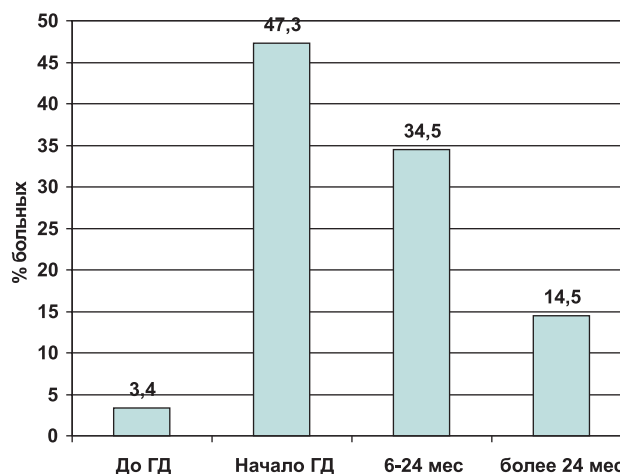


Рис. 3. Время появления зуда (n=230).

зации (24,7%). Кратковременные эпизоды зуда (до 10 минут) наблюдались у 58,5% пациентов, у остальных зуд продолжался более длительно. Зуд в области спины ощущали 55,8% пациентов, значительно реже других локализаций: груди – 4,3%, головы – 7,2%, рук – 3,0%, ног – 19,6%, всего тела – 9,4%. Усиление зуда во время сеансов ГД отмечали 38% пациентов, в ночное время – 26%. 43% пациентов считали причиной зуда диализную аппаратуру (диализатор, диализат), 10% – нарушения диеты, 8% – другие причины, и 39% больных

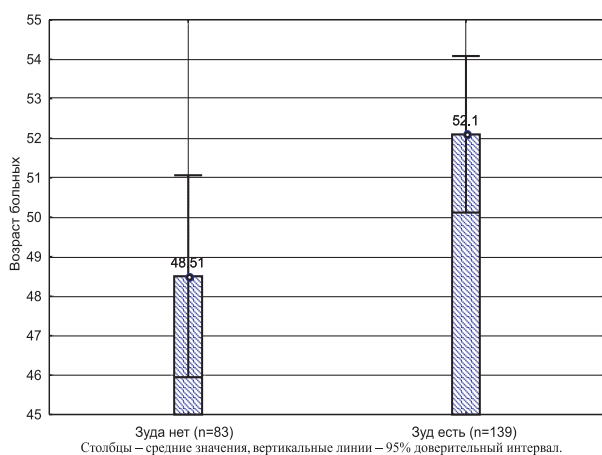


Рис. 4. Влияние возраста на выраженность уремического зуда ($t=2,12$; $p=0,035$).

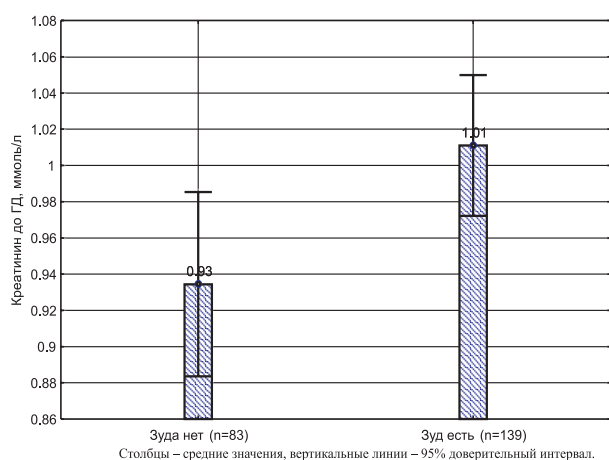


Рис. 5. Креатинин до ГД в группах пациентов, различающихся по наличию уремического зуда ($t=2,36$; $p=0,019$).

зуд ни с чем не связывали. У 47% больных появление зуда совпадало с началом хронического ГД. Менее 4% припоминали, что зуд появился до начала диализного лечения. В первые 6 месяцев ГД зуд не появился ни у одного больного. В дальнейшем возникновение зуда отмечалось в различные сроки, у большинства – в первые 2 года (рис. 3).

Для уменьшения зуда 27% пациентов принимали антигистаминные препараты, 6% использовали душ, 3% – мази с временным эффектом, 16% не

отмечали уменьшение зуда от этих мер и 24% больных ничего не применяли. У принимавших антигистаминные препараты уменьшение интенсивности зуда наблюдалось в 67,1% случаев. Эффект паратиреоидэктомии на выраженность зуда был ретроспективно оценен у 15 пациентов: у 8 – зуд уменьшился, у 2 – исчез полностью, у 5 – интенсивность зуда не изменилась.

Определение особенностей течения заболевания, проводимого лечения, влияющих на выраженность зуда. Выявлены следующие факторы, связанные с выраженностью зуда, оцениваемого в баллах (сумма баллов по интенсивности, распространенности и длительности).

Возраст пациентов. У больных старшего возраста уремический зуд выражен больше (таблица). На рис. 4 показано, что диализные пациенты, страдающие от уремического зуда, были старше по возрасту.

Уровень общего кальция крови до сеанса ГД. При более высоких значениях кальция крови зуд у больных был более выраженным по данным множественного регрессионного анализа (таблица). Более высокий уровень кальция крови прямо связан с другим фактором, также влияющим на выраженность зуда, возрастом больных ($t=2,23$; $p=0,027$).

Уровень креатинина крови до ГД. В группе пациентов с наличием уремического зуда уровень креатинина до ГД был выше (рис. 5.)

Креатинин крови был выше у пациентов с большей массой тела ($t=2,82$; $p=0,005$), ростом ($t=6,65$; $p<0,001$), у мужчин по сравнению с женщинами ($t=7,22$; $p<0,001$), при более высоком уровне фосфора крови до ГД ($t=4,62$; $p<0,001$) и более низких значениях КТ/V ($t=2,69$; $p=0,007$). По данным множественного регрессионного анализа выявлено влияние креатинина до ГД на выраженность зуда (таблица), независимое от возраста, пола пациентов, длительности гемодиализной терапии.

Влияние типа диализатора. На выраженность уремического зуда оказывает некоторое вли-

Факторы, связанные с выраженностью уремического зуда (суммарный результат множественного регрессионного анализа)

Фактор	t	P	Связь фактора с выраженностью зуда + прямая - обратная
Возраст пациента, годы	2,41	0,017	+
Кальций до сеанса ГД, ммоль/л	2,15	0,032	+
Креатинин крови до ГД, ммоль/л	2,38	0,018	+
Способ стерилизации диализаторов (1-гамма-лучи или пар, 2-этиленоксид)	2,62	0,001	+
МПК ультрадистальная часть предплечья, Т-критерий	2,91	0,0058	-
Рентгенологические изменения аорты 0-2 (0-нет, 1-уплотнение, 2-кальцификация)	3,04	0,003	+
Функциональный класс стенокардии (0-3)	2,72	0,007	+
Одышка (0-нет, 1-есть)	2,68	0,008	+

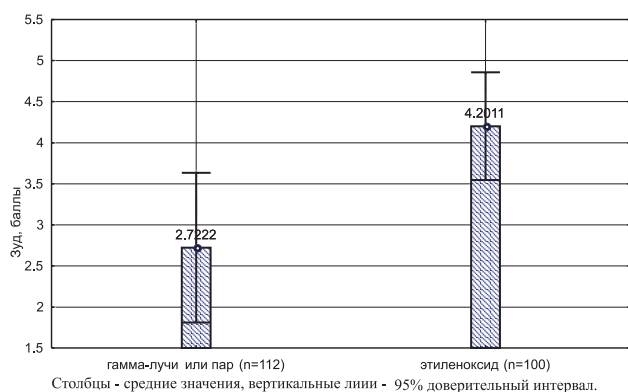


Рис. 6. Зависимость выраженности зуда от способа стерилизации мембран диализаторов ($t=2,52$; $p=0,013$).

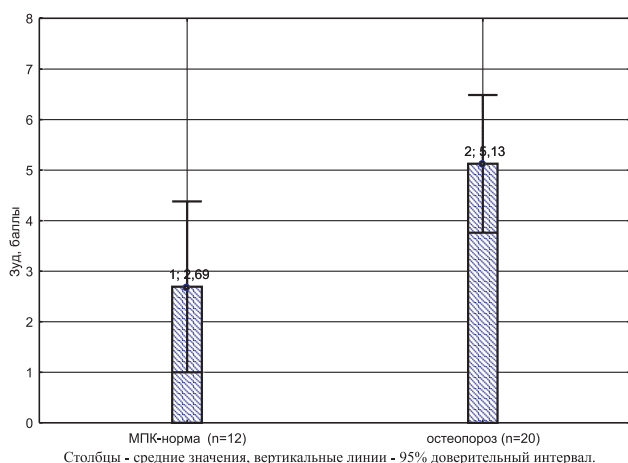


Рис. 7. Выраженность зуда у пациентов с различной МПК костей, ($t=2,29$, $p=0,029$).

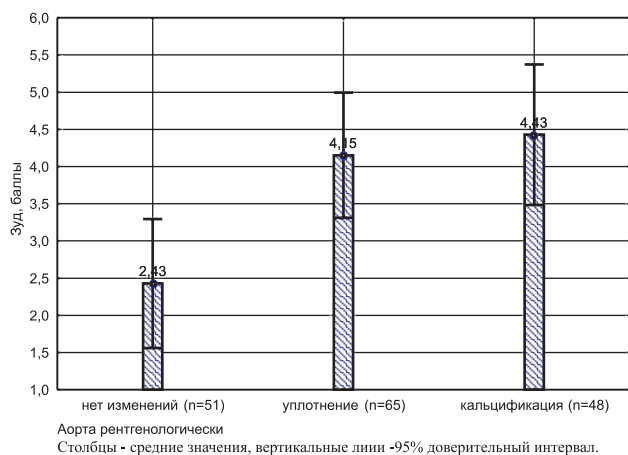


Рис. 8. Выраженность зуда в группах больных с различными изменениями аорты рентгенологически ($F=5,09$; $p_{ANOVA}<0,005$).

ание тип диализатора (таблица). При использовании диализаторов «Асахи» (мембрана из модифицированной целлюлозы, стерилизация – гамма-лучами) зуд у пациентов был меньше по сравнению с диализаторами «Фрезениус» (мембрана из полисульфона, стерилизованная этиленоксидом; $t=2,21$; $p=0,025$; $n=111$).

Влияние марки диализаторов может быть связано как с типом мембраны, так и со способом ее

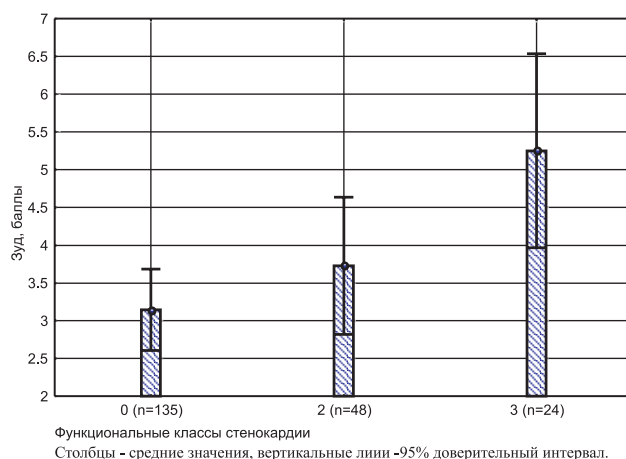


Рис. 9. Выраженность зуда у больных с разной тяжестью стенокардии ($F=4,55$; $p_{ANOVA}=0,012$).

стерилизации. По данным множественного регрессионного анализа, не выявлено достоверного влияния на зуд типа мембраны. Способ стерилизации мембраны оказывал независимое влияние на выраженность зуда ($t=2,62$; $p=0,01$), причем при использовании диализаторов, стерилизованных этиленоксидом, зуд был сильнее (рис. 6). Следовательно, можно предполагать, что влияние диализатора на интенсивность зуда опосредуется через способ стерилизации мембраны.

Минеральная плотность костей (МПК). МПК предплечья, оцениваемая по Т-критерию, была ниже у пациентов с более выраженным уремическим зудом (таблица). По данным множественного регрессионного анализа, это влияние было независимым от возраста, пола, длительности гемодиализа, кальция крови до ГД. У больных с выраженным снижением МПК (остеопорозом) кожный зуд был больше, чем у пациентов с нормальной МПК (рис. 7).

Рентгенологические изменения аорты (уплотнение, кальцификация). По данным множественного регрессионного анализа, более выраженные изменения аорты наблюдались у пациентов с более значительным зудом (табл. 1), причем это влияние было независимым от возраста, пола пациентов, длительности ГД. Уплотнение и кальцификация аорты были прямо связаны с возрастом ($t=3,20$; $p=0,002$), наличием ИБС ($t=3,20$; $p=0,002$). На рис. 8 показано, что у больных с уплотнением и кальцификацией аорты зуд был больше, чем у пациентов с неизменной аортой.

ИБС, стенокардия. У пациентов с ИБС, стенокардией, особенно 3-го функционального класса, чаще наблюдается уремический зуд по данным множественного регрессионного анализа (таблица), причем независимо от пола и длительности диализного лечения. Эти данные подтверждаются и однофакторным дисперсионным анализом (рис. 9).

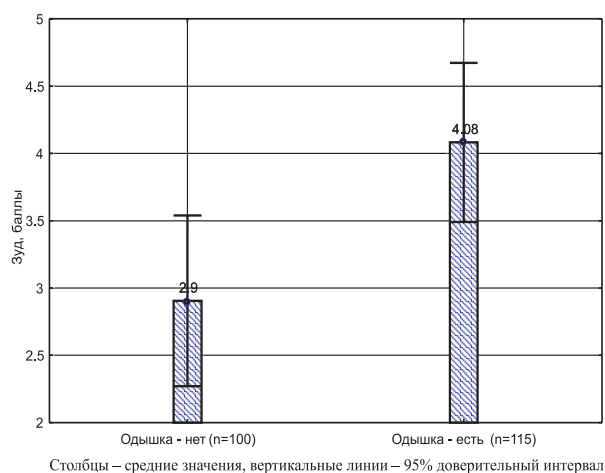


Рис. 10. Выраженность зуда в группах больных с наличием и отсутствием одышки ($t=2,58$; $p=0,008$).

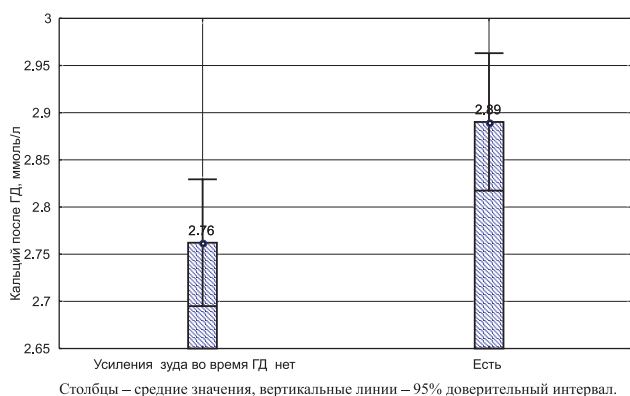


Рис. 11. Общий кальций крови после сеанса ГД в группах больных, различающихся по усилению зуда во время сеансов ГД ($t=2,57$; $p=0,012$).

Следует отметить сильную прямую связь между функциональным классом стенокардии и возрастом ($t=6,13$; $p<0,001$), наличием одышки ($t=6,65$; $p<0,001$), наличием уплотнения и кальцификации аорты ($t=4,58$; $p=0,00001$), что может объяснить связь между тяжестью стенокардии и интенсивностью уремического зуда.

Наличие одышки. При использовании множественного регрессионного анализа обнаружено, что у больных при наличии одышки зуд был выражен значительно (таблица), причем независимо от возраста, пола, продолжительности диализной терапии. Одышка наблюдалась чаще у больных старшего возраста ($t=2,93$; $p=0,004$), с рентгенологическими изменениями аорты ($t=2,98$; $p=0,003$), наличием ИБС ($t=3,55$; $p=0,0005$). На рис. 10 показано, что более выраженный зуд отмечается в группе больных с наличием одышки.

В таблице показан результат множественного регрессионного анализа – определены значимые факторы, связанные с интенсивностью зуда у больных на ГД.

Факторы, вызывающие усиление зуда во время сеанса гемодиализа. Определены факторы, вызывающие усиление зуда во время сеанса ГД ($R^2=0,117$; $F=5,57$): более высокий уровень кальция после сеанса ГД ($t=2,81$; $p=0,006$) и более интенсивный зуд до сеанса ГД ($t=2,07$; $p=0,042$). У пациентов с жалобами на усиление зуда во время сеансов ГД кальций крови после ГД был выше (рис. 11).

ОБСУЖДЕНИЕ

По нашим данным, уремический зуд встречается часто – у 63% больных на гемодиализе, что соответствует литературным данным (частота 50–90%). В последнее время в мире отмечается тенденция к снижению частоты зуда на ГД, что связывают с использованием более биосовместимых диализаторов, стерилизованных гамма-лучами или паром. Среди обследованных нами больных преобладал зуд небольшой и умеренной интенсивности с преимущественной локализацией зуда в области спины, что также не противоречит литературным источникам [1, 24]. Усиление зуда во время сеанса ГД отмечали 38% больных, что соответствует данным литературы [24]. Почти половина обследованных больных (47%) связывали появление зуда с началом диализного лечения, у большинства остальных пациентов зуд возник после 6 месяцев гемодиализа, а в додиализном периоде отмечали дебют зуда лишь 4% пациентов. Это не соответствует данным исследователей, определившим начало зуда в додиализном периоде у 25–30% пациентов, а у большинства остальных – в первые 6 месяцев гемодиализного лечения [1]. Можно полагать, что при ретроспективном анализе пациенты не всегда точно определяли время появления зуда.

При анализе влияния факторов на выраженность уремического зуда следует заметить достаточно слабое их влияние, достоверное лишь при значительном количестве пациентов. Задачу усложняла субъективность оценки зуда, изменчивость его выраженности у пациента. Накладывала определенный отпечаток необходимость обследования больных на нескольких гемодиализных отделениях, различающихся по составу пациентов, уровню кальция в диализате, преимущественному использованию определенного типа диализаторов. В этой ситуации использование многофакторных методов анализа помогало выявлять особенности течения заболевания, влияющие на интенсивность зуда.

На выраженность уремического зуда, по нашим данным, существенное влияние оказывал возраст пациентов: у пациентов старшего возраста зуд вы-

ражен больше. В литературе имеются данные как об отсутствии влияния возрастного фактора [3, 4], так и о прямой связи возраста и выраженности зуда [2]. Преобладание уремического зуда в старшей возрастной группе связывают с сухостью кожи в этой группе пациентов [2] и с особенностями иммунологического статуса у пожилых пациентов, у которых Т-хелперы с большей вероятностью дифференцируют в Th1, секретирующие интерлейкин-2 – наиболее вероятный виновник зуда [24].

В генезе уремического зуда играют роль нарушения фосфорно-кальциевого баланса. По нашим данным, у пациентов с более высоким уровнем кальция до сеанса ГД зуд был сильнее. Кроме того, высокий уровень кальция крови после сеанса ГД приводил к усилению зуда во время сеансов диализа. Не обнаружено влияния вторичного гиперпаратиреоза, оцениваемого по уровню паратиреоидного гормона, гиперфосфатемии, уровню щелочной фосфатазы сыворотки крови. Литературные данные о роли фосфорно-кальциевого баланса в генезе уремического зуда неоднозначны. Значительное уменьшение или исчезновение зуда после паратиреоидэктомии [8, 9] демонстрирует роль выраженного гиперпаратиреоза как причинного фактора зуда. По нашим данным, уменьшение или исчезновение зуда после паратиреоидэктомии наблюдалось у 2/3 пациентов. Данные о связи между уровнем кальция крови и выраженностью зуда противоречивы. Одни авторы находили такую связь [10, 11], другие не обнаруживали [13–16]. Возможный механизм гиперкальциемии в генезе зуда (подтверждаемый не всеми исследователями) – отложение солей кальция [17] или повышение его концентрации в коже [11, 25]. Практический вывод заключается в необходимости тщательной коррекции фосфорно-кальциевого баланса у пациентов с уремическим зудом.

Мы нашли обратную зависимость между интенсивностью зуда и минеральной плотностью предплечья, оцениваемой денситометрически двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией. В группе пациентов с остеопорозом костей зуд был значительнее, чем у больных с нормальной МПК. Объяснить эти факты можно более значительными нарушениями фосфорно-кальциевого баланса у пациентов с остеопатиями. Вместе с тем зависимости зуда от минеральной плотности других отделов скелета не выявлено. В доступной литературе сведений о связи костных изменений и уремического зуда не найдено.

Нами обнаружена зависимость между уровнем креатинина крови перед сеансом ГД и интенсивно-

стью зуда – при более высоких значениях креатинина зуд у пациентов был сильнее. Однако мы не выявили влияния уровня мочевины и показателя КТ/V. В работах исследователей сведения о более выраженном зуде у пациентов, связанные с азотемией и неадекватным ГД [14,16,17] получили подтверждения не у всех авторов [15,18]. Наши данные показывают определенную значимость азотемии в генезе зуда, подчеркивая необходимость обеспечивать адекватный ГД.

Мы выявили прямую связь между выраженностью уремического зуда и такими проявлениями патологии сердечно-сосудистой системы, как наличие ИБС, стенокардии, наличие одышки, рентгенологическими признаками склероза и кальцификации аорты. В доступной литературе сведений о подобной зависимости не обнаружено. Возможное объяснение состоит в том, что изменения со стороны сердечно-сосудистой системы связаны с возрастом (у пожилых пациентов более выражена патология сердечно-сосудистой системы) и нарушением кальциевого баланса (у пожилых пациентов выше уровень кальция крови).

На выраженность зуда, по нашим данным, влияет тип диализаторов. Так, при использовании диализаторов «Фрезениус» (по сравнению с «Асахи») пациенты ощущали более сильный зуд. Влияние типов диализатора могло зависеть как от материала диализной мембраны, так и от способа ее стерилизации. При использовании множественного регрессионного анализа установлено, что важную роль играет способ стерилизации мембран диализаторов, причем при использовании диализаторов с химической стерилизацией (этиленоксидом) зуд у пациентов был выражен значительнее по сравнению с диализаторами, стерилизованными гамма-лучами или паром. Литературные данные о роли диализаторов в генезе зуда также неоднозначны. Имеются сведения о позитивном влиянии более биосовместимых синтетических мембран [5] вследствие меньшей активации комплемента и выделения цитокинов во время диализа. Однако есть данные, не подтверждающие роли контактной аллергии при использовании различных мембран [20]. Сведений о значимости способа стерилизации диализных мембран в генезе зуда в доступной литературе не обнаружено. Не вызывает больших сомнений, что применение физических методов стерилизации мембран (радиацией и паром) имеет преимущество над химическими, так как остатки этиленоксида, используемого для стерилизации мембран, могут вызывать аллергические реакции и зуд. Наши данные подтверждают это положение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зуд представляет собой серьезную проблему у больных на ГД, так как встречается часто (у 63% пациентов). Обнаружены следующие факторы, влияющие на его интенсивность: пожилой возраст пациентов, нарушения фосфорно-кальциевого баланса (более высокий уровень кальция крови до ГД, снижение минеральной плотности костей предплечья), выраженная азотемия, патология сердечно-сосудистой системы (ИБС, стенокардия, одышка, рентгенологические изменения аорты) и использование диализаторов с мембранами, стерилизованными этиленоксидом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Robertson KE, Mueller BA. Uremic pruritus. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53: 2159-2170
- 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
- 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
- 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
- Szepietowski JC, Sikora M, Kusztal M et al. Uremic pruritus: a clinical study of maintenance hemodialysis patients. *J Dermatol* 2002; 29(10): 621-627
- Adams J. Uremic pruritus related to duration, haemodialysis type in renal failure. *J Dermatol* 2002; 29(10): 621-627
- Stahle-Backdahl M. Uremic pruritus. Clinical and experimental studies. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh) 1989; 145: 1-38
- 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
- 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
- Cohen EP, Russell TJ, Garancis JC. Mast cells and calcium in severe uremic itching. *Am J Med Sci* 1992; 303(6): 360-365
- 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
- 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
- Friga V, Linos A, Linos DA. Is aluminum toxicity responsible for uremic pruritus in chronic hemodialysis patients? *Nephron* 1997; 75(1): 48-53
- Hiroshige K, Kabashima N, Takasugi M et al. Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am J Kidney Dis* 1995; 25(3): 413-419
- Subach RA, Marx MA. Evaluation of uremic pruritus at an outpatient hemodialysis unit. *Ren Fail* 2002; 24(5): 609-614
- Masi CM, Cohen EP. Dialysis efficacy and itching in renal failure. *Nephron* 1992; 62:257-261
- Mesic E, Tabakovic M, Habul V et al. Clinical characteristics of uremic pruritus in hemodialysis patients. *Acta Med Croatica* 2004; 58(5): 377-380
- Jakic M. Does uremic pruritus in hemodialyzed patients disappear only with replacement therapy? *Lijec Vjesn* 1999; 121(4-5): 118-122
- Dimkovic N, Djukanovic L, Radmilovic A et al. Uremic pruritus and skin mast cells. *Nephron* 1992; 61(1): 5-9
- 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
- Duo LJ. Electrical needle therapy of uremic pruritus. *Nephron* 1987; 47(3): 179-183
- 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
- Hiroshige K, Kabashima N, Takasugi M et al. Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am J Kidney Dis* 1995; 25(3):413-419
- Mettang T, Pauli-Magnus C, Alschner DM. Uraemic pruritus—new perspectives and insights from recent trials. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1558-1563
- Gilchrist BA, Stern RS, Steinman TI. Clinical features of pruritus among patients undergoing maintenance hemodialysis. *Arch Dermatol* 1982; 118(3): 154-156

Поступила в редакцию 16.04.2006 г.

© А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, А.А.Жлоба, Р.В.Голубев, 2006
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.633.478.5

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.А. Жлоба, Р.В. Голубев

НОВЫЙ СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

A.V. Smirnov, V.A. Dobronravov, A.A. Zhloba, R.V. Golubev

A NEW METHOD OF CORRECTION OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

Научно-исследовательский институт нефрологии и отдел биохимии научно-исследовательского центра Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить эффективность применения препарата ДМПС для коррекции гипергомоцистеинемии у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено 4-недельное открытое контролируемое проспективное исследование по сравнению эффективности монотерапии витаминами группы В и комбинированной терапии препаратом 2,3-димеркаптопропан-1-сульфонат натрия (ДМПС) в сочетании с витаминами группы В в отношении снижения концентрации общего гомоцистеина (Гци) в плазме крови больных, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД). Больным основной группы (n=20) после сеанса ГД с подкожным (n=10) или внутривенным (n=10) введением ДМПС начинали внутривенное введение фолината кальция, а также витаминов В₁₂ и В₆. 20 больным контрольной группы проведен только курс витаминов группы В. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** За сеанс стандартного ГД уровень Гци плазмы снижался на 32±8%. Более выраженное снижение Гци на ГД было обнаружено после подкожного (на 56±17%) и внутривенного (на 57±10%) введения ДМПС. Расчетная экскреция Гци составила 62,3±29,2 мкмоль за сеанс стандартного ГД и 224,0±57,0 мкмоль за сеанс ГД с предшествующим подкожным введением ДМПС. 4-недельный курс витаминов группы В привел к снижению уровня Гци в среднем на 43±19% (30,5±12,3 мкмоль/л до курса лечения и 16,0±4,3 мкмоль/л после курса в среднем). Та же схема лечения после однократного подкожного введения ДМПС привела к существенно более значительному снижению (нормализации) Гци плазмы: в среднем на 65±9%, с 27,4±5,3 мкмоль/л до 9,7±1,8 мкмоль/л. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение препарата ДМПС значительно увеличивает экскрецию Гци в ходе сеанса ГД, приводит к быстрому и существенному снижению уровня Гци плазмы и позволяет улучшить эффект коррекции гипергомоцистеинемии с помощью витаминов группы В.

Ключевые слова: гемодиализ, гипергомоцистеинемия, лечение.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to evaluate the influence of thiol-containing substance DMPS on the reduction of plasma total homocysteine (Hcy) concentration in hemodialysis (HD) patients. **PATIENTS AND METHODS.** A four-week long open controlled prospective investigation was carried on to compare the effectiveness of monotherapy with group B vitamins and combined therapy with sodium 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate (DMPS) in combination with group B vitamins in relation to a decrease of the concentration of total Hcy in blood plasma of chronic HD patients. In the main group patients (n=20) a HD session with a subcutaneous (n=10) or intravenous (n=10) injection of DMPS was followed by an intravenous injection of calcium folinate and vitamins B₁₂ and B₆. In the control group consisting of 20 patients only a course of group B vitamins was performed. **RESULTS.** A session of standard HD resulted in a 32±8% less level of plasma Hcy. A more pronounced decrease of Hcy after HD was observed following a subcutaneous (by 56±17%) and intravenous (by 57±10%) injection of DMPS. The calculated Hcy excretion was 62.3±29.2 mmol for a standard HD session and 224.0±57.0 mmol for the HD session preceded by a subcutaneous injection of DMPS. The 4 week-long course of group B vitamins resulted in a decreased level of Hcy at an average by 43±19% (30.5±12.3 mmol/l before the course of treatment and 16.0±4.3 mmol/l after the course at an average). The same scheme of treatment after a single subcutaneous injection of DMPS resulted in a substantially more considerable reduction (normalization) of plasma Hcy: at an average by 65±9%, from 27.4±5.3 mmol/l to 9.7±1.8 mmol/l. **CONCLUSION.** DMPS considerably increases excretion of Hcy during the HD session, results in a rapid and substantially decreased level of plasma Hcy and allows improvement of the effect of correction of hyperhomocysteinemia using group B vitamins.

Key words: hemodialysis, hyperhomocysteinemia, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на определенные сомнения [1–4], значительное число исследователей признают роль гипергомоцистеинемии (ГГци) как независимого фактора риска развития атеротромботических осложнений у больных, получающих заместительную

почечную терапию [5–9]. Актуальность этой проблемы весьма высока вследствие чрезвычайно широкой распространенности ГГци у этой категории пациентов [10–12]. Достаточно хорошо отрабатана схема лечения ГГци с помощью препаратов фолиевой кислоты и витаминов В₁₂ и В₆ (иногда в

сочетании с витаминами Е, С и/или бетаином), однако в большинстве случаев результатом является только более или менее значительное снижение уровня общего гомоцистеина (Гци) плазмы, но не его нормализация [13–15]. Известно, что после стандартного сеанса гемодиализа (ГД) уровень Гци плазмы снижается в среднем на 20–40%, однако объем экскреции Гци за сеанс составляет лишь около 100 мкмоль [16–18]. Существует предположение, что постдиализное снижение Гци обусловлено в первую очередь не выведением Гци, а изменениями его метаболизма, возможно, связанными с восстановлением активности соответствующих ферментов за счет удаления их ингибиторов [17–19]. Известно также, что основная часть плазменного пула Гци (около 80%) [11,18,20] связана с белками и не способна проникнуть через мембрану диализатора. Связывание Гци белками происходит преимущественно за счет окисления тиоловых групп белков с образованием внутренних дисульфидов Гци. Также в некотором количестве образуются гомоцистеинилированные белки по аминокетонам лизина и в небольшой степени возможна сорбция плохорастворимых дисульфидов Гци [20–22]. Логично предположить, что диссоциация этих связей, переводящая связанный с белком Гци в свободное состояние, должна приводить к увеличению экскреции Гци в диализат и к более значительному снижению концентрации этого вещества в плазме крови в ходе ГД. Известны единичные попытки снизить концентрацию Гци таким способом путем применения монотиола N-ацетилцистеина (АЦЦ) в качестве восстанавливающего агента, который действует через активные сульфгидрильные группы [23,24]. Целью данной работы была проверка представленной гипотезы с использованием дитиолового препарата 2,3-димеркаптопропан-1-сульфонат натрия (ДМПС).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 40 пациентов, получающих лечение программным ГД и давших информированное согласие на его проведение. Отбор больных из общего контингента пациентов отделения и включение пациентов в ту или иную группу производились случайным образом из числа стабильных по общему состоянию на момент начала исследования. Все больные получали лечение амбулаторным бикарбонатным ГД 3 раза в неделю на диализаторах Fresenius F6HPS, F7HPS (мембрана Polysulfone®) и Bellco BLS 517G (мембрана Diapex®). Скорость кровотока через диализатор составляла 220–280 мл/мин. В течение 2 месяцев перед исследованием больные не полу-

чали препаратов фолиевой кислоты и других витаминов группы В.

Группе больных (N=10) был определен уровень общего Гци плазмы до и после стандартного для данных больных сеанса ГД. Степень снижения уровня Гци плазмы (ССГ) рассчитывали по формуле: $ССГ = \frac{Гци_{до\ диализа} - Гци_{после\ диализа}}{Гци_{до\ диализа}} \times 100\%$. С целью оценки объема экскреции Гци за время сеанса дважды, через 30 мин и через 2 часа от начала ГД, были взяты пробы диализата, в которых измерена концентрация Гци. Величину экскреции Гци рассчитывали как произведение среднего арифметического от двух значений концентрации Гци диализата и общего объема диализирующего раствора, использованного за сеанс ГД. Объемная скорость потока диализирующего раствора во всех случаях составляла 500 мл/мин и была дополнительно откалибрована перед экспериментом. Ультрафильтрацию не профилировали.

Со следующего сеанса ГД было начато 4-недельное открытое контролируемое проспективное исследование по сравнению эффективности монотерапии витаминами группы В и комбинированной терапии ДМПС в сочетании с витаминами группы В в отношении снижения концентрации Гци в плазме крови.

Во время данного сеанса ГД пробы плазмы крови и диализата для определения содержания Гци были взяты повторно у тех же больных по той же схеме, однако за 30 мин до начала ГД больным вводили 5 мл 5% (250 мг) раствора ДМПС (Unithiolum, ФГУП «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А.Семашко, Москва) подкожно в область дельтовидной мышцы руки, свободной от артериовенозной фистулы.

Другим 10 больным основной группы проводили внутривенную инфузию 750 мг ДМПС в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида в артериальную линию экстракорпорального контура в течение всего сеанса ГД. Увеличение дозы ДМПС в 3 раза было предпринято в связи с неизбежной потерей части препарата через диализную мембрану. Определение концентрации Гци в диализате у этой группы больных не производили.

Сразу по окончании ГД с введением ДМПС начинали терапию витаминами группы В. Внутривенно струйно вводили 50 мг фолината кальция (Leucovorinum-LANS, «ЛЭНС-Фарм», Россия), 500 мкг витамина В₁₂ и 50 мг витамина В₆. Кратность введения фолината кальция и витамина В₁₂ составляла 1 раз в неделю, а витамина В₆ – 3 раза в неделю после ГД.

Контрольную группу составили 20 больных, которым был проведен 4-недельный курс витаминов группы В по той же схеме, но без предвари-

Таблица 1

Группы больных, принявших участие в исследовании
(ХГН – хронический гломерулонефрит; ХП – хронический пиелонефрит)

	Число пациентов	Пол (м/ж)	Возраст	Этиология ХПН	Месяцев на гемодиализе	КТ/V (среднее за 6 мес)
ДМПС подкожно	10	4 / 6	47,8±13,8 (27-65)	ХГН-7 Васкулит-1 Поликистоз-1 ХП-1	75,6±46,2 (10-139)	1,31±0,1
ДМПС внутривенно	10	7 / 3	48,5±12,5 (19-68)	ХГН-6 Поликистоз-2 ХП-2	36,3±24,4	1,28±0,08 (8-88)
Витамины гр.В (Без ДМПС)	20	15 / 5	42,3±13,6 (19-65)	ХГН-13 Сах.диабет-3 Поликистоз-2 ХП-1 Васкулит-1	50,0±30,2 (9-92)	1,28±0,12

тельного введения ДМПС. Уровень Гци плазмы определяли перед очередным сеансом ГД до и после курса лечения.

Некоторые клинические данные изучаемых групп больных приведены в табл. 1. За исключением преобладания пациентов женского пола в первой группе в отличие от двух других групп достоверных статистических различий между группами нет.

Забор проб и определение уровня общего Гци в плазме и диализате методом высокоэффективной жидкостной хроматографии проводили по ранее описанным методикам [12,25,26].

Статистическую обработку материала производили с использованием лицензионного пакета программ прикладного статистического анализа SPSS for Windows 12,0. Применяли стандартные параметрические и непараметрические методы оценки межгрупповых различий. Критическим уровнем достоверности нулевой гипотезы считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все больные, принявшие участие в исследовании, исходно имели ГГци (Гци ≥ 12 мкмоль/л) (табл. 2–4,6). После стандартного сеанса ГД уровень Гци плазмы снизился у всех больных, а степень сни-

Таблица 2

Динамика Гци плазмы во время стандартного сеанса гемодиализа

Пациенты	Время ГД, час	Степень снижения мочевины; %	УФ, л	Гци в диализате, 30 мин; мкмоль/л	Гци в диализате, 2 часа; мкмоль/л	Гци плазмы до ГД; мкмоль/л	Гци плазмы после ГД; мкмоль/л	Степень снижения Гци; %	Объем экскреции Гци; мкмоль
1	4	73	2,8	0,73	0,43	24,7	15,9	36	71,2
2	4	69	1,5	0,85	0,52	26,8	15,7	41	83,2
3	4	74	2,5	0,5	0,16	28,6	19,9	30	40,4
4	3,5	70	3,0	0,45	0,26	30,8	24,4	21	38,3
5	4,5	67	2,5	0,56	0,25	27,8	16,8	40	55,7
6	5	66	2,9	0,4	0,57	23,6	17,2	27	74,2
7	5	70	3,3	0,84	0,69	24,8	14,9	40	117,3
8	4,5	52	3	0,21	0,17	15,4	12,8	17	26,2
9	4	74	3	0,61	0,79	40,6	26,3	35	86,1
10	4	65	2,5	0,29	0,21	35,6	23,1	35	30,6
$\bar{X} \pm m$	4,3±0,5	68±6,5	2,7±0,5	0,57±0,2	0,43±0,2	27,9±6,9	18,7±4,5	32±8	62,3±29,2

Таблица 3

Динамика Гци плазмы во время сеанса гемодиализа с предшествующим подкожным введением 250 мг ДМПС

Пациенты	Время ГД, час	Степень снижения мочевины; %	УФ, л	Гци в диализате, 30 мин; мкмоль/л	Гци в диализате, 2 часа; мкмоль/л	Гци плазмы до ГД; мкмоль/л	Гци плазмы после ГД; мкмоль/л	Степень снижения Гци; %	Объем экскреции Гци; мкмоль
1	4	71	2,5	1,75	1,22	32,5	12,6	61	181,9
2	4	70	1,5	2,06	1,94	31,9	12,3	61	243,0
3	4	76	2,5	4,48	0,68	23,4	5,6	83	316,1
4	3,5	73	2,5	3,69	1,27	28,5	12,9	55	266,6
5	4,5	68	3,0	1,18	0,52	20,9	5,4	82	117,3
6	5	61	3,0	1,32	1,42	21,5	14,5	33	209,6
7	5	69	3,0	1,61	1,53	25,4	15,4	39	240,2
8	4,5	65	2,8	2,64	1,03	22,8	11,3	50	252,9
9	4	72	2,5	2,7	1,34	36,4	19,5	46	247,5
10	4	60	2,8	1,27	1,41	30,6	16,5	46	164,6
$\bar{X} \pm m$	4,3±0,5	68,5±5,1	2,6±0,5	2,38±1,1	1,24±0,4	27,4±5,3	12,6±4,4	56±17	224,0±57,0

Таблица 4

**Динамика Гци плазмы во время сеанса гемодиализа
с внутривенным введением 750 мг ДМПС**

Пациенты	Время ГД; час	Степень снижения мочевины; %	УФ; л	Гци плазмы до ГД; мкмоль/л	Гци плазмы после ГД; мкмоль/л	Степень снижения Гци; %
1	4	69	2,6	23,3	10,6	55
2	4	71	1,8	28,9	10,9	62
3	4	70	2,8	32,3	12,7	61
4	5	67	1,5	38,1	8,3	78
5	4	66	1,8	45,0	21,4	52
6	4,5	71	3,0	45,6	17,4	62
7	4	69	2,5	48,1	23,6	51
8	4,5	69	3,5	29,8	15,5	48
9	4	68	2,7	36,9	21,4	42
10	4	77	1,7	28,0	10,5	62
$\bar{X} \pm m$	4,2 $\pm$ 0,35	69,7 $\pm$ 3,0	2,5 $\pm$ 0,6	35,6 $\pm$ 8,5	15,2 $\pm$ 5,5	57 $\pm$ 10

Таблица 5

Средние показатели динамики Гци за сеанс гемодиализа по группам

	Гци до диализа, мкмоль/л	Гци после диализа, мкмоль/л	Степень снижения Гци, %	Экскреция Гци за сеанс диализа, мкмоль
Диализ без ДМПС	27,9 $\pm$ 6,9	18,7 $\pm$ 4,5*	32 $\pm$ 8	62,3 $\pm$ 29,2*
ДМПС подкожно	27,4 $\pm$ 5,3	12,6 $\pm$ 4,4*	56 $\pm$ 17*	224,0 $\pm$ 57,0*
ДМПС внутривенно	35,6 $\pm$ 8,5	15,2 $\pm$ 5,5	57 $\pm$ 10*	Не определяли
	Н/д	* p<0,05	*p<0,05 при сравнении с ГД без введения ДМПС	*p<0,05

жения Гци (ССГ) и объем экскреции Гци составили в среднем 32 $\pm$ 8 (от 17 до 41) % и 62,3 $\pm$ 29,2 (от 26,2 до 117,3) мкмоль за сеанс ГД соответственно (табл. 2).

После подкожного введения 250 мг ДМПС снижение Гци было более значительным (табл. 3). ССГ варьировала от 33 до 83%, составив в среднем 56 $\pm$ 17%. При этом объем экскреции Гци был в среднем 224,0 $\pm$ 57,0 (от 117,3 до 316,1) мкмоль за сеанс ГД. Постдиализный уровень Гци при подкожном введении ДМПС оказался достоверно (p<0,05) ниже, чем при стандартном ГД, а ССГ и объем его экскреции – достоверно (p<0,05) больше (табл. 2, 3, 5).

После внутривенного введения 750 мг ДМПС концентрация Гци в плазме крови также снизилась у всех пациентов (табл. 4). ССГ при внутривенном способе введения ДМПС была практически такой же, как и при подкожном (57 $\pm$ 10%, от 42 до 78%), и достоверно (p<0,01) выше, чем при стандартном ГД (табл. 2, 4, 5). Постдиализные уровни Гци оказались в среднем выше, чем после подкожного введения ДМПС, и ниже, чем после стандартного ГД, но эти различия не являются статистически достоверными (табл. 5).

Исходный средний уровень Гци до начала лечения в основной и контрольной группах достоверно не различался (рисунок). После 4-недельного курса терапии витаминами группы В у больных, получивших ДМПС подкожно, произошло почти трехкратное (на 65 $\pm$ 9% в среднем) снижение кон-

центрации Гци в плазме крови, а конечные значения Гци оказались достоверно ниже (p<0,001), чем в других группах. При этом у 9 больных из 10 произошло не только снижение, но и нормализация (Гци<12 мкмоль/л) уровня Гци (конечный уровень Гци у 10-й пациентки составил 13,8 мкмоль/л).

В группе больных, получивших курс комбинированной терапии внутривенным введением ДМПС и витаминами группы В, конечный уровень Гци был также достоверно (p<0,01) ниже исходного, а степень снижения Гци составила в среднем 42 $\pm$ 16%. Однако в отличие от группы больных, получивших ДМПС подкожно, у этих пациентов отмечено не-

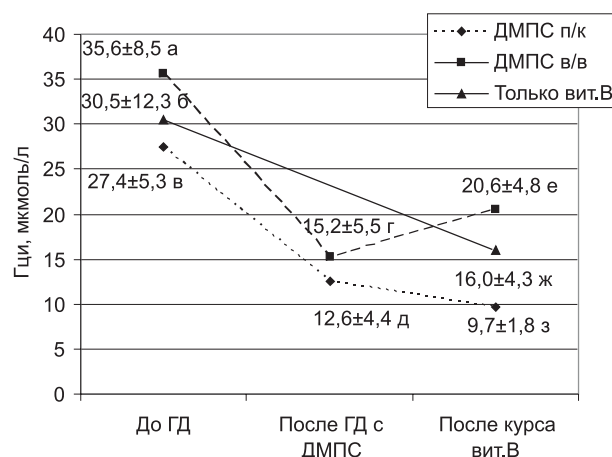


Рис. 1. Изменение концентрации Гци плазмы под влиянием терапии (цифровые значения представлены в виде $\bar{X} \pm m$) а-б, а-в, б-в – различия недостоверны; а-е - p<0,01; б-ж - p<0,001; в-з - p<0,0001; г-д – различие недостоверно; з-ж, з-е - p<0,001; ж-е – различие недостоверно.

Таблица 6

**Изменение уровня Гци плазмы под влиянием
4-недельного курса терапии витаминами
группы В**

Паци- енты	Гци плазмы до курса вит.гр.В, мкмоль/л	Гци плазмы после курса вит.гр.В, мкмоль/л	Степень снижения Гци, %
1	44,9	11,6	74
2	28,7	11,2	61
3	24,7	19,4	21
4	66,2	25,0	62
5	47,5	19,5	59
6	27,9	10,5	62
7	38,0	21,5	43
8	27,5	22,0	20
9	32,3	11,9	63
10	14,1	14,7	-4
11	21,6	16,2	25
12	25,5	17,2	33
13	27,4	21,3	22
14	23,6	14,1	40
15	27,4	13,7	50
16	21,8	11,9	45
17	45,9	18,7	59
18	18,0	12,2	32
19	22,1	11,9	46
20	24,8	14,8	40
X±m	30,5±12,3	16,0±4,3	43±19

которое недостоверное нарастание конечного уровня Гци по сравнению с его уровнем после ГД на фоне введения ДМПС (15,2±5,5 и 20,6±4,8 мкмоль/л соответственно, $p=0,09$). После курса лечения витаминами группы В уровень Гци в данной группе снизился по сравнению с последиализным уровнем только у 3 больных из 10, а по абсолютным значениям ни в одном из случаев не достиг нормы.

Монотерапия витаминами группы В привела к достоверному ($p<0,001$) снижению уровня Гци плазмы в среднем на 43±19% (30,5±12,3 мкмоль/л до курса лечения и 16,0±4,3 мкмоль/л после курса) (табл. 6). После 4 недель лечения уровень Гци снизился во всех случаях, за исключением одного. Следует отметить, что у данного пациента степень ГГци была весьма небольшой и осталась практически на прежнем уровне (14,1 мкмоль/л до лечения и 14,7 мкмоль/л после). В данной группе нормализация (<12 мкмоль/л) Гци плазмы отмечена у 6 больных из 20 (30%).

Как подкожное, так и внутривенное введение ДМПС не сопровождалось какими-либо серьезными побочными реакциями. При подкожном введении ДМПС в одном случае наблюдали образование волдыря в месте инъекции, исчезнувшее через 3–3,5 часа; в другом – мелкую уртикарную сыпь на плече и верхней части грудной клетки, появившуюся спустя 8–10 часов после инъекции и окончательно разрешившуюся после очередного планового диализа.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день существуют две основные возможности снижения уровня Гци у диализных больных: назначение высоких доз витаминов группы В, среди которых особое значение имеют фолаты, а также интенсификация ГД [14,18,19,27]. При этом предполагают, что при увеличении дозы ГД уровень Гци снижается главным образом не вследствие увеличения его поступления из крови в диализат, а из-за улучшения метаболизма и повышения способности тканей к реметилированию Гци за счет удаления неких, точно не идентифицированных уремических токсинов [17,18,19,27,28].

Однако поиски такой модификации диализного лечения, которая позволила бы быстро и существенно увеличить объем экскреции Гци во время сеанса ГД, продолжаются [18,30]. Согласно существующим представлениям, низкий уровень экскреции Гци при ГД обусловлен главным образом тем, что большая часть Гци плазмы связана с белками. Косвенно это подтверждается тем фактом, что концентрация цистеина плазмы, имеющего практически такую же молекулярную массу (121 Да), что и Гци (135 Да), но представленного в основном в виде свободной фракции, после ГД снижается в существенно большей степени, чем Гци [20]. Помимо этого, по данным тех же авторов, свободный Гци также диализируется хуже, чем свободный цистеин, вероятно, вследствие того, что свободная фракция Гци плазмы представлена в основном окисленной формой Гци – димером Гци гомоцистином [20,29]. Таким образом, для того, чтобы увеличить экскрецию Гци в процессе ГД, необходимы воздействия, переводящие Гци в свободную восстановленную форму, легко проникающую через мембрану диализатора. Наш выбор остановился на дитиоловом соединении ДМПС, поскольку благодаря наличию двух тиоловых групп в его молекуле (а не одной, как в случае АЦЦ) он теоретически способен переводить все связанные дисульфидные формы Гци в состояние восстановленного свободного тиола, а не связанного вещества.

Данное предположение подтверждается в представляемом исследовании достоверно более выраженным снижением концентрации Гци плазмы крови при проведении ГД с подкожным или внутривенным введением ДМПС, а также значительным увеличением поступления Гци в диализирующий раствор.

Эффект от однократного введения ДМПС оказался несколько менее выраженным по сравнению с результатами, полученными А. Sholze и соавт. [23] при применении АЦЦ. Однако следует учитывать, что количество используемого лекарственного вещества в нашем исследовании было существенно

меньше (250–750 мг), чем в вышеупомянутой работе, где однократная доза АЦЦ составляла 5000 мг. Эти сопоставления косвенно подтверждают более значительную эффективность дитиолов в восстановлении связанного Гци в сравнении с веществами, содержащими только одну тиоловую группу. Представляется вполне вероятным, что увеличение дозы ДМПС позволит усилить его действие в отношении снижения уровня ГГци.

Даже увеличенный под влиянием ДМПС объем выведения Гци при ГД в несколько раз ниже, чем суточный объем поступления Гци в плазму крови из клеток организма (около 1200 мкмоль в сутки, по данным А.В. Guttormsen и соавт. [31]). Однако надо иметь в виду и другой возможный механизм влияния ДМПС на снижение концентрации Гци плазмы, помимо прямого увеличения экскреции Гци. Известно, что ДМПС традиционно применяется для дезинтоксикации при отравлениях многими органическими и неорганическими соединениями. ДМПС активными сульфгидрильными группами связывается с находящимися в крови и тканях ионами или веществами, способными блокировать тиоловые группы ферментов, и инактивирует их с образованием нетоксичных водорастворимых комплексов [32]. Вероятно, эффект ДМПС в отношении ГГци может быть обусловлен и восстановлением активности ферментов, участвующих в метаболизме Гци.

Терапия витаминами группы В, основу которой составляют фолаты, давно и относительно успешно используется для коррекции ГГци. Наше исследование подтвердило определенную эффективность данной схемы терапии. Следует отметить, что внутривенное введение фолината кальция является более удобным и безопасным для больного, чем пероральный прием фолатов, поскольку позволяет исключить проблемы, связанные с возможным нарушением всасывания фолатов в кишечнике, а также полностью контролировать процесс терапии, не приводя при этом к существенному удорожанию лечения.

В ходе 4-недельного проспективного исследования нами также было продемонстрировано, что даже однократное введение ДМПС приводит к существенному улучшению результатов терапии витаминами группы В. У 9 больных из 10, получивших ДМПС подкожно с последующим внутривенным введением фолината кальция, витаминов В₁₂ и В₆, удалось добиться полной нормализации уровня общего Гци плазмы. Причина гораздо меньшей эффективности сочетания внутривенной инфузии ДМПС и терапии витаминами группы В неясна. Объяснить этот факт простой потерей части пре-

парата через мембрану диализатора при введении ДМПС непосредственно в кровопроводящую систему вряд ли возможно, поскольку показатели снижения Гци за сеанс ГД при подкожном и при внутривенном введении ДМПС оказались почти одинаковыми. Вероятно, имеют место различия в фармакокинетике ДМПС при подкожном и внутривенном способах введения. Так, известно, что ДМПС при внутривенном введении весьма быстро реагирует с тиолсодержащими субстанциями плазмы крови. Через 15 минут после внутривенного введения только около 10% от введенного количества ДМПС продолжает циркулировать в крови в исходной, восстановленной форме. Остальные 90% представляют собой смешанные дисульфиды [33]. Возможно, что более медленное всасывание ДМПС из подкожного депо в кровоток приводит к более равномерному распределению препарата в исходной форме в тканях, где он способен инактивировать вещества, блокирующие тиоловые группы ферментов, участвующих в метаболизме Гци. Более определенный ответ может быть получен только в ходе дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данном исследовании продемонстрирована эффективность и безопасность однократного применения ДМПС у больных на ГД для коррекции ГГци. Парентеральное введение ДМПС приводит к значительному увеличению поступления Гци в диализирующий раствор, быстро и существенно снижению уровня Гци плазмы в ходе стандартного сеанса ГД. Кроме того, применение ДМПС значительно улучшает результаты последующей терапии витаминами группы В.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sirrs S, Duncan L, Djurdjev O et al. Homocyst(e)ine and vascular access complications in hemodialysis patients: insights into a complex metabolic relationships. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 738-743
2. Suliman ME, Qureshi AR, Barany P et al. Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 1727-1735
3. Mezzano D, Pais E, Aranda E et al. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int* 2001; 60: 1844-1851
4. Bayes B, Cruz Pastor M, Bonal J et al. Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 106-112
5. Chauveau P, Chadeaux B, Coude M et al. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int* 1993; 43: S72-S77
6. Robinson K, Gupta A, Dennis V et al. Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk

of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. *Circulation* 1996; 94: 2743-2748

7. Manns BJ, Burgess ED, Hyndman ME et al. Hyperhomocyst(e)inemia and the prevalence of atherosclerotic vascular disease in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 669-677

8. Kunz K, Petitjean P, Lisri M et al. Cardiovascular morbidity and endothelial dysfunction in chronic HD patients: is homocysteine the missing link? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1934-1942

9. Zoccali C, Mallamaci F. Homocysteine and risk in end-stage renal disease: a matter of context. *Kidney Int* 2006; 69: 204-206

10. Dennis VW, Robinson K. Homocysteinemia and vascular disease in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: S-11-S-17

11. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52: 10-20

12. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Голубев РВ и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология* 2005; 9(2): 48-52

13. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL et al. High dose B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49: 147-152

14. Bostom AG, Shemin D, Gohn RY et al. Treatment of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients and renal transplant recipients. *Kidney Int* 2001; 59: 246-252

15. Gonin JM, Nguyen H, Gonin R et al. Controlled trials of very high dose folic acid, vitamins B12 and B6, intravenous folinic acid and serine for treatment of hyperhomocysteinemia in ESRD. *J Nephrol* 2003; 16: 522-534

16. Hultberg B, Andersson A, Sterner G. Plasma homocysteine in renal failure. *Clin Nephrol* 1993; 40: 230-234

17. Arnadottir M, Berg AL, Hegbrant J, Hultberg B. Influence of haemodialysis on plasma total homocysteine concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 142-146

18. De Vriese AS, Langlois M, Bernard D et al. Effect of dialyser membrane pore size on plasma homocysteine levels in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2596-2600

19. Massy ZA. Potential strategies to normalize the levels of homocysteine in chronic renal failure patients. *Kidney Int* 2003; 63 [Suppl. 84]: S134-S136

20. Suliman ME, Anderstam B, Lindholm B, Bergstrom J. Total, free, and protein-bound sulphur amino acids in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2332-2338

21. Жлоба АА, Иванова СЮ. Изучение свойств и выявление экспрессии рецептора активированного α 2-макроглобулина человека. *Клиническая лабораторная диагностика* 2002; 4: 7-11

22. Sass JO, Nakanishi T, Sato T et al. S-homocysteinylated transthyretin is detected in plasma and serum of humans with different types of hyperhomocysteinemia. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310: 242-246

23. Scholze A, Ringer C, Beige J. et al. Acetylcysteine reduces plasma homocysteine concentration and improves pulse pressure and endothelial function in patients with end stage renal failure. *Circulation* 2004; 109: 369-374

24. Friedman AN, Bostom AG, Laliberty P et al. The effect of N-acetylcysteine on plasma total homocysteine levels in hemodialysis: a randomized, controlled study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 442-446

25. Жлоба АА, Блашко ЭЛ. Определение общего гомоцистеина в плазме крови методом обращеннофазной жидкостной хроматографии с использованием колонок C_8 и C_{18} . *Ученые записки СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова* 2004; XI (2): 20-25

26. Zhloba AA, Blashko EL. Liquid chromatographic determination of total homocysteine in blood plasma with photometric detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004; 800 (1-2): 275-280

27. Friedman AN, Bostom AG, Levey AS et al. Plasma total homocysteine levels among patients undergoing nocturnal versus standart hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 265-268

28. Chambers JC, Ueland PM, Obeid OA et al. Improved vascular endothelial function after oral B vitamins: An effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine. *Circulation* 2000; 102(20):2479-2483

29. Refsum H, Smith AD, Ueland PM et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004; 50: 3-32

30. House AA, Wells GA, Donnelly JG et al. Randomised trial of high-flux vs low-flux haemodialysis: effects on homocysteine and lipids. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1029-1034

31. Guttormsen AB, Ueland PM, Svarstad E, Refsum H. Kinetic basis of hyperhomocysteinemia in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 52: 495-502

32. Машковский МД. *Лекарственные средства; в 2-х тт.* Медицина, М., 1994; т.2; 221-222

33. Hurlbut KM, Maiorino RM, Mayersohn M et al. Determination and metabolism of dithiol chelating agents. XVI: Pharmacokinetics of 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate after intravenous administration to human volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268(2): 662-668

Поступила в редакцию 19.05.2006 г.

© Ю.А.Макарова, А.Н.Шишкин, М.В.Эрман, В.В.Козлов, 2006
УДК 616.611-002-036.12-053.2

Ю.А. Макарова, А.Н. Шишкин, М.В. Эрман, В.В. Козлов

РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА, ДЕБЮТИРОВАВШЕГО В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Yu.A. Makarova, A.N. Shishkin, M.V. Erman, V.V. Kozlov

RETROSPECTIVE ESTIMATION OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS STARTING IN CHILDHOOD

Кафедры терапии, педиатрии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Целью исследования явился анализ течения морфологически подтвержденных форм хронического гломерулонефрита (ХГН) от дебюта в детском и подростковом возрасте до взрослого периода жизни; оценка влияния клинико-лабораторной симптоматики дебюта ХГН на его дальнейшее течение. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проанализировано течение заболевания у 110 пациентов с морфологически верифицированной формой ХГН, дебют которого пришёлся на детский возраст. В исследовании учитывались преморбидный фон дебюта заболевания, наследственный фактор, данные (клинические и лабораторные) медицинской документации больных о течении заболевания на разных его этапах. Максимальный период наблюдения составил 42 года. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В морфологической структуре ХГН значительно преобладал мезангиально-пролиферативный (50,9%), а считающийся характерным для детского возраста липоидный нефроз встречался лишь у 10,0% больных. У большинства пациентов 71 (65,6%) развилась стойкая артериальная гипертензия, ХПН выявлена у 39 (35,5%) больных, а летальный исход возник у 10 (9,1%) пациентов. Достоверного влияния морфологической формы на течение и исход ХГН выявлено не было. При этом отмечались корреляции между клинико-лабораторными показателями дебюта ХГН и возникновением стойкой артериальной гипертензии, непрерывного рецидивирования заболевания, развитием ХПН. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В проведенном исследовании показана взаимосвязь между клинико-лабораторной симптоматикой дебюта ХГН и характером дальнейшего течения заболевания, а также выделены ранние предикторы неблагоприятного течения ХГН.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, детский возраст, дебют, неблагоприятное течение, клинические проявления, прогноз.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to analyze the course of morphologically confirmed forms of chronic glomerulonephritis (CGN) from its debut in childhood and adolescence to adult age, to assess the effects of clinical-laboratory symptoms of CGN debut on its further course. **MATERIALS AND METHODS.** The course of the disease was analyzed in 110 patients with a morphologically verified form of CGN with debut in childhood. The investigation took in consideration the premorbid background of the disease debut, hereditary factor, clinical and laboratory data of the medical documentation of the patients concerned with the course of the disease at its different stages. The maximum period of observations was 42 years. **RESULTS.** In the morphological structure of CGN prevailing was the mesangial-proliferative form (50.9%) and the lipid nephrosis considered to be characteristic of the child age was found but in 10.0 % of patients. In 71 patients (65.6%) persistent arterial hypertension developed, in 39 (35.5%) patients CGN was diagnosed, lethal outcome took place in 10 patients (9.1%). No reliable influence of the morphological form on the course and outcome of CGN was revealed. However there was a correlation between the clinical-laboratory indices of the CGN debut and the appearance of persistent arterial hypertension, continuous recurrences of the disease, development of CGN. **CONCLUSION.** The investigation has shown an interrelation between the clinical-laboratory symptoms of the CGN debut and the character of the further course of the disease. The early predictors of the unfavorable development of CGN were also established.

Key words: chronic glomerulonephritis, child age, debut, unfavorable course, clinical manifestations, prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

Хронические заболевания почек и органов мочеиспускания у детей занимают третье место по частоте после заболеваний дыхательной системы и органов пищеварения [1]. В структуре нефрологической патологии гломерулонефрит не является ведущим заболеванием, но по серьезности прогноза считается одним из лидирующих [2]. Течение ХГН часто приобретает прогресси-

рующий характер и приводит к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [3].

В научной литературе течение ХГН у взрослых представлено более подробно, а об особенностях заболевания, дебютировавшего у детей, встречаются единичные публикации. До настоящего времени выявлено недостаточно данных о факторах неблагоприятного течения ХГН, возникшего в детском и подростковом возрасте.

У детей с первичным ХГН изучены не все механизмы прогрессирования болезни, приводящие к быстрой утрате почечных функций и инвалидизации [4]. Практически нет данных о раннем прогнозировании неблагоприятного течения ХГН у детей. Также поэтапный анализ течения болезни представлен в литературе фрагментарно.

Во многих научных исследованиях приводятся данные о возможности использования динамического наблюдения за состоянием азотовыделительной функции почек в целях прогнозирования течения ХГН. Встречаются данные о прогностической важности некоторых лабораторных показателей и клинических симптомов дебюта в дальнейшем течении ХГН [5,6]. К таковым отнесены степень выраженности протеинурии в дебюте гломерулонефрита, артериальная гипертензия, скорость клубочковой фильтрации, фосфолипидный состав плазмы [7,8,9]. В других исследованиях оценивается влияние клинико-иммунологических показателей на прогрессирование ХГН у детей [10]. Некоторые авторы придают большое значение клиническим синдромам и морфологическим вариантам ХГН в дальнейшем развитии заболевания [11]. Большое значение в прогрессировании ХГН отдается нефротическому синдрому (НС) [12,13] и артериальной гипертензии [14]. При анализе течения гломерулонефрита встречаются упоминания о влиянии преморбидного фона и отягощенной наследственности больного, определяющих характер и особенности течения ХГН [15,16].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Целью работы явился анализ течения морфологически подтвержденных форм ХГН от дебюта в детском и подростковом возрасте до взрослого периода жизни; выявление факторов, определяющих исход заболевания; оценка влияния клинико-лабораторной симптоматики дебюта ХГН на его дальнейшее течение. Для решения поставленных задач были проанализированы 110 больных хроническим гломерулонефритом, дебютировавшим в возрасте от трех месяцев до 17 лет (62 мужчин и 48 женщин).

Критериями включения в группу исследования были дебют ХГН в детском и подростковом периоде жизни, верификация морфологической формы ХГН методом нефробиопсии, наличие зафиксированных в истории болезни данных о течении заболевания на разных его этапах. В исследование не вошли пациенты с бактериурией, вторичным ХГН, тубулоинтерстициальным нефритом. Продолжительность наблюдения за больными варьировала от 5 до 42 лет (в среднем $30,6 \pm 1,1$ года). Средний воз-

раст больных в дебюте был $11,4 \pm 0,5$ года. Минимальный возраст (3 и 6 месяцев) был у двух детей.

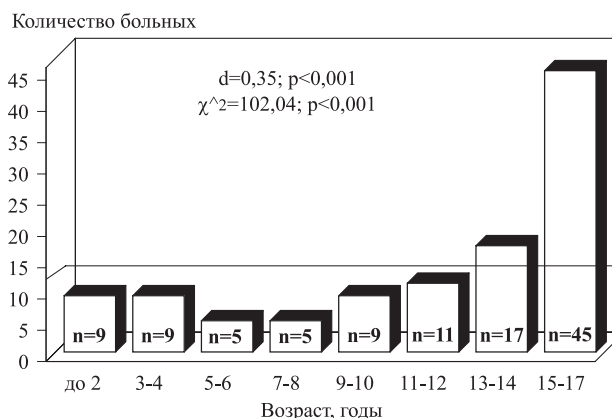
Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной (дескриптивной) статистики включали оценку среднего арифметического ($\bar{X}$), средней ошибки среднего значения (m) – для признаков, имеющих непрерывное распределение, а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями.

Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента, а при сравнении частотных величин – χ^2 -критерий Пирсона и точный метод Фишера (ТМФ). Использовали также методы множественных межгрупповых различий: H-критерий Краскела–Уоллиса, факторный дисперсионный анализ (ANOVA). При сравнении парных (сопряженных) выборок (например, при изучении индивидуальной динамики биохимических показателей) использовали парный t_d -критерий (Стьюдента). Анализ зависимости между признаками проводили с помощью g-критерия Пирсона, r_s -критерия Спирмена и χ^2 -критерия Пирсона. Статистическая обработка материала выполнялась на ЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее часто дебют ХГН наблюдался у пациентов в возрасте от 15 до 17 лет, существенно реже – от 5 до 8 лет (рисунок).

Основные этапы течения заболевания анализировались по возникновению определенных собы-



Распределение больных по возрасту, в котором дебютировал хронический гломерулонефрит (n=110).

тий ХГН (дебют заболевания, время проведения нефробиопсии, формирование стойкой артериальной гипертензии (АГ), утрата работоспособности, выявление ХПН (креатинин сыворотки крови 0,15 ммоль/л и более), начало терапии гемодиализом, время последнего обследования и наступления смерти больного).

В соответствии с результатами исследования нефробиоптата структуру ХГН составили 6 основных групп: нефрит с минимальными изменениями (НСМИ) – 10,0%, мембранозный ХГН (МГН) – 3,6%, мембранозно-пролиферативный ХГН (МПГН) – 22,7%, мезангиально-пролиферативный ХГН (МЗПГН) – 50,9%, IgA нефропатия – 9,1%, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) – 3,6% больных. Из всех морфологических вариантов гломерулонефрита выявлено преобладание МЗПГН, а больных с липоидным нефрозом было в 5 раз меньше.

У всех пациентов нефробиопсия была выполнена в различные от дебюта ХГН периоды, но в среднем через $6,9 \pm 0,7$ года. Средний возраст больных на момент проведения исследования был $18,3 \pm 0,8$ года. Только у 33 из 110 (30,0%) больных морфологический вариант гломерулонефрита был установлен в течение первого года от начала заболевания. Максимальный период от дебюта ХГН до нефробиопсии составил 40 лет. Отмечено, что яркая клиническая симптоматика в дебюте способствовала более быстрой верификации морфологической формы ХГН. Например, при сочетании низкого уровня альбумина сыворотки крови и отеочного синдрома в дебюте заболевания нефробиопсия проводилась раньше ($r=0,21$; $p=0,03$). У больных с высокими показателями холестерина сыворотки крови на фоне НС нефробиопсия также выполнялась в более ранние сроки от дебюта болезни ($r=-0,20$; $p=0,04$).

У 35 больных возникновению ХГН предшествовали острые вирусные инфекции (ОРВИ), острый гломерулонефрит (ОГН), ангина, вакцинация (ассоциированной дифтерийно-столбнячной вакциной; БЦЖ; вакциной против полиомиелита), перенесенный инфекционный мононуклеоз.

В анамнезе 9 пациентов выявлена отягощенная наследственность по ХГН. Из них у 4 (44,4%) больных установлен МЗПГН, у 2 (22,2%) выявлен МПГН, по 1 (11,1%) пациенту было с НСМИ, IgA нефропатией и ФСГС. При сравнении течения ХГН у больных с наличием и отсутствием отягощенной наследственности по данному заболеванию выявлены достоверные различия. Характер течения ХГН у больных с имеющейся неблагоприятной наследственностью по данной патологии был

наиболее неблагоприятным. Стойкая АГ у этих пациентов ($n=9$) возникала через $7,3 \pm 2,2$ года от начала заболевания ($t=2,40$; $p=0,018$), а у больных без отягощенного наследственного анамнеза развивалась позже – через $11,5 \pm 0,5$ года. Артериальная гипертензия выявлена у 7 (77,8%) из 9 пациентов с неблагоприятной наследственностью и в дальнейшем у 5 (55,6%) из них развивалась ХПН. У 1 (11,1%) больного с МПГН – летальный исход в возрасте 18 лет.

У 65 пациентов (59,1%) дебют заболевания сопровождался артериальной гипертензией, а стойкое повышение уровня артериального давления в дальнейшем выявлено у 71 больного в среднем через $11,1 \pm 0,5$ года от дебюта ХГН. Более быстрому появлению стойкой АГ способствовали выраженные клинические проявления дебюта, включающие артериальную гипертензию, макрогематурию, нефротический синдром. У пациентов с макрогематурией в дебюте заболевания артериальная гипертензия в дальнейшем регистрировалась в возрасте $9,3 \pm 1,3$ года, а без макрогематурии – в более поздние сроки ($12,9 \pm 0,8$ года). У больных с НС на фоне липоидного нефроза стойкая артериальная гипертензия развивалась в среднем на 3 года раньше, чем у всех остальных пациентов. Время появления АГ у больных всеми морфологическими формами ХГН, кроме НСМИ, значительно не различалось между собой (ANOVA: $F=0,48$; $p>0,10$).

Рецидивы ХГН после дебюта зафиксированы в историях болезни у 105 из 110 пациентов, причем у 20 (19,0%) из них отмечено непрерывно рецидивирующее течение. Количество рецидивов заболевания варьировало от 5 до 40. Выделены некоторые клинические симптомы и лабораторные показатели дебюта ХГН, способствующие формированию непрерывно рецидивирующего течения заболевания. Это гипопроотеинемия ($r=-0,27$; $p=0,004$), гипоальбуминемия ($r=-0,27$; $p=0,022$), артериальная гипертензия ($r=0,17$; $p=0,075$), гиперхолестеринемия ($r=0,24$; $p=0,011$) и повышенный уровень мочевины крови ($r=0,29$; $p=0,002$). У многих больных с непрерывно рецидивирующим течением ХГН выявлялись такие хронические заболевания, как тонзиллит, гастрит, вирусный гепатит С. Отмечены корреляции между непрерывным рецидивированием ХГН и скоростью наступления стойкой потери трудоспособности пациентов ($r=-0,42$; $p=0,006$), развитием ХПН ($r=-0,53$; $p<0,001$), началом заместительной терапии программным гемодиализом ($r=0,23$; $p=0,014$), летальным исходом ($r=0,46$; $p<0,001$).

Патогенетическая терапия в дебюте ХГН про-

водилась не у всех пациентов. Кортикостероиды перорально были назначены 41 больному, пульс-терапию кортикостероидами получили 11 пациентов, цитостатики – 15, антикоагулянты – 23. В остальных случаях лечение было симптоматическим или отсутствовало совсем. Назначение и длительность патогенетической терапии в дебюте ХГН зависели от выраженности клинической симптоматики ($r=0,29$; $p=0,012$), низкого уровня альбумина сыворотки крови ($r=-0,25$; $p=0,031$) и повышенного уровня протромбина крови ($r=0,27$; $p=0,021$).

У 39 пациентов (35,5%) в процессе течения гломерулонефрита развилась ХПН. В структуре ХПН преобладали пациенты мужского пола (66,7%). Больных с ХПН не было в группе липоидного нефроза. Наибольшее количество пациентов с ХПН – 21 (53,8%) в группе МЗПГН. Частота развития ХПН при мембранозном ХГН составила 3%, при МПГН – 31%, при IgA нефропатии – 5%, при ФСГС – 8%. Достоверного различия времени наступления ХПН между морфологическими группами выявлено не было ($F=1,14$; $p=0,36$). Выявлено, что чем выше были в дебюте показатели мочевины ($r=-0,47$; $p=0,003$), протромбина ($r=-0,38$; $p=0,018$), α_2 -глобулина ($r=-0,50$; $p=0,001$) и протеинурия ($r=-0,49$; $p=0,002$), тем быстрее развивалась ХПН. Уровень этих показателей в дебюте заболевания можно расценить предикторами более раннего возникновения ХПН. Отмечена зависимость между скоростью возникновения ХПН, с одной стороны, и содержанием общего белка сыворотки крови ($r=0,61$; $p=0,001$) и величиной клубочковой фильтрации ($r=0,43$; $p=0,006$) в дебюте заболевания – с другой. Чем меньше были эти показатели в дебюте, тем быстрее развивалась в дальнейшем ХПН. Связь между этими показателями, установленная с помощью множественного регрессионного анализа, представлена в формуле, на основании которой могут быть предсказаны сроки возникновения ХПН:

$$T = -23,82 + 0,451 \times \text{ОБ} + 0,098 \times \text{КФ}$$

где: Т – время от дебюта заболевания до развития ХПН, годы;

ОБ – уровень общего белка крови в дебюте, г/л;

КФ – клубочковая фильтрация в дебюте, мл/мин.

Отмечено неблагоприятное влияние присоединения стойкой АГ на темпы развития ХПН ($r=0,50$; $p<0,001$). В среднем ХПН развивалась через $11,7 \pm 1,9$ года от дебюта болезни и чаще в возрасте $20,3 \pm 2$ года. Минимальный период от выявления заболевания до начала терапии программным гемодиализом составил 2 года у больного с МЗПГН (дебют ХГН в 12 лет), а максимальный

(23 года) – у пациента с IgA нефропатией, возникшей в возрасте 1 года.

Из всех больных с ХПН умерло 10 человек, среди которых были 9 мужчин (14,5% от общего числа мужчин) и 1 женщина (2,1%; $\chi^2=3,67$; $p=0,053$; $r_s=0,21$; $p=0,023$). Возраст скончавшихся пациентов находился в пределах от 17 до 56 лет (в среднем $24,3 \pm 2,7$ года).

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы предполагали, что в морфологической структуре ХГН будет преобладать НСМИ, но благодаря проведению нефробиопсии всем пациентам этот морфологический вариант составил всего лишь 10%. Наибольшую по численности больных группу составил МЗПГН (50,9%). В практике уделяется большое значение морфологической формы ХГН в предположении дальнейшего течения болезни [11]. По данным проведенного нами исследования выявлено, что морфологическая форма ХГН имела меньшее влияние на характер заболевания, чем клиничко-лабораторные проявления в дебюте, такие как артериальная гипертензия [9,14], макрогематурия, нефротический синдром [12,13], повышенный уровень мочевины и протромбина, снижение клубочковой фильтрации. Далее у этих пациентов в более ранние сроки возникла стойкая АГ, быстрее развивалась ХПН и чаще наблюдались летальные исходы. Отмечено, что назначение патогенетической терапии зависело от выраженности клинической симптоматики, уровня протромбина крови и альбумина сыворотки крови в дебюте заболевания. Наиболее неблагоприятное течение заболевания наблюдалось у пациентов мужского пола и больных с наличиемотягощенной по ХГН наследственности [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в прогнозировании характера течения ХГН недостаточно ориентироваться на морфологическую форму заболевания. Необходимо учитывать клиничко-лабораторные проявления дебюта ХГН, которые могут расцениваться как ранние предикторы прогрессирования и неблагоприятного течения заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Самарина ВН, Стерлюс СК, Опыт организации диспансерного наблюдения за детьми с хронической патологией на педиатрическом участке. *Педиатрия* 1988; 3: 74-75
2. Эрман МВ. *Болезни мочевой системы у детей. Клиничко-социальные аспекты*: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1996; 12
3. Архипов ВВ, Папаян АВ, Дикова НС и др. Хроническая почечная недостаточность у детей Санкт-Петербурга: эпидемиология, этиология, заместительная терапия, ле-

тельность. *Нефрология* 1999; 3: 39-43

4. Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol* 2005; 5 (9-10): 503-512

5. Смирнова НН. *Факторы риска и критерии прогрессирования гломерулонефрита у детей*: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб; 22

6. Delos Santos NM, Wyatt RJ. Pediatric IgA nephropathies: clinical aspects and therapeutic approaches. *Semin Nephrol* 2004; 24: (3): 269-286

7. Сергеева КМ. Факторы прогрессирования гломерулонефрита у детей. *Нефрология* 1997; (1): 33-38

8. Стахурлова ЛИ. *Прогностическое значение и особенности нефропатий с минимальной и умеренной протеинурией у детей*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 1996; 19

9. Игнатенко ГА, Мухин ИВ, Пилипенко ВВ и др. Суточная вариабельность артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом. *Нефрология* 2003; 7 (2): 50-54

10. Жесткова ВВ. *Клинико-иммунологические критерии диагностики и прогнозирования течения гломерулонефрита у детей*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 1996; 14

11. Лоскутова СА, Чупрова АВ, Мовчан ЕА, Дуничева ОВ. Прогноз хронического гломерулонефрита, дебютировавшего в детском возрасте. *Нефрология и диализ* 2003; 5 (2): 22-32

12. Шишкин АН. *Нефротический синдром: этиология, патогенез, клинико-морфологические особенности, течение, прогноз, лечение*: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1995; 17

13. Тареева ИЕ, Полянцева ЛР, Кутырина ИМ. Нефротический синдром: этиология, патогенез, клиника. *Клиническая медицина* 1993; (1): 47-51

14. Кутырина ИМ, Мартынов МЮ, Швецов НЛ, Лившиц НЛ и др. Артериальная гипертензия при хроническом гломерулонефрите: частота выявления и эффективность лечения. *Тер архив* 2004; 9: 10-15

15. Delos Santos NM, Wyatt RJ. Pediatric IgA nephropathies: clinical aspects and therapeutic approaches. *Semin Nephrol* 2004; 24(3): 269-286

16. Целикова ФД. *Диагноз и прогноз наследственного нефрита у детей с учетом его клинико-морфологического полиморфизма и генетической гетерогенности*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997; 19

Поступила в редакцию 11.06.2006 г.

© И.В.Мухин, 2006
УДК 616.611-002-036.12:612.123]-08

И.В. Мухин

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ЛИПИДНЫЕ И ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ, А ТАКЖЕ ЧАСТОТУ ДОСТИЖЕНИЯ КОНЕЧНЫХ ТОЧЕК У НОРМОТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

I.V. Mukhin

THE INFLUENCE OF LONG-TERM DIFFERENTIATED HYPOLIPIDEMIC THERAPY ON LIPID AND PLEIOTROPIC EFFECTS AND FREQUENCY OF ATTAINMENT OF TERMINAL POINTS FOR NORMOTENSIVE CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS PATIENTS

Кафедра пропедевтической терапии и клинической кардиологии Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, Украина

РЕФЕРАТ

Гиперлипидемия является одним из метаболических потенциально модифицируемых факторов прогрессии хронических гломерулонефритов. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** заключалась в сравнительной оценке частоты достижения целевых уровней липидов у больных хроническим гломерулонефритом с гиперлипидемией на фоне лечения статинами, фибратами и никотиновой кислотой, а также влияния такой терапии на некоторые лабораторные показатели и частоту достижения конечных точек. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 36 пациентов первичным хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек, распределенные в зависимости от фенотипа гиперлипидемии в 3 группы. В первую включены 12 больных, которым назначали статины, во вторую – 10 пациентов, которых лечили никотиновой кислотой, а в третью – 14 больных, которых лечили фенофибратом. Общая продолжительность исследования составила 25 месяцев. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Частота достижения целевых уровней липидов крови при 25-месячном лечении составила: для статинов – 66,7%, для фибратов – 57,1%, для никотиновой кислоты – 50%. Статины обладают противовоспалительным эффектом, проявляющимся снижением С-реактивного протеина и суточной протеинурии. Никотиновая кислота способствует формированию гиперурикемии. Фенофибрат обладает гипоурикемическим, противовоспалительным и фибринолитическим качествами. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Лечение статинами и фибратами в большей степени, чем никотиновая кислота позволило снизить частоту развития хронической почечной недостаточности и артериальной гипертензии, а также предотвратить возникновение нефатального инфаркта миокарда.

Ключевые слова: дифференцированная гиполлипидемическая терапия, липидный и плеiotропный эффекты, липидснижающие препараты, хронический гломерулонефрит.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to comparatively assess the frequency of attaining the desired levels of lipids in chronic glomerulonephritis patients with hyperlipidemia known to be one of metabolic potentially modifying factors of progress of chronic glomerulonephritis, against the background of treatment with statins, fibrates and nicotinic acid as well as the influence of such therapy on certain laboratory indices and frequency of attainment of the terminal points. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation included 36 primary chronic glomerulonephritis patients with a noncompromised function of the kidneys. The patients were divided into three groups depending on the hyperlipidemia phenotype. The first group consisted of 12 patients treated with statins, the second group (10 patients) treated with nicotinic acid, and the third group (14 patients) treated with phenofibrate. The total duration of the investigation was 25 months. **RESULTS.** The frequency of attaining the desired levels of lipids in the blood during 25 months of treatment was as follows: for statins – 66.7%, for fibrates – 57.1%, for nicotinic acid – 50%. The anti-inflammatory effect of statins manifested itself as a decrease of C reactive protein and diurnal proteinuria. Nicotinic acid facilitates the formation of hyperuricemia. Phenofibrate has hypouricemic, anti-inflammatory and fibrinolytic properties. **CONCLUSION.** The treatment with statins and fibrates, in a greater extent than nicotinic acid, allowed frequency of the development of chronic renal failure and arterial hypertension to be decreased, and the non-fatal myocardial infarction to be prevented.

Key words: differentiated hypolipidemic therapy, lipid and pleiotropic effects, lipid-lowering medicines, chronic glomerulonephritis

ВВЕДЕНИЕ

Прогрессирование хронических гломерулонефритов (ХГН) сегодня рассматривается с позиции

воздействия комплекса модифицируемых и не модифицируемых факторов иммунной и неиммунной природы, оказывающих негативное влияние на тем-

пы прогрессии заболевания и в совокупности определяющих сроки наступления хронической почечной недостаточности (ХПН) [1].

На состоявшемся в 2003 году в Берлине Всемирном конгрессе нефрологов были определены основные направления лечения и профилактики прогрессирующих заболеваний почек. Согласно современным воззрениям, гиперлипидемия (Г) относят к потенциально модифицируемым факторам прогрессии ХГН и кардиоваскулярной патологии у почечной категории больных вне зависимости от функционального состояния почек [2]. Скорость прогрессии почечного заболевания при наличии Г зависит от сывороточных уровней общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и апоВ [2].

Цель работы заключалась в оценке частоты достижения целевых уровней липидов у больных ХГН с Г на фоне лечения статинами, фибратами, препаратами никотиновой кислоты, влиянии такой терапии на некоторые лабораторные показатели и частоту достижения конечных точек.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 36 больных ХГН с Г. Распределение в группы наблюдения проводили после предварительного фенотипирования согласно классификации, предложенной экспертами ВОЗ. Критериями включения в исследование считали: наличие Г, не нефротический уровень протеинурии, скорость клубочковой фильтрации >90 мл/минуту, мезангиопролиферативный или мезангиокапиллярный варианты ХГН. Критерии исключения: ИБС, нефротический синдром, артериальная гипертензия, ожирение, синдром печеночного холестаза и цитолиза, нарушения функции кишечника.

При наличии фенотипа 2а назначали статины (симvastатин или atorvastатин 10-40 мг/сутки) (1-я группа, $n=12$), при 2б подтипе – никотиновую кислоту (2-я группа, $n=10$), при 4-м типе – фибраты (фенофибрат 200 мг/сутки) (3-я группа, $n=14$). Других препаратов пациенты не получали.

Ввиду того, что рандомизация проводилась только на основании типа Г, группы больных различались по возрасту: 1-я и 2-я ($\chi^2=6,2$, $p=0,02$), 1-я и 3-я ($\chi^2=3,6$, $p=0,04$) и длительности ХГН – 1-я и 3-я ($\chi^2=3,2$, $p=0,04$). Группы не различались по полу: 1-я и 2-я ($\chi^2=0,8$, $p=0,3$), 2-я и 3-я ($\chi^2=0,9$, $p=0,2$), 1-я и 3-я ($\chi^2=0,9$, $p=0,2$). 1-я группа отличалась от 3-й по преобладанию мезангиопролиферативного варианта ХГН ($\chi^2=4,1$, $p=0,03$).

До лечения и через 25 месяцев от начала терапии по формуле Cockcroft-Gault рассчитывали ско-

рость клубочковой фильтрации (СКФ), определяли суточную протеинурию (СП), уровни мочевого кислоты крови (МК), фибриногена (Ф), С-реактивного протеина (СРП), фибринолитическую активность плазмы (ФАП), концентрацию ОХ, ТГ, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ЛПОНП, ЛПВП.

Нефробиопсию выполняли при помощи иглы Силвермена под контролем ультразвука. Морфологические варианты ХГН устанавливали согласно классификации экспертов ВОЗ (1995 г.).

В течение 3 месяцев с момента начала лечения осуществляли подбор дозы препарата. Целевыми уровнями считали: ОХ $< 5,2$ ммоль/л, ЛПНП $< 3,4$ ммоль/л, ТГ $< 1,7$ ммоль/л, ЛПВП $> 0,9$ ммоль/л [2, 3]. Индивидуально подобранную дозу пациенты продолжали получать на протяжении 25 месяцев. При необходимости проводили коррекцию.

За конечные точки приняты: ХПН, артериальная гипертензия и нефатальный инфаркт миокарда.

Статистическую обработку проводили при помощи программ «Statistica 5.1» и «Biostatistica 4.03» с подсчетом критериев Стьюдента и хи-квадрат (χ^2). Статистически значимые различия определяли при уровне $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 1 представлена частота достижения целевых значений сывороточных липидов в финале исследования. Наибольшая частота оптимальных значений липидограммы получена у больных 1-й группы (66,7%), несколько меньшая частота – в группе больных, получавших фенофибрат (57,1%). Наименьшая частота достижения целевых уровней липидов наблюдалась у лиц, получавших никотиновую кислоту (50%).

На рис. 2 показана способность статинов снижать СП и СРП.

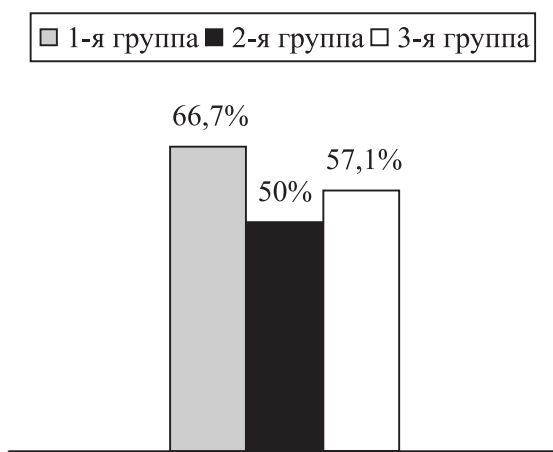
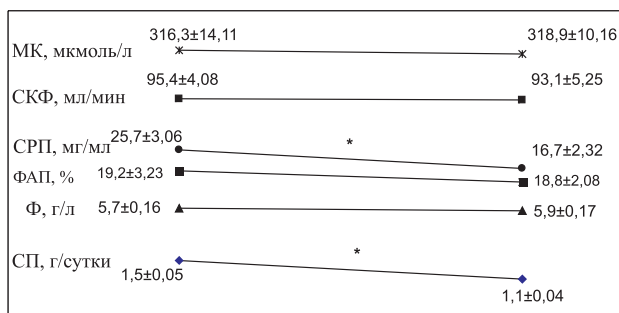
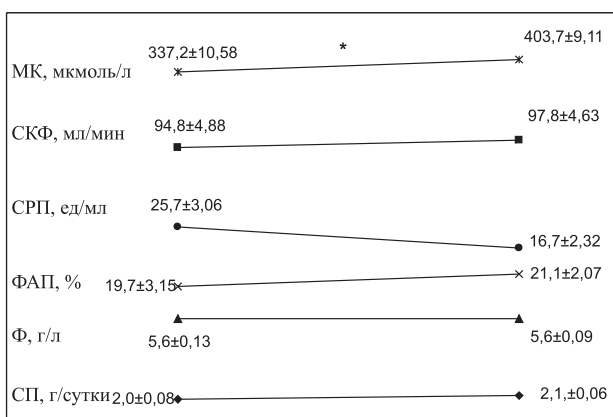


Рис. 1. Частота достижения целевых значений липидов крови к моменту окончания исследования.



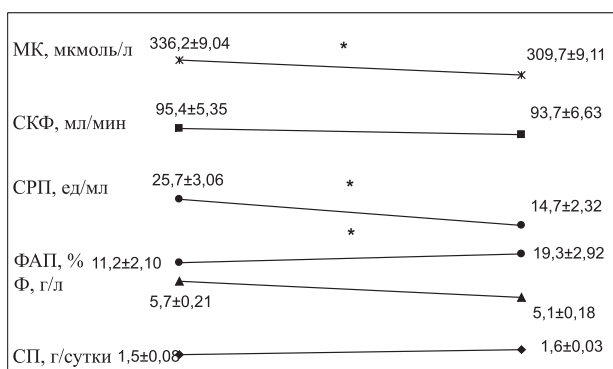
Примечание: * – статистически достоверные различия показателей до и после лечения (при $p < 0,05$).

Рис. 2. Динамика СП, СКФ, Ф, ФАП, МК и СРП до и после лечения у больных 1-й группы (X+m).



Примечание: * – статистически достоверные различия показателей до и после лечения (при $p < 0,05$).

Рис. 3. Динамика СП, СКФ, Ф, ФАП, МК и СРП до и после лечения у больных 2-й группы (X+m).



Примечание: * – статистически достоверные различия показателей до и после лечения (при $p < 0,05$).

Рис. 4. Динамика СП, СКФ, Ф, ФАП, МК и СРП до и после лечения у больных 3-й группы (X+m).

Как следует из рис. 3, никотиновая кислота способствует развитию гиперурикемии. В то же время фенофибрат продемонстрировал гипоурикемический эффект и способность снижать сывороточную концентрацию СРП и ФАП (рис. 4).

На рис. 5 представлена частота достижения конечных точек. За время наблюдения у пациен-

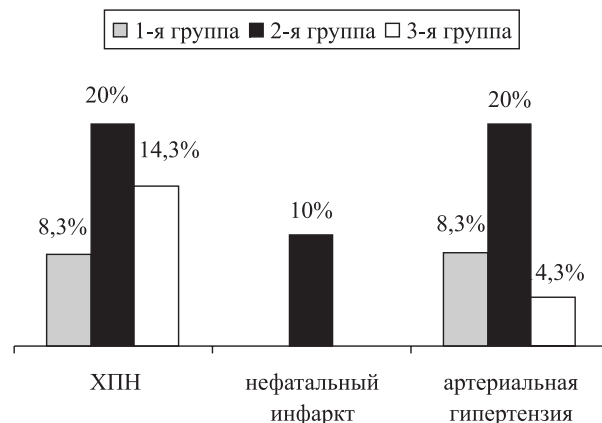


Рис. 5. Частота достижения конечных точек.

тов 1-й и 3-й групп отмечена более низкая частота развития ХПН и артериальной гипертензии по сравнению с группой, получавшей никотиновую кислоту.

За время наблюдения отмечены следующие нежелательные эффекты. В 1-й группе: транзиторное повышение печеночных ферментов у 1 (8,3%) больного. Во 2-й группе в 1 (10,0%) случае наблюдалась диспепсия и у 2 (20,0%) переходящая гиперемия кожных покровов и тахикардия. В 3-й группе у 2 (14,3%) пациентов отмечено появление запора и абдоминального болевого синдрома, в связи с чем у 1 (7,1%) из них препарат был отменен.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез Г у больных ХГН представляется многофакторным, но одно из центральных мест в нем занимает протеинурия, причем это касается в одинаковой степени и самых благоприятных вариантов течения заболевания [1, 4]. При НС показана эффективность 7–12-месячного приема ловастатина, способствующего снижению не только уровня ОХ на 34%, но и протеинурии на 63% [5].

Фиксация липидов в почечных структурах (подциты, мезангиоциты, эпителий канальцев) приводит к гиперклеточности и увеличению мезангиального матрикса, усилению моноцитарной инфильтрации, окислению ЛПНП с формированием кислородных радикалов и индукции апоптоза мезангиальных клеток [6].

Считается, что мезангиальные клетки связывают и окисляют ЛПНП, что стимулирует пролиферацию мезангия и ускоряет развитие гломерулосклероза. Фильтрующиеся в клубочках липопротеины, осаждающиеся в канальцах, индуцируют тубулоинтерстициальные изменения, финалом которых является склероз интерстиция [7].

Одним из механизмов, лежащих в основе торможения нефросклеротических процессов при использовании гиполипидемических средств,

является угнетение фиксации липидов в ткани почек, пролиферации мезангиальных клеток и накопление мезангиального матрикса [1]. В результате медикаментозного снижения уровней ЛПНП и ЛПОНП уменьшается уровень их окисленных форм, привлекается меньше моноцитов, это приводит к снижению синтеза пенистых клеток и высвобождению факторов роста [3].

Препаратами выбора для лечения Г у нефрологической категории пациентов считаются ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины). Их эффективность продемонстрирована в многочисленных исследованиях (4S, LIPID, CARE, ASCOT-LLA), показавших меньшую частоту развития сердечно-сосудистых событий.

В настоящее время интерес исследователей привлекают плейотропные эффекты статинов, играющие весьма важное значение в патогенезе ХГН. За счет способности восстанавливать утраченную барьерную функцию сосудистого эндотелия и увеличения синтеза оксида азота, продемонстрированы вазоактивный, противоишемический и антитромботический эффекты статинов [8].

Увеличение мочевой кислоты в крови является одним из негативных эффектов препаратов никотиновой кислоты, что делает невозможным ее применение при ХГН, протекающих с гиперурикемией. В последние годы гиперурикемию рассматривают с позиции метаболического фактора прогрессии хронической болезни почек [9].

Целесообразность применения фибратов при изолированной гипертриглицеридемии обусловлена тем, что такая Г увеличивает риск сердечно-сосудистой патологии на 14% у мужчин и на 37% у женщин. Гиполипидемическая активность фибратов при 2б и 4-м типах Г более выражена, чем при 2а фенотипе. По некоторым оценкам, фибраты превосходят статины по интенсивности снижения ТГ и увеличения ЛПВП [10]. Фенофибрат по гиполипидемической эффективности превосходит других представителей фибратов – гемфиброзил и безафибрат.

Фибраты понижают уровень фактора VII фосфолипидного комплекса, активность тромбоцитов и выработку ингибитора активатора плазминогена. Фенофибрат снижает плазменные концентрации фибриногена (Ф) на 7–23% у больных с 2б фенотипом. Важность этого феномена заключается в том, что гиперфибриногенемия признана независимым фактором риска ИБС и ее осложнений, а если учесть, что фенофибрат снижает уровень мочевой кислоты крови, то это обстоятельство следует расценивать с позиции дополнительного позитивного механизма, противостоящего возник-

новению и прогрессированию сердечно-сосудистой патологии [10]. Следует отметить, что до 60% метаболита в виде фиброевой кислоты покидает организм с почками, что делает невозможным применение фенофибрата при ХПН [11]. Имеются сообщения о нецелесообразности его применения при гломерулонефритах, протекающих с нефротическим синдромом [6].

Обсуждаются противовоспалительные эффекты фенофибрата и его способность снижать концентрацию СРП. Это позволяет рассматривать его в качестве средства предотвращения развития ИБС у почечной категории больных. Сообщается о преимуществе 200 мг фенофибрата в сравнении с 10 мг аторвастатина по способности снижать плазменную концентрацию СРП и интерлейкина-6 [10].

Фенофибрат влияет на плазменные концентрации протеидов, задействованных в процессах коагуляции, фибринолиза и активности тромбоцитов. Показана способность фенофибрата улучшать вазомоторную функцию сосудистого эндотелия. Показана способность предотвращать появление микроальбуминурии при сахарном диабете [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Частота достижения целевых уровней липидов крови при 25-месячном лечении составила: у больных, получавших статины, – 66,7%, у лиц, лечившихся фибратами, – 57,1% и 50% на фоне терапии никотиновой кислотой.

2. Статины обладают противовоспалительным эффектом, проявляющимся снижением СРП и СП.

3. Никотиновая кислота способствует возникновению гиперурикемии.

4. Фенофибрат обладает гипоурикемическим, противовоспалительным и фибринолитическим качеством.

5. Лечение статинами и фибратами в большей степени, чем никотиновая кислота, способствовало снижению частоты развития ХПН и артериальной гипертензии, а также способствовало предотвращению возникновения нефатального инфаркта миокарда.

6. Результаты исследования свидетельствуют о ренопротекторной и кардиопротекторной роли гиполипидемической терапии статинами и фибратами у нормотензивных больных ХГН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ. Дислипидемии и проблемы нефропротекции. *Нефрология* 2002; (2): 8-14
2. Батюшин ММ. *Нефрология: основы доказательной терапии*. Феникс, Ростов на Дону, 2005; 348
3. Волков ВИ. Атеросклероз и атеротромбоз: патогенез

нез, клинические проявления, лечение. *Лікування та діагностика* 2002; (2): 13-22

4. Гвозденко ТА, Антонюк МВ, Новгородцева ТП. К вопросу о липидных нарушениях у больных хроническим пиелонефритом. *Нефрология* 2006; 1: 50-55

5. Fried ZF, Orchard TJ, Kasiske BZ. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-269

6. Колина ИБ, Ставровская ЕВ, Шилов ЕМ. Дислипидемия и хронические прогрессирующие заболевания почек. *Тер арх* 2004; (9): 75-78

7. Корякова НН. Патогенетические механизмы ренопротективного действия статинов при хроническом гломерулонефрите. *Нефрология* 2005; (3): 57-59

8. Пиріг ЛА. Патогенетичне лікування імуноопосередкованих гломерулопатій. *Мистецтво лікування* 2004; (2): 10-13

9. Syrjanen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 34-42

10. Bruckert E, Baigts F. Comparison of the efficacy of the simvastatinas standard fibrate therapy in the treatment of primary hypercholestrolemia and combined hyperlipidemia. *Clin Cardiol* 1995; 18: 621-629

11. Latoszek L, Szostak WB. Comparative studies on the influence of different fibrates on serum lipoprotein in endogenous hyperlipoproteinemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 33-34

Поступила в редакцию 18.03.2006 г.

© Э.К.Петросян, А.Н.Цыгин, А.Е.Шестаков, В.В.Носиков, 2006
УДК 616.61-008.6-053.2-02:575

Э.К. Петросян, А.Н. Цыгин, А.Е. Шестаков, В.В. Носиков

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

E.K. Petrosyan, A.N. Tsygin, A.E. Shestakov, V.V. Nosikov

GENETIC MARKERS OF NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN

Российский государственный медицинский университет, Научный центр здоровья детям, РАМН, Государственный научно-исследовательский институт «Генетика», Москва, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определить полиморфизм генов IL-4 в промотерной области (С-590Т) и IL-13 в 4-м экзоне (G4257A), NPHS1 в 3-м экзоне (G349A), NPHS2 в 5-м экзоне (G755A) у больных с нефротическим синдромом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Изучение полиморфных маркеров генов IL-4, IL-13, NPHS1 и NPHS2 проводилось у 74 больных с нефротическим синдромом в возрасте от 1 года до 18 лет. Все пациенты были разделены на две большие группы: I группа – 53 ребенка с нефротическим синдромом с минимальными изменениями (НСМИ) и II группа – 21 ребенок с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлена достоверная ассоциация полиморфного маркера IL-13 с НСМИ ($\chi^2=7,64$; $p<0,05$) и полиморфных маркеров NPHS1 ($\chi^2=6,25$; $p<0,05$) и NPHS2 с ФСГС ($\chi^2=9,18$; $p<0,05$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Проведенное исследование позволило выявить ассоциации различных генетических маркеров с НСМИ и ФСГС, тем самым подтвердить гипотезу о различных патогенетических механизмах в структуре данных морфологических форм.

Ключевые слова: нефротический синдром с минимальными изменениями, фокально-сегментарный гломерулосклероз, гены IL-4, IL-13, NPHS1, NPHS2.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to define polymorphism of genes IL-4 in the promoter areas (C-590T) and IL-13 in the 4th exone (G4257A), NPHS1 in the 3rd exone (G349A), NPHS2 in the 5th exone (G755A) in patients with the nephrotic syndrome. **PATIENTS AND METHODS.** Studying the polymorphic markers of genes IL-4, IL-13, NPHS1 and NPHS2 was carried out in 74 patients with the nephrotic syndrome in the age from 1 through 18 years. All patients were divided into two big groups: the first group – 53 children with the nephrotic syndrome with minimal changes (NSMC) and the second group – 21 patients with focal-segmental glomerulosclerosis (FSGS). **RESULTS.** The authentic association of polymorphic marker IL-13 with NSMC ($\chi^2=7.64$; $p<0.05$) and polymorphic markers NPHS1 ($\chi^2=6.25$; $p<0.05$) and NPHS2 with FSGS was established ($\chi^2=9.18$; $p<0.05$). **CONCLUSION.** The research has allowed revealing an association of various genetic markers with NSMC and FSGS and thus the hypothesis was confirmed about various pathogenetic mechanisms in the structure of the morphological forms in question.

Key words: nephrotic syndrome with minimal changes, focal-segmentary glomerulosclerosis, genes IL-4, IL-13, NPHS1, NPHS2

ВВЕДЕНИЕ

Термин «идиопатический» нефротический синдром (НС) часто используется при описании гетерогенной группы гломерулопатий, наблюдаемых в детском возрасте. Наиболее частой морфологической основой НС у детей являются минимальные изменения, встречающиеся в зависимости от расовой принадлежности в 35–80% случаев [1,2]. Клинически нефротический синдром с минимальными изменениями (НСМИ) характеризуется высокоселективной протеинурией, преимущественно альбуминурией и положительной ответной реакцией на глюкокортикоидную терапию. Однако около 10% больных имеют стероидрезистентную форму НСМИ. При данном заболевании нередко наблюдается рецидивирующее течение, а также стероидзависимые формы. Известно, что в основе патогенеза НСМИ лежит дисфункция Т-лимфоцитов, активация которых определяет гиперпродук-

цию ряда цитокинов-IL-4, IL-10; IL-13. Ряд авторов предполагает, что гиперсекреция данных цитокинов обусловлена полиморфизмом кодирующих их генов [3–5].

Вторым по частоте морфологической формой НС в детском возрасте является фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), составляющий примерно 10–15% случаев НС у детей. В настоящее время нет четкой концепции патогенеза ФСГС. Считается, что в ряде случаев он может быть исходом НСМИ вследствие выраженного отложения фибрина и тромбоцитов [6]. Другой гипотезой развития ФСГС является усиление процессов апоптоза подоцитов, приводящих к подоцитопении и «оголению» участков базальной мембраны с формированием в них склероза [7,8].

Клубочковый фильтр состоит из трех слоев: фенестрированный эндотелий, базальная мембрана и подоциты, соединенные между собой щеле-

Характеристика больных с НСМИ

Признаки	Количество
Пациенты	53
Пол (девочки/мальчики)	16/37
Атопические реакции	39
Возраст дебюта заболевания (лет)	4,9 (1,2-14,8) ¹
Длительность заболевания (лет)	5,3 (0,6-14) ¹
Рецидивы заболевания	6,4 (2-13)
Стероидчувствительные/стероидрезистентные формы	49/4
Стероидзависимые формы	35
Рецидивирующие/часторецидивирующие формы	5/9
Больные с почечной недостаточностью	0
Больные в ремиссии	9

¹ – среднее значение (диапазон в годах).**Характеристика больных с ФСГС**

Признаки	Количество
Пациенты	21
Пол (девочки/мальчики)	11/10
Атопические реакции	4
Возраст дебюта заболевания	9,3 (0,4-14) ¹
Длительность заболевания	3,8 (0,6-6,7) ¹
Стероидчувствительные/стероидрезистентные формы	2/19
Больные с почечной недостаточностью нет/есть	17/4
Больные в ремиссии	0

¹ – среднее значение (диапазон в годах).

вой диафрагмой. Все три слоя обеспечивают зарядно-селективную функцию клубочка, ограничивая фильтрацию белка. Наиболее важную роль в этом процессе играет подоцит с его сложной внутриклеточной структурой и межподоцитарная щелевая диафрагма (ЩД). Основным белком ЩД является нефрин. Как известно, мутация гена нефрина-NPHS1, расположенного на 19-й хромосоме [9], лежит в основе врожденного нефротического синдрома финского типа. Он состоит из 29 экзонов. Среди финской популяции отмечаются две мутации: делеция во 2-м экзоне – Fin-major и нонсенс-мутация в 26-м экзоне – Fin-minor. Обе мутации ведут к нарушению синтеза нефрина. С полиморфизмом гена NPHS1 A. Landenkari и соавт. связывают часто рецидивирующие, стероидзависимые и стероидрезистентные формы НС при минимальных изменениях [10].

Другим белком ЩД, мутация которого может привести к развитию НС, является подоцин. Роль подоцина в формировании НС была наиболее изучена после обнаружения гена, кодирующего этот белок. NPHS2- ген подоцина расположен в хромосоме 1q25-q31 [11]. Мутация подоцина выявлена в 45–55% случаев при семейном НС и в 8–20% случаях спорадически возникшего НС.

Наиболее частой мутацией NPHS2 является R229Q. Гетерозиготный полиморфизм, сочетающийся с другими мутациями подоцина, и гомозиготная мутация R229Q выявлены в некоторых

семьях с аутосомно-рецессивным НС [12]. В то же время клиническое значение мутации R229Q не совсем ясно. Как известно, гетерозиготное состояние R229Q обнаружено у 4% европейского населения. В ряде случаев спорадически возникший ФСГС во взрослом состоянии, имеющий стероидную чувствительность, был ассоциирован только с гетерозиготным полиморфизмом R229Q.

Целью нашего исследования явилось определение полиморфизма генов IL-4 в промотерной области (C-590T), IL-13 в 4-м экзоне (G4257A), NPHS1 в 3-м экзоне (G349A) и NPHS2 в 5-м экзоне (G755A) у больных с НС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 74 ребенка в возрасте от 1 года до 18 лет, средний возраст

11,8±5,45. Всем детям был диагностирован НС на основании стандартного обследования, в которое входило определение сывороточного белка, альбумина, холестерина, триглицеридов, креатинина, а также исследование мочи. Клиническая характеристика больных представлена в таблицах 1 и 2. Нефротический синдром с минимальными изменениями выявлен у 53 детей. Семерым детям с НСМИ проведена нефробиопсия: у 4 пациентов отмечалась стероидрезистентность и 3 ребенка были со стероидзависимой формой. Стероидчувствительность наблюдалась в 49 случаях заболевания. Рецидивирующее течение заболевания отмечалось у 14 пациентов. Девять из них имели часто рецидивирующее течение (не менее четырех эпизодов заболевания в год). Стероидзависимые формы заболевания зафиксированы у 35 больных. Стероидрезистентные формы были установлены в случае отсутствия ответа на терапию при приеме преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут в течение 4–6 недель.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз наблюдался у 21 ребенка. Данный диагноз ставился на основании данных морфологического исследования нефробиоптата. У 16 больных ФСГС дебютировал с полного нефротического синдрома, характеризующегося стероидрезистентностью. В ряде случаев (n=5) первым проявлением заболевания был мочевого синдром в виде умеренной протеинурии и микрогематурии. В последующем по

мере прогрессирования болезни развивался нефротический синдром, у троих детей он был неполным из-за отсутствия отека. Анализ аллергического анамнеза позволил выявить высокую частоту аллергических реакций у пациентов с НСМИ. Аллергические реакции проявлялись в виде крапивницы (n=10), атопического дерматита (n=12), нейродермита (n=7), поллиноза (n=3), бронхиальной астмы (n=3), отека Квинке (n=4). Среди 21 больного с ФСГС у 4 отмечалась пищевая аллергия, проявляющаяся умеренной крапивницей.

Генотипирование полиморфных маркеров C-590T гена IL-4, G4257A гена IL-13, G349A гена NPHS1, G755A гена NPHS2 проводилось с помощью полимеразной цепной реакции с последующим анализом длин рестриктазных фрагментов.

Геномную ДНК выделяли из цельной крови больных посредством стандартной экстракции фенолом-хлороформом [10]. Олигонуклеотидные праймеры синтезированы ФГУП ГосНИИ «Генетика» (г. Москва). Амплификацию необходимых участков ДНК проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на термоциклере «Терцик» (ЗАО «НПФ ДНК-Технология», г. Москва), в 25 мкл реакционной смеси следующего состава: 67 мМ Трис-HCl, pH 8,8, 16,6 мМ сульфат магния, 1,5 мМ хлорид магния, 0,01%-ный твин-20, 10%-ный диметилсульфоксид, по 33 нг праймеров

(ИЛ-4_F 5'-TAAACTTGGGAGAACATGGT-3' и

ИЛ-4_R 5'-TGGGGAAAGATAGAGTAATA-3') или

(ИЛ-13_F 5'-TGGCGTTCTACTCACGTG-3' и

ИЛ-13_R 5'-TTTCGAAGTTTCAGTGGGAAC-3'),

1,5 ед. полимеразы Taq, 50-100 нг геномной

ДНК. Условия амплификации фрагмента ДНК: 94°C/2 мин – 1-й цикл; 94°C/20 сек, (57°C для ИЛ-4 или 58°C для ИЛ-13) /40 сек, 72°C/20 сек – 35 циклов; 72°C/6 мин – последний цикл. Размер продукта амплификации: 195 п.н. для участка, содержащего полиморфный маркер C(-590)T гена ИЛ-4; и 154 п.н. для участка, содержащего полиморфный маркер G4257A гена ИЛ-13.

Аллели полиморфного маркера C(-590)T гена ИЛ-4 определяли, обрабатывая амплифицированный фрагмент ДНК рестриктазой *Eco47I* (Fermentas, Литва) (инкубация при 37°C 3 часа, 2 ед.). При расщеплении фрагмента, содержащего аллель T, образуются продукты размером 175 и 20 п.н., в то время как фрагмент ДНК, содержащий аллель C, остается нерасщепленным. Наличие фрагмента длиной 195 п.н. после обработки рестриктазой соответствовало генотипу CC, двух фрагментов (175 и 20 п.н.) – генотипу TT и трех фрагментов (195, 175 и 20 п.н.) – гетерозиготному генотипу CT.

Аллели полиморфного маркера G4257A гена ИЛ-13 выявляли, расщепляя фрагмент ДНК рестриктазой *BspLI* (Fermentas, Литва) (инкубация при 37 °C 3 часа, 2 ед.). При расщеплении фрагмента, содержащего аллель A, образуются продукты размером 134 и 20 п.н., в то время как фрагмент ДНК, содержащий аллель G, остается нерасщепленным. Наличие фрагмента длиной 154 п.н. после обработки рестриктазой соответствовало генотипу GG, двух фрагментов (134 и 20 п.н.) – генотипу AA и трех фрагментов (154, 134 и 20 п.н.) – гетерозиготному генотипу AG. Продукты расщепления анализировали с помощью электрофореза в 8% полиакриламидном геле с последующей окраской нитратом серебра. В качестве маркера молекулярной массы использовали ДНК плазмиды pBR322, расщепленной рестриктазой *MspI*.

В третьем экзоне гена NPHS1 (положение 349) расположен однонуклеотидный полиморфизм A/G, которому соответствует полиморфизм аминокислотных остатков E117K.

Амплификацию участка ДНК, содержащего полиморфный маркер G(349)A гена NPHS1, проводили с использованием следующих праймеров:

G(349)A F 5'- CAT ACC CAG GAT GGA GAG GAT -3'

G(349)A R 5'- AGC GAT GAC GCG GAG TAT GAG T -3'

Буфер для амплификации: 10 мМ Трис-HCl, pH 8,8; 50 мМ KCl, 2,5 мМ хлорид магния, 0,2 мМ каждого dNTP, по 66 нг праймеров, 50-100 нг геномной ДНК и 2,5 ед. ДНК-полимеразы Taq.

Условия амплификации фрагмента ДНК: 94 C/25 сек, 64 C/25 сек, 72 C/25 сек – 30 циклов.

Размер продукта амплификации: 120 п.н. Метод идентификации аллелей: PCR-RFLP/*AluI*.

Расщепление рестриктазой *BseMII*: 3 ед. рестриктазы («Fermentas», Литва) на пробу объемом 20 мкл в буфере, рекомендованном производителем, при 37 °C в течение ночи. Фрагмент ДНК, содержащий аллель A (соответствующий аминокислотному остатку K), остается нерасщепленным. Фрагмент ДНК, содержащий аллель G (соответствующий аминокислотному остатку E), расщепляется рестриктазой *BseMII*, образуя продукты размером 95 и 25 п.н. Разделение продуктов расщепления: электрофорез в 10%-ном ПААГ с последующей окраской бромистым этидием или нитратом серебра. Наличие фрагмента длиной 120 п.н. после обработки *BseMII* соответствует генотипу AA, двух фрагментов (95 и 20 п.н.) – генотипу G/G и трех (120, 95 и 25 п.н.) – гетерозиготному генотипу A/G.

В пятом экзоне гена NPHS2 расположен однонуклеотидный полиморфизм A/G, в положении 755

от начала стартового кодона, которому соответствует полиморфизм аминокислотных остатков R229Q.

Амплификацию участка ДНК, содержащего полиморфный маркер G(755)A гена NPHS2, проводили с использованием следующих праймеров:

A(755)G F 5'- AGG ATT TAC CAC AGG ATT AAG TTG TGC A -3'

A(755)G R 5'- TAG CTA TGA GCT CCC AAA GGG ATG G -3'

Буфер для амплификации: 10 мМ Трис-НСl, pH 8,8; 50 мМ KCl, 2,5 мМ хлорид магния, 0,2 мМ каждого dNTP, по 66 нг праймеров, 50-100 нг геномной ДНК и 2,5 ед. ДНК-полимеразы Taq. Условия амплификации фрагмента ДНК: 94 C/25 сек, 64 C/25 сек, 72 C/25 сек – 30 циклов. Размер продукта амплификации: 545 п.н. Метод идентификации аллелей: PCR-RFLP/*AhaI*. Расщепление рестриктазой *BsuI* 5' 5 ед. рестриктазы («Fermentas», Литва) на пробу объемом 20 мкл в буфере, рекомендованном производителем, при 37 °C в течение ночи. Фрагмент ДНК, содержащий аллель G (соответствующий аминокислотному остатку R), остается нерасщепленным. Фрагмент ДНК, содержащий аллель A (соответствующий аминокислотному остатку Q), расщепляется рестриктазой *BsuI*, образуя продукты размером 364 и 181 п.н.

Разделение продуктов расщепления: электрофорез в 3% агарозном геле с последующей окраской бромистым этидием.

Наличие фрагмента длиной 545 п.н. после обработки *BsuI* соответствует генотипу GG, двух фрагментов (364 и 181 п.н.) – генотипу AA и трех (545, 364 и 181 п.н.) – гетерозиготному генотипу GA.

В качестве популяционного контроля использовали выборку из 80 человек (44 мужчины и 36 женщин) в возрасте от 27 до 78 лет (средний возраст 50,1±16,5 года) без хронических заболеваний почек.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи компьютерной программы для статистического анализа «Statistica 6,0» Для проверки статистической значимости различий частотных показателей использовали критерий χ^2 по Пирсону. Достоверными считались различия при $p < 0,05$; $0,05 \leq p < 0,1$ рассматривали как тенденцию к различию.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Генетическую предрасположенность к развитию НС оценивали путем сравнения распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов IL-4, IL-13, NPHS1 NPHS2 у 74 больных НС и 80 человек из контрольной группы.

Таблица 3

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера C-590T гена IL-4 у больных НСМИ и ФСГС в сравнении с контрольной группой

Генетический маркер	Больные НСМИ n=53	Больные ФСГС n=21	Контрольная группа n=80
Аллель C	40 (37,6%)*	20 (47,6%)**	49 (30,6%)
Аллель T	66 (62,4%)	22 (52,4%)	151 (69,4%)
Генотип C/C	3 (5,6%)	7 (33,3%)	5 (6,25%)
Генотип C/T	34 (64,1%)	6 (28,6%)	39 (48,75%)
Генотип T/T	16 (30,18%)	8 (38,1%)	36 (45%)

* $\chi^2=5,88$; $p=0,01$; различия достоверны в сравнении с соответствующими показателями у детей с НСМИ и контрольной группы. ** $\chi^2=9,1$; $p=0,002$; различия достоверны в сравнении с соответствующими показателями у детей с ФСГС и контрольной группы

Таблица 4

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера G4257A гена IL-13 у больных НСМИ и ФСГС в сравнении с контрольной группой

Генетический маркер	Больные НСМИ n=53	Больные ФСГС n=21	Контрольная группа n=80
Аллель G	17 (16,0%)	13 (30,9%)	43 (26,8%)
Аллель A	89 (84,0%)*	29 (69,1%)**	117 (73,2%)
Генотип G/G	5 (9,4%)	2 (9,5%)	6 (7,5%)
Генотип G/A	7 (13,2%)	9 (42,9%)	31 (38,75%)
Генотип A/A	41 (77,4%)*	10 (47,6%)*	43 (53,75%)

* $\chi^2=4,29$; $p=0,038$; различия достоверны в сравнении с соответствующими показателями у детей с НСМИ и контрольной группы. ** $\chi^2=4,14$; $p=0,04$; различия достоверны в сравнении с соответствующими показателями у детей с НСМИ и детей с ФСГС. *** $\chi^2=7,64$; $p=0,005$; различия достоверны в сравнении с соответствующими показателями у детей с НСМИ и контрольной группы. **** $\chi^2=6,21$; $p=0,01$ различия достоверны в сравнении с соответствующими показателями у детей с НСМИ и детей с ФСГС.

Результаты генотипирования по локусам C-590T гена IL-4, G4257A гена IL-13, G349A гена NPHS1 и G755A гена NPHS2 представлены в таблицах 3–6. Во всех группах распределение генотипов подчинялось равновесию Харди–Вейнберга (т.е. ожидаемые частоты соответствовали наблюдаемым).

Проведенный сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов различных полиморфных маркеров выявил следующие тенденции: что частота аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена IL-4 не ассоциирована ни с одной из морфологических форм НС (табл. 3). Более того, и НСМИ и ФСГС были ассоциированы с C аллелью ($\chi^2=5,88$; $p<0,05$ и $\chi^2=9,1$; $p<0,05$). Как видно из табл. 4 частота генотипа AA гена IL-13 значимо выше у больных НСМИ как в сравнении с контрольной группой ($\chi^2=7,64$; $p<0,05$), так и в сравнении с ФСГС ($\chi^2=6,21$; $p<0,05$).

Таблица 5
Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера G349A гена NPHS1 у больных НСМИ, ФСГС в сравнении с контрольной группой

Генетический маркер	Больные НСМИ n=53	Больные ФСГС n=21	Контрольная группа n=80
Аллель G	69 (53,8%)	18 (42,9%)	94 (69,0%)
Аллель A	37 (46,2%)	24 (57,1%)*	62 (31,0%)**
Генотип G/G	22 (41,5%)	5 (23,8%)	29 (36,25%)
Генотип G/A	25 (47,2%)	8 (38,1%)	40 (50%)
Генотип A/A	6 (11,3%)	8 (38,1%***)	1 (1,75%****)

* $\chi^2=6,14$; $p=0,01$; различия достоверны в сравнении с соответствующими показателями у детей с НСМИ и детей с ФСГС. ** $\chi^2=4,08$; $p=0,04$; различия достоверны в сравнении с соответствующими показателями у детей с ФСГС и контрольной группы. *** $\chi^2=7,03$; $p=0,008$; различия достоверны в сравнении с соответствующими показателями у детей с НСМИ и детей с ФСГС. **** $\chi^2=6,45$; $p=0,01$; различия достоверны в сравнении с соответствующими показателями у детей с ФСГС и контрольной группы.

Таблица 6
Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера G755A гена NPHS2 у больных НСМИ, ФСГС в сравнении с контрольной группой

Генетический маркер	Больные НСМИ n=53	Больные ФСГС n=21	Контрольная группа n=80
Аллель G	103 (97,2%)	37 (87,8%)	157 (98,1%)
Аллель A	3 (2,8%)	5 (12,2%)*	3 (1,9%)*
Генотип G/G	50 (94,4%)	16 (76,2%)	77 (96,25%)
Генотип G/A	3 (5,6%)	5 (23,8%**)***	3 (3,75%***)

* $\chi^2=4,23$; $p=0,04$; различия достоверны в сравнении с соответствующими показателями у детей с ФСГС и контрольной группы. ** $\chi^2=5,14$; $p=0,023$; различия достоверны в сравнении с соответствующими показателями у детей с НСМИ и детей с ФСГС. *** $\chi^2=9,18$; $p=0,003$; различия достоверны в сравнении с соответствующими показателями у детей с ФСГС и контрольной группы.

Анализ распределения частот генотипов NPHS1 (ген нефрина) продемонстрировал достоверную ассоциацию ($\chi^2=6,45$; $p<0,05$) полиморфного маркера G349A (E117K) только с ФСГС (табл. 5). Больные с НСМИ по своему генетическому спектру не отличались от контрольной группы ($\chi^2=0,17$; $p=0,68$). Обнаружено значимое различие в распределениях частот как аллелей, так и генотипов в группе больных с НСМИ и ФСГС ($\chi^2=6,14$; $p<0,05$).

Сходные результаты нами получены при исследовании полиморфного маркера NPHS2- гена подоцина в локусе G755A (табл. 6). Распределение частот аллелей и генотипов у пациентов с НСМИ практически соответствовало таковой в контрольной группе. В то время как у детей с ФСГС гетерозиготный генотип GA наблюдался в 23,8% случаев в сравнении с больными с НСМИ – 5,6% ($\chi^2=9,18$; $p<0,05$).

Таким образом, наше исследование продемонстрировало, что НСМИ ассоциирован с гомозигот-

ным генотипом AA полиморфного маркера гена IL-13. Больные ФСГС достоверно ассоциированы с полиморфными маркерами генов NPHS1 и NPHS2.

ОБСУЖДЕНИЕ

До настоящего времени остается актуальным дискуссионный вопрос о единых патогенетических механизмах нефротического синдрома с минимальными изменениями и фокально-сегментарного гломерулосклероза. Ряд авторов считает, что НСМИ и ФСГС являются двумя концевыми точками одного и того же процесса [13–15]. Доказательством этой концепции могут служить клинические наблюдения. Так, H.Ahmad и A.Tejaní [16] выявили, что в 50% случаев из 49 больных НСМИ развивался ФСГС спустя 10 лет от дебюта заболевания. Более того, единая морфологическая картина, наблюдаемая при НСМИ и в непораженных клубочках при ФСГС, и дефект Т-лимфоцитов, обнаруженный при обоих заболеваниях, позволяют отстаивать данную точку зрения. Исследования последних лет, посвященные изучению структуры подоцита и его изменению при патологических состояниях, позволили выделить разницу между НСМИ и ФСГС. С одной стороны, было доказано, что в обоих случаях при электронной микроскопии обнаруживается разрушение межподоцитарной щелевой диафрагмы с повреждением нефрина, главного белка ИЦД [17]. С другой стороны, при иммунофлюоресцентном исследовании нефробиоптата было выявлено, что потеря дистрогликанов отмечается при НСМИ, сохраняющемся при ФСГС [18]. H.Schmid и соавт. при изучении уровня экспрессии гломерулярных mRNA различных белков подоцита обнаружили различия в соотношениях синаптоподина к подоцину у больных с НСМИ и ФСГС. Оказалось что экспрессия mRNA подоцина значима выше у больных с НСМИ при практически одинаковом уровне mRNA синаптоподина в обоих случаях [19].

В настоящее время детально изучены патогенетические механизмы НСМИ. В основе патогенеза лежит дисфункция Т-лимфоцитов с гиперпродукцией таких цитокинов, как IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13, обуславливающих развитие atopических реакций [20]. Изучив распределение генотипов IL-4 и IL-13 у больных с НСМИ и ФСГС, мы получили достоверную ассоциацию гомозиготного генотипа AA полиморфного маркера IL-13 только у больных НСМИ. Аналогичная ассоциация была выявлена у больных с бронхиальной астмой [21], atopическим дерматитом [22], нефротическим синдромом с минимальными изменениями [4] и повышением концентрации IgE [23] и IL-13 [24]. Отсутствие ассоциации у данной ка-

тегории больных с полиморфным маркером C-590T IL-4 можно объяснить неоднозначностью его роли в генезе atopической реакции. Так, T. Kawashima и соавт. [25] продемонстрировали, что гомозиготная форма T аллели IL-4 ассоциирована с atopическим дерматитом в японской популяции. По данным Y. Kobayashi и соавт. [3], у больных НСМИ, напротив, наблюдалось уменьшение частот гомозиготных генотипов TT в промоторной области IL-4. Среди больных НСМИ индонезийской популяции отмечается уменьшение частот генотипов CC [4]. Изучая полиморфизм IL-4 в промоторной области у больных НСМИ в английской популяции, R. Parry и соавт. [5] не выявили различий между распределением генотипов и аллелей в сравнении с контрольной группой. Полученные нами данные демонстрируют значение полиморфного маркера G4257A гена IL-13 только в патогенезе НСМИ, тем самым подтверждая гипотезу о значимости IgE-реагинового типа аллергической реакции в патогенезе последнего. Это также подкреплено клиническими наблюдениями, так как у 39 (73,5%) из 53 больных отмечалось сочетание НСМИ с другими аллергическими заболеваниями.

Изучая полиморфные маркеры генов нефрина и подоцина, входящих в структуру подоцита, мы выявили достоверную их ассоциацию только с ФСГС. Известно, что мутации обоих генов могут привести к развитию ФСГС. Выявленные мутации в гене NPHS1, ответственные за протеинурию в случае врожденного нефротического синдрома финского типа [9], приводят к нарушению синтеза нефрина, наблюдаемого при других формах нефротического синдрома у людей [26–28], а также в экспериментальной модели нефроза у крыс [29–31]. С полиморфизмом гена NPHS1 в 3-м экзоне (G349A) и 26-м экзоне (G3315A) A. Landenkari и соавт. связывали часто рецидивирующие, стероидзависимые и стероидрезистентные формы НС при минимальных изменениях [10]. Год спустя эти же авторы, проведя анализ анамнестических, ка-тамнестических и генетических данных пациентов с НСМИ, сделали вывод, что полиморфные маркеры гена NPHS1 играют наименьшую значимость у этих пациентов [32]. Таким образом, отсутствие ассоциации полиморфного маркера G349A NPHS1 с НСМИ в нашем исследовании лишь подтверждают данный вывод.

Пристальное внимание к гену подоцина NPHS2 позволило выявить его мутацию в 45–55% случаев при семейном НС и в 8–20% случаев спорадически возникшего НС. Наиболее частой мутацией NPHS2 является R229Q. Гетерозиготный полиморфизм, сочетающийся с другими мутациями подо-

цина, и гомозиготная мутация R229Q обнаружены в некоторых семьях с аутосомно-рецессивным НС [12]. Данная мутация приводит к снижению возможности подоцина закреплять нефрин. В то же время клиническое значение мутации R229Q не совсем ясно. Как известно, гетерозиготное состояние R229Q обнаружено у 4% европейского населения. В нашей работе у больных с ФСГС гетерозиготный генотип R229Q был выявлен в 5 случаях из 21, что составляло 23,8%. У пациентов с НСМИ распределение генотипов R229Q не отличалось от контрольной группы. Таким образом, высокая ассоциация R229Q (G755A) гена NPHS2 и G349A гена NPHS1 с ФСГС позволяет нам предположить, что в патогенезе ФСГС большую роль играют функциональные и структурные нарушения значимых белков подоцита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало разницу между ассоциациями различных генетических маркеров у детей с НСМИ и ФСГС. Выявлена достоверная ассоциация полиморфного маркера IL-13 с НСМИ, тогда как ФСГС был достоверно ассоциирован с полиморфными маркерами генов NPHS1 и NPHS2. Данные результаты подтверждают гипотезу о различных патогенетических механизмах НСМИ и ФСГС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Churg J, Habib R, and White R.H. Pathology of the nephrotic syndrome in children: a report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1970; 1299-1302
2. White RH, Glasgow EF, Mills RJ. Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1970; 1353-1359
3. Kobayashi Y, Arakawa H, Suzuki M et al. Polymorphisms of interleukin-4-related genes in Japanese children with minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 271-276
4. Acharya B, Shirakawa T, Pungky A et al. Polymorphism of the IL-4, IL-13 and signal transducer and activator transcription 6 genes in Indonesian children with minimal change nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 2005; 25: 30-35
5. Parry RG, Gillespie KM, Parham A et al. Interleukin-4 and interleukin-4 receptor polymorphism in minimal change nephropathy. *Clin Sci* 1999; 96: 665-668
6. Glasscock RJ, Adler SG, Ward HJ et al. Primary glomerular diseases. In: *The Kidney*. BM. Brenner, FC. Rector, eds., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1991; 1182-1279
7. Shirata I, Hosser H, Kimura K et al. The development of focal segmental glomerulosclerosis in Masugi nephritis is based on progressive podocyte damage. *Virchows Arch* 1996; 429: 255-273
8. Shankland SJ, Floege J, Thomas SE et al. Cyclin kinase inhibitors are increased during experimental membranous nephropathy: Potential role in limiting glomerular epithelial cell proliferation in vivo. *Kidney Int* 1997; 52: 404-413
9. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein – nephrin – is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998; 1:575-582
10. Lahdenkari AT, Kestila M, Holmberg C et al. Nephrin gene (NPHS1) in patients with minimal change nephritic syndrome (MCNS). *Kidney Int* 2004; 65: 1856-1863

11. Huber TB, Simons M, Hartleben B et al. Molecular basis of the functional podocin-nephrin complex: mutations in the NPHS2 gene disrupt nephrin targeting to the lipid raft microdomains. *Hum Mol Genet* 2003; 12:3397-3405
12. Weber S, Gribouval O, Esquivel EL et al. NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephritic syndrome and low post-transplant recurrence. *Kidney Int* 2004; 66:571-579
13. Рябов СИ. *Нефротический синдром*. Гиппократ, СПб., 1992; 352
14. Шулутко БИ. *Вторичные нефропатии*. Медицина, М., 1987; 208
15. Fuchshuber A, Mehls O. Familial steroid-resistant nephrotic syndromes: recent advances. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1897-1900
16. Ahmad H, Tejani A. Predictive value of repeat renal biopsies in children with nephrotic syndrome. *Nephron* 2000; 84: 342-346
17. Wernerson A, Duner F, Petterson E et al. Altered ultrastructural distribution of nephrin in minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 70-76
18. Regele HM, Fillipovic E, Langer B et al. Glomerular expression of dystroglycans is reduced in minimal change nephrosis but not in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 403-412
19. Schmid H, Henger A, Cohen CD et al. Gene expression profiles of podocyte-associated molecules as diagnostic markers in acquired proteinuric diseases. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2958-2966
20. Romagnani S. Th1/Th2 paradigm. *Immunol Today* 1997; 18: 293-266
21. Heinzman A, Jerkic SP, Ganter K et al. Genetic variants of IL-13 signalling and human asthma and atopy. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 549-559
22. Kruse S, Japha T, Tedner M et al. The polymorphism S503P and Q576R in interleukin-4 receptor α gene are associated with atopy and influence the signal transduction. *Immunology* 1999; 96: 365-371
23. Liu X, Beatty TH, Deindl P. Association between total serum IgE levels and the 6 potentially functional variants within the genes IL-4, IL-13 and IL-4RA in German children: The German Multicenter Atopy Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 382-388
24. Arima K, Imeshita-Suyama R, Sakata Y et al. Upregulation of IL-13 concentration in vivo by the IL-13 variant associated with bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 105: 980-987
25. Kawashima T, Noguchi E, Arinami T et al. Linkage and association of an interleukin-4 gene polymorphism with atopic dermatitis in Japanese families. *J Med Genet* 1998; 35: 502-504
26. Doublier S, Ruotsalainen V, Salvadio G et al. Nephrin redistribution on podocytes is a potential mechanism for proteinuria in patients with primary acquired nephrotic syndrome. *Am J Pathol* 2001; 158: 1723-1731
27. Furness PN, Hall LL, Shaw JA, Pringle JH. Glomerular expression of nephrin is decreased in acquired human nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1234-1237
28. Kim BK, Hong HK, Kim JH, Lee HS. Differential expression of nephrin in acquired human proteinuric diseases. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 964-973
29. Kawachi H, Koike H, Kurihara H et al. Cloning of rat nephrin: expression in developing glomeruli and in proteinuric states. *Kidney Int* 2000; 57: 1949-1961
30. Luimula P, Ahola H, Wang SX et al. Nephrin in experimental glomerular disease. *Kidney Int* 2000; 58: 1461-1468
31. Yuan H, Takeuchi E, Taylor GA et al. Nephrin dissociates from actin, and its expression is reduced in early experimental membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 946-956
32. Lahdenkari AT, Suvanto M, Kajantie E et al. Clinical features and outcome of childhood minimal change nephrotic syndrome: is genetics involved? *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1073-1080

Поступила в редакцию 21.04.2006 г.

© Н.Б.Копылова, Т.Ф.Перетолчина, 2006
УДК 616-018.2-092:616-007-06:616.61-002.3-036.12

Н.Б. Копылова, Т.Ф. Перетолчина

ВАРИАНТЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА И ТИПЫ ДИАСТОЛИЧЕСКОГО НАПОЛНЕНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ВИДЕ АНОМАЛИЙ ПОЧЕК И АНОМАЛИЙ ПОЧЕК, ОСЛОЖНЕННЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

N.B. Kopylova, T.F. Peretolchina

VARIANTS OF REMODELING THE HEART AND TYPES OF DIASTOLIC FILLING OF THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH DYSPLASIA OF THE CONNECTIVE TISSUE AS KIDNEY ANOMALIES AND KIDNEY ANOMALIES COMPLICATED BY CHRONIC PYELONEPHRITIS

Екатеринбургский консультативно-диагностический центр, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить варианты ремоделирования сердца и тип диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с аномалиями почек, ассоциированными с «диспластическим сердцем», и пациентов, сочетающих аномалии почек, «диспластическое сердце» и хронический пиелонефрит. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 114 пациентов с признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), из которых были сформированы 3 группы: 1) пациенты с «диспластическим сердцем» без почечных аномалий и хронического пиелонефрита в количестве 30 человек; 2) пациенты с «диспластическим сердцем» и аномальными почками в количестве 64 человек; 3) пациенты с «диспластическим сердцем» и аномальными почками, осложненными хроническим пиелонефритом, в количестве 20 человек. Всем пациентам были проведены клинико-лабораторные исследования, ЭХО-КГ, УЗИ почек. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При нарастании числа патологических признаков (от «диспластического сердца» к аномалиям почек, ассоциированных с «диспластическим сердцем», и к сочетанию аномалий почек, «диспластического сердца» и хронического пиелонефрита) увеличивается поперечный размер левого предсердия, толщина стенок миокарда, масса миокарда ЛЖ, а также фракция выброса. Вероятность ремоделирования сердца у пациентов с аномалиями почек, ассоциированными с «диспластическим сердцем», составляет 18%; при этом в 15% выявляется ремоделирование без ГЛЖ с преобладанием концентрического ремоделирования в каждом десятом случае. При осложнении аномалий почек хроническим пиелонефритом вероятность ремоделирования составляет 64%; при этом в 34% определяется ГЛЖ с преобладанием концентрической модели (29%). Несмотря на преобладание нормального типа диастолического наполнения ЛЖ, у 13% пациентов с аномалиями почек, ассоциированными с «диспластическим сердцем», формируется тип аномальной релаксации. При осложнении аномалий почек хроническим пиелонефритом тип аномальной релаксации ЛЖ является преобладающим и выявляется у 2/3 пациентов. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Важность своевременной диагностики НДСТ в виде аномалий почек и «диспластического сердца» обусловлена наличием структурно-геометрических отклонений, которые являются анатомической основой для более сложных вариантов ремоделирования сердца, формирующихся при присоединении хронического пиелонефрита.

Ключевые слова: синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани, аномалии почек, хронический пиелонефрит, ремоделирование сердца, диастолическая дисфункция.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the variants of remodeling the heart and types of diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with anomalies of the kidneys associated with the «dysplastic heart» and patients with a combination of anomalies of the kidneys, the «dysplastic heart» and chronic pyelonephritis. **PATIENTS AND METHODS.** The examined 114 patients with signs of non-differentiated dysplasia of the connective tissue (NDCT) were divided into 3 groups: 1. 30 patients with the «dysplastic heart» without renal anomalies and chronic pyelonephritis; 2. 64 patients with the «dysplastic heart» and renal anomalies; 3. 20 patients with the «dysplastic heart» and renal anomalies complicated by chronic pyelonephritis. Clinical-laboratory investigations, Echo-CG, USI were carried out in all the patients. **RESULTS.** The increasing number of pathological signs (from the «dysplastic heart» to kidney anomalies associated with the «dysplastic heart», and to a combination of kidney anomalies, «dysplastic heart» and chronic pyelonephritis) was accompanied by increasing transversal size of the left auricle, thickness of the myocardial walls, LV myocardium mass and ejection fraction. The probability of remodeling the heart in patients with kidney anomalies associated with the «dysplastic heart» is 18%; in 15% there was remodeling without HLV with prevailing concentric remodeling in every 10th case. When the kidney anomalies were complicated by chronic pyelonephritis the probability of remodeling was 64% and in 34% HLV was determined with the prevailing concentric model (29%). Despite the prevailing normal type of diastolic filling of the LV, in 13% of the patients with anomalies of the kidneys associated with the «dysplastic heart» an abnormal relaxation type is formed. The type of the abnormal relaxation of LV is prevailing in patients with anomalies of

the kidney complicated by pyelonephritis and is found in 2/3 of patients. **CONCLUSION.** The importance of timely diagnosis of NDCT as kidney anomalies and the «dysplastic heart» is due to the presence of structural-geometric deviations which are the anatomical basis for more complex variants of remodeling of the heart formed when chronic pyelonephritis is present.

Key words: syndrome of non-differentiated dysplasia of the connective tissue, anomalies of the kidneys, chronic pyelonephritis, remodeling of the heart, diastolic dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром дисплазии соединительной ткани (НДСТ), объединяющий многочисленную группу аномалий соединительно-тканного каркаса различных органов, ввиду значительной распространенности представляет собой актуальную для изучения проблему [1, 2]. В настоящее время наиболее изучены изменения структурно-геометрического строения сердца и возможные дисритмии у пациентов с «диспластическим сердцем» – как одним из проявлений НДСТ на органном уровне [1–6]. Аномалии почек могут также являться одним из маркеров НДСТ [4, 5], в связи с чем интересными для изучения представляются варианты ремоделирования сердца и вариант диастолической дисфункции у пациентов, сочетающих «диспластическое сердце» и аномальные почки.

Кроме известных механизмов [1, 2, 4–6], лежащих в основе ремоделирования сердца у пациентов с «диспластическим сердцем», существуют и факторы ремоделирования сердца, связанные с аномалиями почек. Закономерности эмбриогенеза позволяют с большей степенью достоверности говорить о прямой зависимости состояния почечного гомеостаза от характера кровоснабжения. Одним из ведущих патогенетических факторов в нарушении функции почек при пороках развития является гипоксия [7]. Кроме того, аномалии почек, являясь проявлением НДСТ, могут сочетаться с врожденной дисплазией сосудистой стенки до степени врожденных стенозов почечных артерий [1], что также ведет к нарушению почечного кровоснабжения. Нефроптоз является одним из маркеров синдрома НДСТ [8]. А.Я. Пытель и Н.А. Лопаткин (1965) показали, что нефроптоз может привести к фибромышечному стенозу почечной артерии вследствие постоянной травмы сосуда в результате чрезмерного его натяжения патологически подвижной почкой [9]. Кроме того, патологически подвижная почка поворачивается вокруг своей сосудистой ножки, что обуславливает нарушение кровообращения в почечной паренхиме даже при отсутствии функционального стеноза почечной артерии [9, 10]. При рудиментарной гипоплазии почек вследствие оставившегося роста органа в раннем периоде эмбриогенеза ее паренхима состоит из соединительной ткани с незначительным количеством клубочков и канальцев [1], что обуславливает врожденное нару-

шение кровообращения при указанной патологии [11]. Кроме того, при гипоплазии почки в контрлатеральной почке наблюдаются различные варианты изменений ее кровоснабжения, и значительно реже оно является нормальным [12]. Аномальное кровообращение имеет место при подковообразной почке [11], а при поликистозе локализация больших кист в воротах почки и почечном синусе вызывает значительные гемодинамические изменения. Общеизвестным фактом является то, что гипоксия почек – это пусковой механизм, включающий повышенную активность как системной, так и тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [13]. Результатом влияния ее агентов на тканевом уровне является гипертрофия кардиомиоцитов и склерозирование соединительно-тканного каркаса сердца [14], которое лежит в основе процесса ремоделирования сердца. Воздействие РААС на сосуды приводит к повышению сосудистого периферического сопротивления, лежащего в основе повышенной постнагрузки – как фактора ремоделирования ЛЖ.

При осложнении аномалий почек хроническим пиелонефритом повышение периферического сосудистого сопротивления носит более выраженный характер [14]. В основе вазоконстрикции при хроническом пиелонефрите лежит активация почечной РААС вследствие ишемии, связанной с почечным воспалением (воспалительные интерстициальные инфильтраты сдавливают почечные сосуды). При длительном непрерывно рецидивирующем воспалении в почечном интерстиции активизируются склеротические процессы, что также ухудшает внутривисцеральное кровообращение. При хроническом пиелонефрите имеет место объемная перегрузка миокарда, обусловленная задержкой соли и воды в организме [15] вследствие нарушения функции канальцевого аппарата почек.

Имеются фрагментарные исследования, касающиеся вариантов структурно-геометрической перестройки ЛЖ и состояния диастолической функции у пациентов с хроническим пиелонефритом, осложненным нефрогенной АГ [12].

Отсутствуют данные о вариантах ремоделирования сердца и диастолической дисфункции у пациентов, сочетающих внутрисердечные и почечные аномалии, осложненные хроническим пиелонефритом.

Таблица 1

Возрастно-половой состав и средние значения артериального давления в исследуемых группах пациентов ($\bar{X} \pm SD$)

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
АД систолическое	118,6 ± 11,5	119,6 ± 13,0	131,4 ± 10,3 *√
АД диастолическое	77,5 ± 6,8	77,3 ± 7,7	86,2 ± 7,0 *√
Количество женщин	18 (60%)	45 (70%)	13 (65%)
Количество мужчин	12 (40%)	19 (30%)	7 (35%)
Средний возраст	30,7 ± 9,3	33,1 ± 12,04	33,7 ± 9,1

* – различия достоверны при сравнении с 1-й группой ($p < 0,05$);
 √ – различия достоверны при сравнении со 2-й группой ($p < 0,05$).

Таблица 2

Структура почечных аномалий у пациентов 2-й и 3-й групп

Почечные аномалии	2-я группа	3-я группа
Односторонний нефроптоз	26 (40%)	10 (50%)
Двусторонний нефроптоз	7 (11%)	2 (10%)
Сочетанные аномалии почек	8 (13%)	2 (10%)
Солитарные кисты	10 (15%)	3 (15%)
Парапельвикальные кисты	8 (13%)	2 (10%)
Удвоение почек	2 (3%)	0
Дистопия почек	3 (5%)	1 (5%)

Принимая во внимание перечисленные малоизученные проблемы, целью нашей работы явилось изучение вариантов ремоделирования и типов диастолической дисфункции сердца у пациентов с «диспластическим сердцем» и аномальными почками и у пациентов, сочетающих внутрисердечные и почечные аномалии с хроническим пиелонефритом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Изучение вариантов ремоделирования сердца и диастолической функции было проведено 114 пациентам с признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), которые верифицировались по международной карте Glesby [1].

Пациентам было проведено УЗИ почек на аппарате «Aloka SSD 630» с целью диагностики почечных аномалий и признаков хронического пиелонефрита.

Пациентам выполнялось доплеровское эхокардиографическое исследование сердца на аппарате «Ультрамарк-8» с целью диагностики признаков синдрома дисплазии соединительной ткани сердца (ДСТС). В итоге были сформированы 3 группы пациентов:

1. Пациенты с синдромом НДСТ в виде изолированно «диспластического сердца», 30 человек;

2. Пациенты с синдромом НДСТ в виде сочетания «диспластического сердца» и аномалий почек, 64 человека;

3. Пациенты с синдромом НДСТ в виде сочетания «диспластического сердца» и аномалий почек, осложненных хроническим пиелонефритом, 20 человек.

Все группы пациентов были сопоставлены по полу и возрасту, а также рандомизированы по уровню артериального давления, значение которого не превышало 140/95 мм рт.ст. (табл. 1).

Структура почечных аномалий пациентов 2-й и 3-й групп отражена в табл. 2.

Эхо-топографические варианты «диспластического сердца» показаны в табл. 3.

Пациентам с патологией почек были проведены лабораторные исследования, включавшие определение общего анализа крови (ОАК), мочи (ОАМ), креатинина крови (для исключения хронической почечной недостаточности), пробы Нечипоренко, Зимницкого, Реберга, посев мочи на патогенную микрофлору (м/ф). Признаками активного почечного воспаления являлись лейкоцитурия (более 5–6 лейкоцитов в поле зрения в ОАМ, более 4.000 в пробе Нечипоренко), выявление в моче патогенной м/ф (в диагностическом титре 10.000 в 1 мл), снижение концентрационной функции почек (максимальный удельный вес мочи за сутки не превышал 1.017 по пробе Зимницкого).

У четверти пациентов мочевого синдром, характерный для активного почечного воспаления, сочетался с яркой клинической симптоматикой. В соответствии с классификацией С.И.Рябова пиелонефрит у них был в фазе активного воспаления.

Пациентам, имеющим в анамнезе хронический пиелонефрит и на момент обследования изменение мочевого осадка без явной клинической симптоматики, был поставлен диагноз хронического пиелонефрита в стадии латентного воспаления (35% случаев). Остальные (40%) пациенты, имеющие хронический пиелонефрит в анамнезе, у которых на момент обследования отсутствовали

Таблица 3

Эхо-топографические варианты «диспластического сердца» у пациентов исследуемых групп

Варианты ДСТС	1-я группа	2-я группа	3-я группа
I. АХЛЖ	22 (73%)	43 (66%)	15 (75%)
1. Поперечные хорды:	13 (43%)	24 (37%)	9 (45%)
- верхушечные;	9 (30%)	14 (22%)	6 (30%)
- срединные.	4 (13%)	10 (15%)	3 (14%)
2. Диагональные хорды:	6 (20%)	12 (19%)	5 (25%)
- срединно-верхушечные;	3 (10%)	7 (11%)	2 (10%)
- срединно-базальные.	3 (10%)	4 (8%)	3 (15%)
3. Продольные хорды	0	0	0
4. Множественные хорды	3 (10%)	6 (9%)	1 (5%)
II. ПМК I ст.	5 (17%)	7 (11%)	2 (10%)
III. АХЛЖ + ПМК	3 (10%)	16 (25%)	3 (15%)

Таблица 4
Структурно-геометрические показатели сердца у пациентов изучаемых групп ($\bar{X} \pm SD$)

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
ЛП, см	3,0 ± 0,5	3,3 ± 0,4	3,83 ± 0,4 * √
КДР, см	4,6 ± 0,5	4,7 ± 0,4	4,68 ± 0,4
КСР, см	2,8 ± 0,4	2,8 ± 0,4	2,7 ± 0,3
МЖПс, см	1,0 ± 0,1	1,21 ± 0,2 *	1,5 ± 0,3 * √
МЖПд, см	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,13 ± 0,2 * √
ЗСЛЖс, см	1,0 ± 0,1	1,14 ± 0,2 *	1,4 ± 0,2 * √
ЗСЛЖд, см	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,13 ± 0,2 * √
ОТмжп	0,39 ± 0,06	0,38 ± 0,07	0,45 ± 0,11 * √
ОТзслж	0,39 ± 0,06	0,37 ± 0,06	0,46 ± 0,07 * √
ОТ	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1 * √
ММЛЖ, г	161,13 ± 47,6	161,14 ± 27,4	212,6 ± 65,8 * √
ИММЛЖ, г/кв.м.	86,7 ± 29,5	90,1 ± 18,0	111,6 ± 39,9 * √
КСМС × 10 дин	77,8 ± 18,2	68,3 ± 20,5	53,5 ± 17,9 * √

* – различия достоверны при сравнении с 1-й группой ($p < 0,05$);

√ – различия достоверны при сравнении со 2-й группой ($p < 0,05$).

Таблица 5
Объемно-сферические и систолические показатели ЛЖ ($\bar{X} \pm SD$)

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
КСО, мл	34,7 ± 9,6	30,69 ± 7,9 *	28,22 ± 6,45 *
КДО, мл	101,6 ± 23,4	101,68 ± 9,6	104,26 ± 20,1
УО, мл	66,9 ± 19,1	71,0 ± 9,9	75,0 ± 18,1
EF	65,4 ± 7,5	69,81 ± 7,07 *	71,6 ± 6,6 *
FS	38,5 ± 4,7	40,31 ± 6,54	42,26 ± 10,13 * √

* – различия достоверны при сравнении с 1-й группой ($p < 0,05$);

√ – различия достоверны при сравнении со 2-й группой ($p < 0,05$).

изменения в анализах мочи и клиническая симптоматика, имели хронический пиелонефрит в стадии ремиссии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнительном анализе поперечного размера левого предсердия (ЛП) отмечается его увеличение от 1-й к 3-й группе (табл. 4), при этом у пациентов с хроническим пиелонефритом (3-я группа) ЛП демонстрирует достоверную разницу с предыдущими группами, что обусловлено увеличением преднагрузки при хроническом пиелонефрите. Кроме того, выявлялось достоверное утолщение стенок сердца в систолу от 1-й к 3-й группе, а также в диастолу от 2-й к 3-й группе. Подобная тенденция отмечалась и при сравнении массы миокарда ЛЖ, которая в 3-й группе была достоверно больше, чем в 1-й и 2-й группах; при этом относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ была достоверно больше в группе с хроническим пиелонефритом, что указывало на концентрическую трансформацию полости левого желудочка с утолщением его стенок. Систолический меридиональный стресс (КСМС) у пациентов 3-й группы был достоверно ниже, чем в предыдущих двух группах, что свидетельствует о компенсаторном процессе ремоделирования

сердца, снижающем напряжение стенки миокарда.

При анализе систолических показателей отмечалось достоверное увеличение фракции выброса (EF) от 1-й к 3-й группе, а также снижение конечного систолического объема, достигшее порога достоверности от 1-й к 3-й группе (табл. 5). Кроме того, тенденция к увеличению ударного объема (УО) при осложнении аномалий почек хроническим пиелонефритом (3-я группа) также свидетельствует о гиперкинезе сердца, работающего в условиях увеличенной постнагрузки. Тенденция к увеличению КДО у пациентов с хроническим пиелонефритом вследствие увеличенной преднагрузки является компенсаторным механизмом, обеспечивающим оптимальный УО в условиях увеличения постнагрузки ЛЖ.

Таким образом, при нарастании количества патологических признаков (от «диспластического сердца» к сочетанию «диспластического сердца» и аномалий почек, присоединению к указанным аномалиям хронического пиелонефрита) отмечаются более выраженные структурно-геометрические изменения сердца, касающиеся прежде всего увеличения левого предсердия, утолщения стенок левого желудочка со значительным нарастанием индексов их относительной толщины и достоверным увеличением ММЛЖ. Компенсаторное утолщение стенок ЛЖ в сочетании с концентрической трансформацией обуславливает более равномерное распределение давления на стенки левого желудочка и ведет к достоверному снижению КСМС у пациентов с хроническим пиелонефритом по сравнению с предыдущими двумя группами. Увеличение показателей, характеризующих сократительную функцию ЛЖ (EF, УО), при осложнении аномалий почек хроническим пиелонефритом свидетельствует о включении компенсаторного механизма Франка–Старлинга, функционирующего в условиях повышенной постнагрузки, а увеличение КДО вследствие повышения преднагрузки при хроническом пиелонефрите поддерживает оптимальный уровень УО.

На основании структурно-геометрических показателей были рассчитаны варианты ремоделирования ЛЖ у пациентов исследуемых групп (рис. 1–3).

Ремоделирование сердца у пациентов с внутрисердечными аномалиями является доказанным фактом [1–6]. Как видно из рис. 1, 26% пациентов с «диспластическим сердцем» имели структурно-геометрические изменения полости ЛЖ. При этом



Рис. 1. Структурно-геометрические варианты полости ЛЖ у пациентов с аномальными хордами левого желудочка.

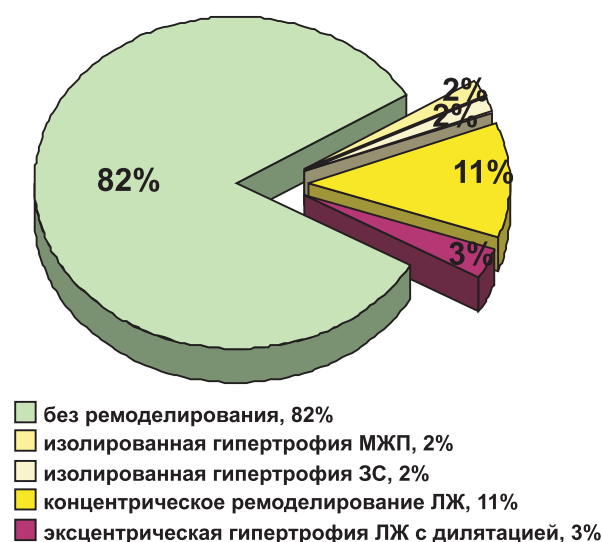


Рис. 2. Структурно-геометрические варианты полости ЛЖ у пациентов с аномальными хордами левого желудочка, ассоциированными с аномалиями почек.

у 17% пациентов формировалось ремоделирование без ГЛЖ, а у 9% пациентов выявлялась гипертрофия левого желудочка.

Как видно из рис. 2, у пациентов с аномалиями почек отмечалось преобладание нормальной геометрии левого желудочка (82%). Ремоделирование ЛЖ выявлялось у 18% пациентов, преимущественно в виде концентрического ремоделирования (у каждого десятого пациента) и лишь у 3% – в виде эксцентрической гипертрофии ЛЖ. При осложнении аномалий почек хроническим пиелонефритом структура моделей сердца кардинально поменялась (см. рис. 3). У преобладающей части пациентов (64%) выявлялось ремоделирование левых

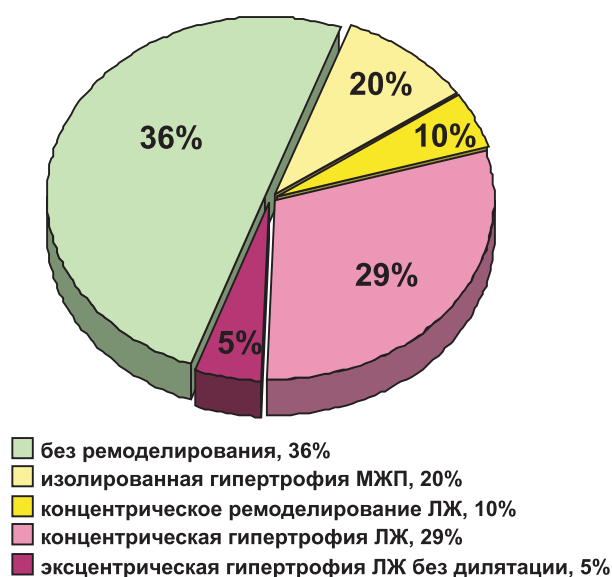


Рис. 3. Структурно-геометрические варианты полости ЛЖ у пациентов с аномальными хордами левого желудочка, ассоциированными с аномалиями почек и хроническим пиелонефритом («нормальное» АД).

камер сердца. При этом у трети пациентов формировалось ремоделирование без ГЛЖ, а у 34% пациентов выявлялась гипертрофия ЛЖ, в структуре которой преобладала концентрическая модель (у каждого третьего пациента). Эксцентрическая ГЛЖ без дилатации была выявлена лишь у 5% пациентов с аномалиями почек, осложненными хроническим пиелонефритом.

Таким образом, у пациентов, сочетающих «диспластическое сердце» и аномальные почки, не выявлено достоверных отличий в структуре моделей ЛЖ по сравнению с пациентами с изолированным «диспластическим сердцем». Это указывает на основную роль механизмов, связанных с «диспластическим сердцем», в ремоделировании левого желудочка у пациентов с НДСТ в виде аномальных почек и «диспластического сердца», хотя достоверное систолическое утолщение стенок ЛЖ (см. табл. 4) и увеличение фракции выброса (см. табл. 5) у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й группой свидетельствует о влиянии увеличенной постнагрузки, обусловленной присоединением механизмов, связанных с аномалиями почек. В результате сочетания ремоделирующих факторов, связанных с «диспластическим сердцем» и аномалиями почек, у 18% пациентов 2-й группы выявляется ремоделирование сердца с преобладанием концентрической модели без ГЛЖ у каждого десятого пациента. При осложнении аномальных почек хроническим пиелонефритом добавляются ремоделирующие механизмы, связанные с хроническим пиелонефритом (увеличение пред- и постнагрузки), которые достоверно увеличивают вероятность

Таблица 6

Типы диастолического наполнения ЛЖ

Типы ДН	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Нормальный	27 (90 %)	56 (87 %)	9 (45 %) * √
«Гипертрофический»	3 (10 %)	8 (13 %)	11 (55 %) * √

* – различия достоверны при сравнении с 1-й группой ($p < 0,05$); √ – различия достоверны при сравнении со 2-й группой ($p < 0,05$).

ремоделирования сердца (64%) и кардинально меняют структуру моделей ЛЖ. Концентрическая модель ЛЖ определяется у 39% пациентов, при этом в ее структуре преобладает концентрическая ГЛЖ у каждого третьего пациента.

В соответствии с современными представлениями изменение структурно-геометрического строения сердца и искажение диастолической функции левого желудочка идут параллельно, и взаимосвязь указанных процессов несомненна. В соответствии с Н.А.Мазур [16] при использовании возрастных показателей нормы трансмитрального потока (ТМК) у каждого пациента исследуемых групп был определен тип диастолического наполнения ЛЖ (табл. 6).

Обращают внимание сопоставимые доли нормального (90% и 87%) и «гипертрофического» 10% и 13%) (тип аномальной релаксации) профилей диастолического наполнения в группе пациентов с «диспластическим сердцем» и группе пациентов с «диспластическим сердцем» и аномальными почками. При осложнении аномалий почек хроническим пиелонефритом достоверно увеличивается доля «гипертрофического» типа (55% пациентов) и, соответственно, достоверно снижается доля нормального типа (45% пациентов) ДН ЛЖ по сравнению с пациентами предыдущих двух групп.

Таким образом, при сочетании аномалий почек и «диспластического сердца» отмечается тенденция к увеличению числа случаев аномальной релаксации («гипертрофический» тип ДД) по сравнению с пациентами с «диспластическим сердцем», что указывает на отрицательное влияние на диастолическую функцию ЛЖ патогенетических механизмов, связанных с аномалиями почек. При добавлении к сердечным и почечным аномалиям хронического пиелонефрита суммарное воздействие факторов, связанных с указанными нозологическими формами, приводит к преобладанию типа аномальной релаксации в структуре профилей диастолического заполнения ЛЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

При сочетании аномальных почек и «диспластического сердца» достоверное увеличение фрак-

ции выброса и систолической толщины стенок свидетельствует о влиянии на миокард патологических механизмов, связанных с аномалиями почек, главным из которых является повышение постнагрузки вследствие увеличения периферического сосудистого сопротивления. В основе данного механизма лежит активация почечной РААС, к которой приводит снижение почечного кровотока вследствие поликистоза почек, дисэмбриогенеза при дисплазии и рудиментарной гипоплазии почек; поворота почки вокруг сосудистой ножки или формирования фибромускулярного стеноза в результате постоянной травмы сосуда при чрезмерном натяжении при нефроптозе почек. Закономерным фактом является формирование у каждого десятого пациента с аномалиями почек, ассоциированными с «диспластическим сердцем», концентрического ремоделирования ЛЖ – как начального компенсаторного ответа сердечной мышцы на повышение постнагрузки. Вероятность ремоделирования у пациентов в указанной группе составила 18%; при этом 15% составило ремоделирование без ГЛЖ и лишь 3% – ГЛЖ по эксцентрическому типу (объемная перегрузка вследствие митральной регургитации). Несмотря на преобладание нормального профиля диастолического наполнения (ДН) ЛЖ среди пациентов, сочетающих почечные и внутрисердечные аномалии, у 13% пациентов выявлялось искажение ДН ЛЖ по типу аномальной релаксации.

При осложнении аномалий почек хроническим пиелонефритом к ремоделирующим механизмам, свойственным изолированному «диспластическому сердцу» и аномалиям почек, присоединяется объемная перегрузка вследствие избыточной задержки соли и воды в организме при хроническом пиелонефрите. Кроме того, отмечено возрастание постнагрузки вследствие более выраженной активности РААС, связанной с почечным воспалением. Данные факторы обуславливают дальнейшее достоверное увеличение левого предсердия, увеличение не только систолической, но и диастолической толщины стенок, ОТС и значительного нарастания массы миокарда левого желудочка, что обуславливает формирование концентрической трансформации ЛЖ с гипертрофией его стенок. Полученные результаты показали формирование ГЛЖ у 34% пациентов с преобладанием в 29% случаев ее концентрического варианта. Тенденция к увеличению эксцентрических моделей ГЛЖ (5%) у пациентов с аномалиями почек, осложненными хроническим пиелонефритом, была обусловлена влиянием на ЛЖ объемной перегрузки, связанной с хроническим пиелонефритом.

Более тяжелые варианты ремоделирования

сердца при осложнении аномалий почек хроническим пиелонефритом привели к искажению ДН ЛЖ у большинства (2/3) пациентов по типу аномальной релаксации, что достоверно чаще, чем в группе пациентов с изолированным «диспластическим сердцем» (10%) и с сочетанием аномалий почек и «диспластического сердца» (13%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важность своевременной диагностики синдрома НДСТ в виде аномалий почек и «диспластического сердца» обусловлена наличием структурно-геометрических отклонений, которые являются анатомической основой для более сложных вариантов ремоделирования сердца, формирующихся при присоединении хронического пиелонефрита.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Перетолчина ТФ. Клинико-функциональное значение изолированных и сочетанных вариантов синдрома дисплазии соединительной ткани сердца различной степени тяжести и их влияние на течение ИБС и АГ. Автореф дисс... докт мед наук. Екатеринбург, 2000
2. Перетолчина ТФ. Клинико-функциональное значение аномальных хорд левого желудочка сердца. Екатеринбург, 1995; 28
3. Остроумова ОД. Эхокардиографические и фенотипические особенности больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. Автореф дисс... канд мед наук. М., 1996

4. Соловьева ЛВ. Клинико-функциональная оценка сердечно-сосудистой системы у подростков с внешними фенотипическими признаками соединительнотканной дисплазии. Автореф дисс... канд мед наук. СПб, 1999
5. Степура ОБ. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца. Дисс... докт мед наук. М., 1995
6. Степура ОБ, Остроумова ОД, Пак АС и др. Аномально расположенные хорды как проявление синдрома дисплазии соединительной ткани сердца. *Кардиология* 1997; (12): 74-76
7. Меновщикова ЛБ, Лодыгина ЕА, Файзулин АК, Севергина ЭС. Значение гипербарической оксигенации в хирургическом лечении ряда врожденных пороков мочевого пузыря у детей. Материалы научно-практической конференции «Детская урология и перспектива развития». М., 2005
8. Сибуль ИЭ. Морфологические и клинические признаки мезенхимальной дисплазии у больных с нефроптозом. Автореф дисс... канд мед наук. Новосибирск, 1998
9. Тареева ИЕ (ред.). *Нефрология: Руководство для врачей. В 2-х томах.* М., Медицина, 1995; Т.2: 356-361
10. Лопаткин НА, Шабалов АЛ. Урологические заболевания почек у женщин. М., 1985
11. Рябов СИ. *Нефрология: Руководство для врачей.* СпецЛит, СПб., 2000; 507
12. Тихилова МИ. Характеристика кровоснабжения контрлатеральной почки у детей с помощью ЭВМ при гидронефрозе, гипоплазии и мегаурии. Материалы научно-практической конференции «Детская урология и перспективы развития». М., 2005
13. Есаян АМ. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. *Нефрология* 2002; (6): 8-16
14. Тиктинский ОЛ, Калинина СН. *Пиелонефрит.* МАПО, Медиапресс, СПб., 1996
15. Шиллер Н, Осипов МА. *Клиническая эхокардиография.* М., 1993
16. Мазур НА. *Диастолическая дисфункция миокарда.* М., 2001; 72

Поступила в редакцию 18.03.2006 г.

© И.В.Бовкун, А.Ш.Румянцев, 2006
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:612.14

И.В. Бовкун, А.Ш. Румянцев

ОЦЕНКА ТАКТИКИ ПРОВЕДЕНИЯ СЕАНСА ГЕМОДИАЛИЗА У БОЛЬНЫХ С РАЗНОЙ ВЕЛИЧИНОЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

I.V. Bovkun, A.Sh. Rumyantsev

ASSESSMENT OF THE METHOD OF A HEMODIALYSIS PROCEDURE PERFORMED IN PATIENTS WITH DIFFERENT VALUES OF ARTERIAL PRESSURE

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – оценить правильность тактики проведения сеанса гемодиализа у больных с разной величиной артериального давления. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 95 больных, получающих лечение гемодиализом. Эффективность гемодиализа оценивали по степени редукции мочевины и критерию КТ/V. Степень гидратации определяли при помощи биоимпедансометрии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Лишь у половины пациентов отмечено нормальное систолическое АД. Нормальная степень гидратации выявлена у 33% больных. Однако тактика проведения сеанса ГД не отличалась в группах пациентов с пониженным, нормальным и повышенным систолическим артериальным давлением. В результате после сеанса ГД количество больных с гипотензией достоверно увеличилось. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Необходим индивидуальный подход при определении тактики сеанса ГД. Его можно достичь при определении степени гидратации инструментальными методами, такими, как биоимпедансометрия.

Ключевые слова: гемодиализ, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, гипергидратация, гипогидратация, биоимпедансометрия.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to evaluate accuracy of performing the hemodialysis sessions in patients with different values of arterial pressure. **PATIENTS AND METHODS.** The effectiveness of hemodialysis performed in 95 patients was assessed by КТ/V criterion and by the urea reduction ration. The degree of hydration was estimated by bioimpedansometry. **RESULTS.** Normal arterial pressure was revealed in half of our patients only. Only 33% of our patients had normal degree of hydration. But the strategy of hemodialysis was the same in patients with different arterial pressure. As a result, the number of hypotonic patients was considerably greater after hemodialysis. **CONCLUSION.** The strategy of hemodialysis sessions should be chosen individually that can be achieved using bioimpedansometry as a method of determination of the hydration degree.

Key words: hemodialysis, arterial hypertension, arterial hypotension, hyperhydration, hypohydration, bioimpedansometria.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые осложнения являются наиболее частыми причинами смерти больных в процессе лечения гемодиализом (ГД), составляя 50–70% от общей летальности в данной популяции [1]. В их структуре важная роль отводится артериальной гипертензии (АГ) [2–4]. Повышение артериального давления (АД) у диализных пациентов связано с рядом причин [5, 6]. Из них наиболее пристальное внимание привлекают гипергидратация и гипернатриемия. В частности, известно, что у 50–70% больных после начала диализной терапии и удаления избытка жидкости отмечается нормализация АД [7–9].

Однако с точки зрения патофизиологических механизмов, перегрузка объемом может приводить к повышению АД только при нарушении сосудистой ауторегуляции, когда вазодилатационный

ответ на гиперволемию недостаточен. Так как у большинства больных ауторегуляция нарушена [10, 11], возникает практически важный вопрос о том, как оценить степень гидратации пациентов. Предлагаются различные методики, среди которых в России, как правило, используют «сухой вес». Большинство нефрологов понимают его как такой вес, достижение которого после сеанса ГД не сопровождается повышением АД перед следующим сеансом ГД. Однако невозможно реально заниматься регулярным определением этого показателя в диализных центрах, где лечение получают около 100 пациентов. Ориентироваться на междиализную прибавку массы тела вряд ли практично. Как правило, ее величину называют сами больные, а проверять, насколько правильно они проводили взвешивание, вряд ли есть возможность. В результате риск того, что сеанс гемодиализа будет про-

водиться по желанию больного, а не по медицинским показаниям, многократно возрастает. В связи с этим, мы хотели бы привлечь внимание врачей гемодиализа к методике биоимпедансометрии, которая могла бы существенно помочь в оценке сухого веса. Целью нашего исследования явилось изучение взаимосвязи между величиной артериального давления и степенью гидратации при определении тактики проведения сеанса ГД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 95 больных, получающих лечение ГД, из них 55 мужчин и 40 женщин в возрасте $47,2 \pm 1,4$ лет. Средняя длительность диализной терапии составила $62,6 \pm 0,2$ месяца. Распределение больных ХБП по полу, возрасту и основной патологии почек представлено в табл. 1.

В целом по группе количество мужчин было больше, чем женщин ($p < 0,031$). Основная патология почек чаще была представлена хроническим гломерулонефритом ($p < 0,01$). Достоверных различий по возрасту и полу между подгруппами пациентов с различными диагнозами выявлено не было.

У всех пациентов определяли концентрацию общего белка, гемоглобина, креатинина, мочевины, калия и натрия крови, величину гематокрита и количество эритроцитов. Эффективность сеанса ГД оценивали по величине дозы диализа (КТ/V) [12], а также степени редукции мочевины [13]. Артериальное давление измеряли за 30 минут до сеанса ГД, в конце каждого часа процедуры и через 30

минут после ГД. Биоимпедансометрию проводили при помощи аппарата Диамант-Р.

Данные в таблицах приведены в виде средней арифметической $\pm$ ошибка средней. Достоверность различий между средними в двух группах оценивали при помощи однофакторного дисперсионного анализа. Для множественных сравнений использовали тесты Краскела-Уоллиса и Фридмана. Различия между пропорциями определяли с использованием хи-квадрат статистики. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Статистически значимой считали величину двустороннего $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нас интересовала взаимосвязь между величиной артериального давления и распределением жидкости между водными пространствами. В связи с этим, по величине систолического артериального давления (САД) до процедуры ГД пациентов подразделили на 3 группы: 1-я группа – 15 больных с САД < 110 мм рт ст, 2-я группа – 46 больных с САД 110-139 мм рт ст, 3-я группа – 34 больных с САД 140 мм рт ст и выше. По степени гидратации пациенты также были распределены на 3 группы: 1-я группа – 13 гипогидратированных больных с общим объемом жидкости до сеанса ГД менее 98% от должной величины, 2-я группа – 32 нормогидратированных больных с ООЖ 98–102% от должной величины и 3-я группа – 50 гипергидратированных больных с ООЖ более 102% от должной величины.

Таблица 1

Распределение больных ХБП по полу, возрасту и основной патологии почек, $\bar{X} \pm m$

Диагноз	Всего	Мужчины	Женщины	Возраст
Всего	95	55	40	$47,2 \pm 1,4$
Хронический гломерулонефрит	53	30	23	$48,0 \pm 1,7$
Хронический пиелонефрит	9	3	6	$44,0 \pm 8,9$
Поликистоз почек	6	2	4	$55,1 \pm 2,8$
Сахарный диабет	8	7	1	$43,2 \pm 5,4$
Прочие	17	13	4	$44,8 \pm 3,5$

Таблица 2

Распределение больных по артериальному давлению и степени гидратации

Группа	САД < 110 мм рт ст	САД 110-139 мм рт ст	САД > 140 мм рт ст	Всего (% от общего числа больных)
Гипогидратированные	4	5	4	13 (13,6%)
% по строкам	30,7	38,6	30,7	
Нормогидратированные	3	20	9	32 (33,6%)
% по строкам	9,3	62,6	28,1	
Гипергидратированные	8	21	21	50 (52,8%)
% по строкам	16,0	42,0	42,0	
Всего (% от общего числа больных)	15 (15,7%)	46 (48,4%)	34 (35,9%)	95

Распределение пациентов по артериальному давлению и степени гидратации представлено в табл. 2. В целом по группе количество гипотоников было меньше, чем нормотоников ($p < 0,0001$) и гипертоников ($p < 0,001$). Число пациентов с нормальным и повышенным АД достоверно не различалось. Количество гипогидратированных пациентов было меньше, чем нормогидратированных ($p < 0,001$) и гипергидратированных ($p < 0,0001$). Число гипергидратированных больных было выше, чем нормогидратированных ($p < 0,008$). Среди гипотоников не было различий по количеству пациентов с различной степенью гидратации. В подгруппе пациентов с нормальным АД преобладали нормо- и гипергидратированные ($p < 0,0005$). В подгруп-

Основные клиничко-лабораторные данные, $\bar{X} \pm m$

Показатель	САД<110 мм рт ст n=15	САД 110-139 мм рт ст n=46	САД>140 мм рт ст n=34	P
Применение гипотензивных средств (да/нет)	0/15	46/0	34/0	1/2<0,0001 1/3<0,0001
Применение эритропоэтина(да/нет)	12/3	37/9	30/14	2/3>0,1 1/2>0,1
Жажда (да/нет)	15/0	46/0	30/4	1/3>0,1 2/3>0,1
Слабость (да/нет)	5/10	24/22	25/9	1/2>0,1 1/3>0,1
Судороги (да/нет)	12/3	30/16	20/14	2/3>0,1 1/2>0,1
Осиплость голоса (да/нет)	5/10	26/20	20/14	1/3>0,1 2/3>0,1
Досаливание пищи (да/нет)	15/0	37/9	28/6	1/2>0,1 1/3>0,1
Наличие ИБС (да/нет)	12/3	33/13	24/10	2/3<0,1 1/2>0,1
Гемоглобин, г/л	85,4±4,3	89,7±3,6	81,6±4,1	1/3>0,1 2/3>0,1
Гематокрит, у.е.	28,6±3,1	28,0±1,1	24,9±1,1	1/2>0,1 1/3>0,1
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	2,52±0,17	2,97±0,19	2,52±0,15	2/3>0,1 1/2>0,1
Общий белок, г/л	70,5±1,8	70,6±0,8	65,3±1,3	1/2>0,1 1/3<0,05

Таблица 4 подгруппами была сходной. Единственным показателем, по которому подгруппы различались, была концентрация общего белка, которая оказалась более низкой (но в пределах нормальных значений) в подгруппе пациентов с артериальной гипертензией.

В табл. 3 представлены результаты определения объемов жидкостных секторов организма. Средний общий объем жидкости у пациентов всех групп оказался сходным и лишь незначительно превышал нормальные значения в группе гипертоников. Объем внеклеточной жидкости был увеличен во всех группах в сходной степени, а объем внутриклеточной жидкости во всех группах не отличался от нормы. Из таб-

лицы видно, что средние величины не дают достаточного представления о степени гидратации больных. В связи с этим в дальнейшем применяли частотный анализ.

В табл. 4 представлены основные клиничко-лабораторные данные в зависимости от величины САД. Гипотензивные препараты принимали все пациенты с нормальным и повышенным САД. Различий в частоте использования эритропоэтина между больными с различной величиной САД отмечено не было. Жажда, слабость, судороги, осиплость голоса встречались у пациентов с одинаковой частотой. С одинаковой частотой пациенты досаливали пищу. Не было различий по частоте проявления ИБС. Выраженность анемии между

лицы видно, что средние величины не дают достаточного представления о степени гидратации больных. В связи с этим в дальнейшем применяли частотный анализ.

В табл. 5 представлены показатели, характеризующие диализную терапию. Наибольшей длительность диализной терапии оказалась у больных с пониженным САД. Вместе с тем, междиализная прибавка веса, «доза диализа», степень редукции мочевины, объем ультрафильтрации, степень снижения натрия и калия крови в подгруппах не различались. Однако скорость ультрафильтрации была выше у больных с пониженным САД.

Таблица 3

Показатели гидратации больных до ГД в % от должной величины, $\bar{X} \pm m$

	Общий объем жидкости	Объем внеклеточной жидкости	Объем внутриклеточной жидкости
САД<110 мм рт ст	104,1±2,0	110,3±5,3	100,9±0,6
САД110-139 мм рт ст	102,8±1,0	107,1±2,3	101,4±0,3
САД >140 мм рт ст	104,1±0,8	110,6±2,4	100,9±0,3
p	>0,1	>0,1	>0,1

В табл. 6 представлена величина гидратации пациентов до сеанса ГД в зависимости от исходной величины САД. По результатам биоимпедансометрии перед началом сеанса ГД более половины пациентов, независимо от величины САД, находились в состоянии гипергидратации, больше всего их было в группе пациентов с САД> 140

Активность диализной терапии, $\bar{X} \pm m$

Показатель	САД < 110 мм рт ст n=15	САД 110-139 мм рт ст n=46	САД > 140 мм рт ст n=34	P
Длительность лечения ГД, мес	111±25	69±11	49±9	1/2<0,05 1/3<0,01 2/3>0,1
Междиализная прибавка веса, кг	3,75±0,25	3,40±0,27	3,53±0,34	1/2>0,1 1/3>0,1 2/3>0,1
КТ/V, у.е.	1,23±0,02	1,27±0,02	1,24±0,03	1/2>0,1 1/3>0,1 2/3>0,1
Степень редукции мочевины, %	57,6±2,5	56,9±1,4	56,1±2,0	1/2>0,1 1/3>0,1 2/3>0,1
Объем ультрафильтрации, л	3,41±0,39	2,80±0,29	2,71±0,33	1/2>0,1 1/3>0,1 2/3>0,1
Скорость ультрафильтрации, мл/час	880±88	656±67	659±88	1/2<0,05 1/3<0,05 2/3>0,1
Степень снижения натрия, %	1,7±1,3	0,8±0,4	1,9±0,9	1/2>0,1 1/3>0,1 2/3>0,1
Степень снижения калия, %	37±4	34±5	41±3	1/2>0,1 1/3>0,1 2/3>0,1

Таблица 5 занижается, а у пациентов с гипергидратацией – завышается.

В табл. 7 представлена величина гидратации пациентов после сеанса ГД в зависимости от исходной величины САД. После сеанса ГД в группе больных с САД менее 110 мм рт ст число гипогидратированных больных возросло в 2 раза ($p<0,01$). В группе больных с нормальными цифрами САД количество гипогидратированных больных также увеличилось – в 3,5 раза ($p<0,0001$). В группе пациентов с повышенным САД количество гипогидратированных больных увеличилось в 2 раза ($p<0,01$).

На рис. 2 и 3 представлена динамика артериального давления во время сеанса ГД в зависимости от исходной

Таблица 6 величины САД.

Величина гидратации пациентов до сеанса ГД в зависимости от исходной величины САД

	Общий объем жидкости <98% должной	Общий объем жидкости 98-102% должной	Общий объем жидкости >102% должной	Всего (% от общего числа больных)
САД < 110 мм рт ст	4	3	8	15 (15,7%)
% по строкам	26,6	20	53,4	
САД 110-139 мм рт ст	5	20	21	46 (48,4%)
% по строкам	11	43,4	45,6	
САД > 140 мм рт ст	4	9	21	34 (35,9%)
% по строкам	11,7	26,4	61,9	
Всего (% от общего числа больных)	13 (13,6%)	32 (33,8%)	50 (52,6)	95

Значения теста Фридмана были следующими: для пациентов 1-й группы с САД < 110 мм рт ст $\chi^2=12,8$ $p=0,024$, для пациентов 2-й группы с САД 110-139 мм рт ст $\chi^2=23,3$ $p=0,0002$, для пациентов 3-й группы с САД > 140 мм рт ст $\chi^2=16,4$ $p=0,005$. Результаты

теста подтверждают, что САД снижалось во всех трех группах: в 1-й и 2-й максимально к 4-му часу процедуры (на 14 и 10% соответственно), а в 3-й – ко 2-му часу процедуры (на 5%).

В табл. 8 приведены результаты теста Краскела–Уоллиса для оценки различий САД во время ГД. Наиболее низкие значения САД у больных 3-й группы отмечались ко 2-му часу, а у больных 1-й и 3-й групп – к 4-му часу процедуры ГД. Достоверные различия в величине САД сохранялись и после ГД.

Значения теста Фридмана были следующими: для пациентов 1-й группы с САД < 110 мм рт ст $\chi^2=19,2$ $p=0,001$, для пациентов 2-й группы с САД 110-139 мм рт ст $\chi^2=31,2$ $p=0,00001$, для пациентов 3-й группы с САД > 140 мм рт ст $\chi^2=11,1$ $p=0,049$. Результаты теста подтверждают, что САД снижалось во всех трех группах максимально к 4-му часу процедуры: в 1-й группе на 15%, во 2-й – на 9% и в

3-й – на 5%).

В табл. 8 приведены результаты теста Краскела–Уоллиса для оценки различий САД во время ГД. Наиболее низкие значения САД у больных 3-й группы отмечались ко 2-му часу, а у больных 1-й и 3-й групп – к 4-му часу процедуры ГД. Достоверные различия в величине САД сохранялись и после ГД.

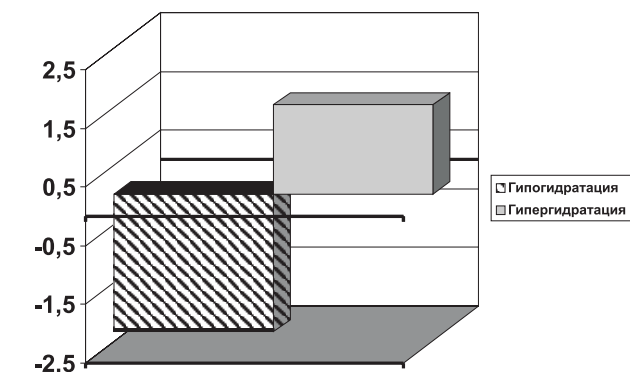


Рис. 1. Величина ошибки при клиническом определении сухого веса в зависимости от степени гидратации.

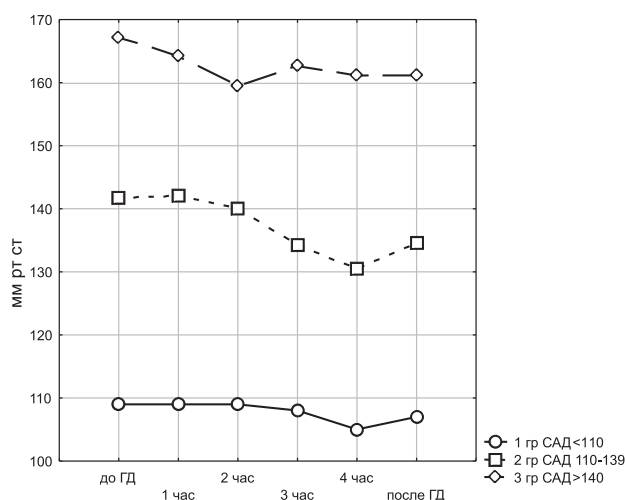


Рис. 2. Динамика систолического АД в течение сеанса диализа.

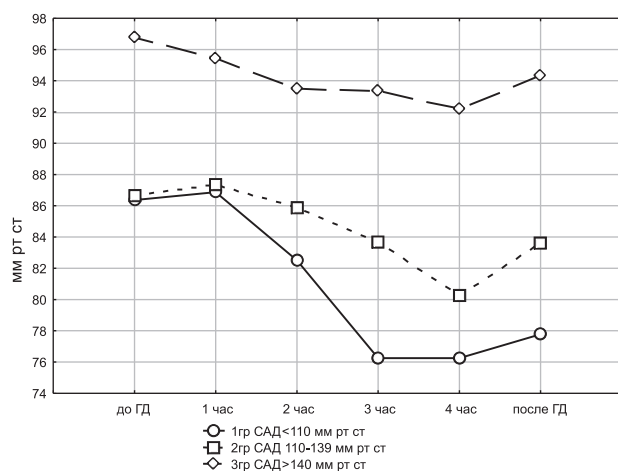


Рис. 3. Динамика диастолического АД в течение сеанса гемодиализа.

3-й на 5%. В табл. 9 приведены результаты теста Краскела–Уоллиса для оценки различий САД во время ГД. В течение всей процедуры диализа и после нее. САД оставалось наиболее высоким у больных 3-й группы с исходным САД >140 мм рт.ст. САД на протяжении 2-4 часа процедуры и после ГД у пациентов 1-й группы с исходным САД <110 мм рт.ст. было ниже, чем у пациентов 2-й группы с исходным САД 110-140 мм рт.ст.

Таблица 8
Тест Краскела–Уоллиса для оценки различий САД во время ГД

Период	Н	Р
До ГД	23,3	0,00001
1 час	17,6	0,0001
2 час	15,1	0,0005
3 час	15,1	0,0005
4 час	15,7	0,0004
После ГД	18,0	0,0001

Таблица 9
Тест Краскела–Уоллиса для оценки различий ДАД во время ГД

Период	Н	Р
До ГД	13,3	0,0013
1 час	7,7	0,021
2 час	7,8	0,019
3 час	10,6	0,004
4 час	11,6	0,003
После ГД	15,5	0,0004

ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованные нами больные были отобраны случайным образом. Величина САД взяли за основу подразделения пациентов на группы в связи с тем, что данный показатель активнее реагирует на изменение объема жидкости и на наш взгляд больше подходит для целей классификации в данном исследовании, по сравнению с математически созданными показателями (среднее гемодинамическое АД, пульсовое АД). Количество пациентов, у которых удалось добиться нормального АД, составляло около половины обследованных. В соответствии с концепцией «сухого веса» можно было предполагать, что их гидратация соответствует норме. Однако это оказалось справедливо менее, чем для половины этих пациентов. Это позволяет думать о том, что концепция «сухого веса» оказывается справедливой далеко не всегда.

Несмотря на то, что у наших пациентов артериальное давление и степень гидратации были различными, тактика проведения сеанса ГД у них не различалась по показателю КТ/V, степени редук-

Таблица 7

Величина гидратации пациентов после сеанса ГД в зависимости от исходной величины САД

	Общий объем жидкости <98% должной	Общий объем жидкости 98-102% должной	Общий объем жидкости 102% должной	Всего (% от общего числа больных)
САД < 110 мм рт.ст.	8	3	4	15 (15,7%)
% по строкам	54,55	18,18	27,27	
САД 110-139 мм рт.ст.	18	19	9	46 (48,4%)
% по строкам	38,89	41,67	19,44	
САД > 140 мм рт.ст.	8	16	10	34 (35,9%)
% по строкам	22,22	48,15	29,63	
Всего (% от общего числа больных)	34 (13,6%)	38	23 (33,6%)	95

ции мочевины и объему ультрафильтрации.

Следует отметить, что развитие гиповолемии во время процедуры ГД сопровождается кардиодепрессорным рефлексом Бецоляда-Яриша и появлением гипотонии [14]. Развитие гипотонии во время ГД чаще всего обус-

ловлено неправильной оценкой степени гидратации больных [15–17].

Так, среди наших пациентов с гипогидратацией клиническая оценка сухого веса давала заниженный результат, что приводило к завышению скорости ультрафильтрации и развитию гипотонии. В общем это неудивительно, так как жалобы, которые принято считать характерными для состояния гипогидратации, с одинаковой частотой встречались у пациентов с гипо-, нормо- и гипертензией.

Несколько неожиданным для нас оказалось то, что у 22% больных с повышенным САД отмечалась гипогидратация. Причем количество гипогидратированных гипертоников после сеанса ГД возросло в 2 раза. Известно, что повышение вязкости крови при гипогидратации является важной причиной развития сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому проведение сеансов ГД в стандартном режиме у данной подгруппы пациентов даже при высоком качестве детоксикации прогностически неблагоприятно.

Максимальная степень снижения САД у гипертоников в среднем оказалась очень небольшой (менее 10%) и отмечалась во время 2-го часа ГД. У нормотоников и гипотоников снижение АД было более значительным и максимальная его величина достигалась к концу сеанса ГД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования позволяют думать, что клинический метод определения сухого веса малоэффективен и должен уйти в прошлое. Клиническое определение степени гидратации больных вполне уместно во вводном периоде ГД, когда по наличию периферических отеков, признакам застоя в малом круге кровообращения нетрудно сделать вывод о гипергидратации. Если подобная клиническая ситуация сохраняется длительное время, то такой диализ вряд ли можно считать адекватным. Упоминания о высокой корреляционной связи общего или внеклеточного объема жидкости или междиализной прибавки массы тела в некоторых публикациях у пациентов, получающих заместительную почечную терапию более года, вызывает удивление. Адекватная тактика диализного лечения обязана приводить к ситуации, о которой мы сообщаем в данной статье, когда клинически действительно подчас непросто разобраться, с каким больным имеешь дело – гипер- или гипогидратированным. В таком случае при регулярной автоматизированной оценке степени гидратации диализных больных можно будет су-

щественно снизить риск развития и тяжесть течения сердечно-сосудистых осложнений. Мы осознаем, что этот весьма важный и категоричный вывод сделан на небольшой выборке диализных больных. Вероятно, он нуждается в дополнительной всесторонней проверке. Конечно, использованный нами метод биоимпедансометрии нельзя назвать «золотым стандартом» определения степени гидратации. Однако у него есть ряд достоинств, которые позволяют надеяться на более широкое его внедрение в практику ГД в России.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Zoccali C. Cardiovascular risk in uraemic patients – is it fully explained by classical risk factors? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 454-457
2. Cohen EP. Hypertension in chronic hemodialysis: viewing a paradox, and some notes on therapy. *Dial Transplant* 2000; 29: 535-542
3. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Hypertension as a cardiovascular risk factor in end-stage renal failure. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4(5): 381-386
4. Fernandez LM, Teruel JL, Quereda C. Predialysis arterial hypertension: risk factor for cardiovascular mortality during hemodialysis treatment. *Nefrologia* 2005; 25 [Suppl 4]: 23-27
5. Odar-Cederlof B, Kjellstrand CM. Cardiovasoactive peptides in hemodialysis patients: diagnostic tools and predictors of outcome: a review of present knowledge and future directions. *Hemodial Int* 2003; 7(3): 222-231
6. Agarwal R. Management of hypertension in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2006; 10(3): 241-248
7. Lopez-Gomez JM, Villaverde M, Jofre R. Interdialytic weight gain as a marker of blood pressure, nutrition, and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005; 93 [Suppl 1]: S63-S68
8. Kovacic V, Roguljic L, Kovacic V. Ultrafiltration volume is associated with changes in blood pressure in chronically hemodialyzed patients. *Ren Fail* 2003; 25(6): 945-951
9. Nesrallah G, Suri R, Moist L. Volume control and blood pressure management in patients undergoing quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 [Suppl 1]: 13-17
10. Grekas D, Kalevrosoglou I, Karamouzis M et al. Effect of sympathetic and plasma renin activity on hemodialysis hypertension. *Clin Nephrol* 2001; 2: 115-120
11. Visontai Z, Fulop D, Lenard Z. Carotid artery elasticity in hemodialysis-induced hypotension. *Dialys and Transplant* 2000; 6: 319-324
12. Daugirdas JT. Simplified equations for monitoring Kt/V, PCRn, eKT/V and ePCRn. *Adv Ren Replace Ther* 1995; 2 (4): 295-304
13. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15(5): 458-482
14. Barnas MGW, Boer WH, Koomans HA. Hemodynamische muster und spektralanalyse der Herzfrequenz-Veranderlichkeit wahrend Dialyse-Hypotension. *Dialyse J* 2000; 68: 97-108
15. Landry DW, Oliver JA. Blood pressure instability during hemodialysis. *Kidney Int* 2006; 69(10):1710-1711
16. Takeda A, Toda T, Fujii T et al. Can predialysis hypertension prevent intradialytic hypotension in hemodialysis patients? *Nephron Clin Pract* 2006; 103(4): 137-143
17. Katzarski KS, Divino Filho JC, Bergstrom J. Extracellular volume changes and blood pressure levels in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2003; 7(2): 135-142

Поступила в редакцию 25.05.2006 г.

© Е.А.Вичкуткина, В.М.Брюханов, Я.Ф.Зверев, В.В.Лампатов, 2006
УДК 616.61-08.32-092.4

Е.А. Вичкуткина, В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, В.В. Лампатов

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЧЕЧНОГО ФИТОСБОРА, СОЗДАННОГО С ПОМОЩЬЮ ОРИГИНАЛЬНОГО МЕТОДОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА

E.A. Vichkutkina, V.M. Bryukhanov, Ya.F. Zverev, V.V. Lampatov

PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF A RENAL HERBAL PRODUCT MADE BY AN ORIGINAL METHODOLOGICAL APPROACH

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение фармакологических свойств почечного фитосбора, составленного на основе оригинального методологического подхода к созданию комплексных фитопрепаратов. Подход подразумевает сочетание лекарственных растений с учетом содержания в них биологически активных веществ (БАВ). **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Фармакологические свойства отвара из фитосбора изучали в экспериментах на крысах при длительном его введении. О влиянии на функцию почек судили по суточному диурезу и экскреции с мочой креатинина, натрия и калия. Противовоспалительные свойства оценивали на моделях каррагининового отека лап крыс и хлопчатобумажной гранулемы. Об антиоксидантной активности судили по показателям антиоксидантной и прооксидантной активности в условиях формалинового отека задних лап крыс. Антимикробную активность отвара из сбора определяли по модифицированной методике ГФ XI издания. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В результате изучения фитосбора выявлено наличие у него способности усиливать мочеотделение, уменьшать интенсивность острой и хронической воспалительной реакции, влиять на процессы свободно-радикального окисления, подавлять развитие грамположительной и грамотрицательной патогенной микрофлоры. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты фармакологических и микробиологических исследований позволяют считать оригинальный фитосбор перспективным средством для профилактики и лечения воспалительных заболеваний почек, обладающим высокой эффективностью и комплексным действием в эксперименте. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использованного подхода к созданию фитосборов.

Ключевые слова: фитосбор, химический состав, фармакологическая активность.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study pharmacological properties of a renal herbal product made on the basis of an original methodological approach to creation of complex phytomedicines. The access means a combination of herbals with special reference to biologically active substances (BAS) found in them. **MATERIALS AND METHODS.** The pharmacological properties of the decoction of these herbals were studied in experiments in rats given the decoction for a long time. The effects on the kidney functions were estimated by the diurnal diuresis and excretion with urine of creatinine, sodium and potassium. Antiinflammatory properties were estimated on models of carraginin edema of the rats' pads and cotton granulomas. Antioxidant activity was estimated by the indices of the antioxidant and prooxidant activity under conditions of the formalin edema of the rats' hind pads. Antimicrobial activity of the herbal decoction was determined by a modified technique of St.Ph. XIth edition. **RESULTS.** An analysis of the herbal product has established its ability to increase urination, reduce the intensity of acute and chronic inflammatory reaction, influence the processes of free radical oxidation and suppress the development of gram-positive and gram-negative pathogenic microflora. **CONCLUSION.** The results of pharmacological and microbiological investigations have shown that the original herbal product can be considered a perspective means for prophylactics and treatment of inflammatory diseases of the kidneys due to its high effectiveness and complex action in experiments. The approach used is shown to be perspective in making herbal mixtures.

Key words: herbals, chemical composition, pharmacological activity.

ВВЕДЕНИЕ

Комплексные фитопрепараты для лечения воспалительных заболеваний почек создаются, как правило, эмпирически путем комбинирования лекарственных растений с учетом их предполагаемой фармакологической активности [1,2]. Такой подход, однако, не всегда позволяет получить фитосборы с желаемым фармакотерапевтическим

эффектом. Так, скрининговые фармакологические исследования 7 комбинаций лекарственных растений Алтайского края показали, что только две из них могут быть рекомендованы для углубленного изучения как потенциальные средства терапии почечных заболеваний [3, 4].

Было решено применить принципиально иной методологический подход к созданию комплекс-

ного фитопрепарата, исходя из предварительного определения в его будущих компонентах основных групп биологически активных веществ (БАВ), прямо или косвенно участвующих в желаемых фармакологических эффектах. Не исключено, что в будущем это позволит избежать больших затрат труда и времени, необходимых для проведения скрининговых фармакологических исследований.

В настоящей работе были изучены фармакологические свойства фитосбора, созданного на основе такого подхода.

В состав оригинального сбора вошли листья грушанки круглолистной, как сырье с высоким содержанием арбутина, плоды малины обыкновенной, содержащие салициловую и другие органические кислоты, трава володушки многожилчатой, обладающая высоким содержанием флавоноидов, трава Melissa лекарственной, содержащая оксикоричные кислоты и трава тысячелистника обыкновенного, как сырье, содержащее флавоноиды, салициловую кислоту и оксикоричные кислоты. О значимости вышеперечисленных биологически активных веществ судили, исходя из проведенного нами анализа зависимости фармакологического действия названных растений от определенного их химического состава. Для анализа использовали полученные ранее в нашей лаборатории данные о противовоспалительных, антиоксидантных, противомикробных и диуретических свойствах водных извлечений из листьев грушанки круглолистной, ортисии однобокой, зимолюбки зонтичной и пяти сборов из лекарственных растений Алтайского края [3,5]. Применение современного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для количественного фитохимического анализа водных извлечений из указанных растений и сборов позволило выявить ряд химико-фармакологических закономерностей [6–8].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для изучения фармакологических свойств из фитосбора получали отвар в соотношении 1:10 в соответствии с требованиями ГФ XI.

Исследование фармакологической активности отвара из сбора проводили в условиях хронического эксперимента на белых беспородных крысах обоего пола массой 150 – 250 г. Отвар из сбора вводили внутривентрикулярно в дозе 0,5 г/кг в сутки. Животные содержались в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе и свободном доступе к воде и пище.

При исследовании влияния сбора на функцию почек животные содержались в индивидуальных клетках, что позволяет определять суточный диу-

рез. В собранной моче определяли содержание ионов Na^+ и K^+ методом пламенной фотометрии. Экскрецию креатинина как показателя, характеризующего скорость клубочковой фильтрации, определяли унифицированным методом Поппера по реакции Яффе. Отвар вводили в течение 14 дней. Полученные результаты сравнивали с исходными показателями, которые определяли до введения отвара.

Противовоспалительную активность определяли на экспериментальных моделях острого и хронического воспаления. Моделью острого воспаления служил каррагениновый отек задних лап крыс. В течение 14 дней крысам подопытной группы вводили отвар исследуемого сбора, контрольной группе – равнообъемное количество воды. После окончания длительного введения крысам, находящимся под легким эфирным наркозом, тонкой иглой под плантарный апоневроз правой задней конечности вводили 0,1 мл 1% раствора каррагенина. Объем лапы определяли онкометрически с помощью плетизмометра до и через 60, 120 и 240 минут после введения флогистика. Противовоспалительную активность рассчитывали по формуле:

$$A = \frac{P_k - P_o}{P_k};$$

где A – противовоспалительная активность;

P_o – прирост объема конечности в опыте;

P_k – прирост объема конечности в контроле.

Влияние сбора на развитие пролиферативного воспаления изучали на модели хлопчатобумажной гранулемы. Крысам, находившимся под эфирным наркозом, имплантировали стерильные хлопчатобумажные шарики массой 20 мг. В течение 14 дней подопытной группе животных вводили отвар сбора, контрольной группе – равное по объему количество воды. Затем гранулемы извлекали и определяли их влажную и сухую массы. Величина прироста массы шариков служила показателем степени развития гранулематозной ткани. Разность между влажной и сухой массой оценивалась как экссудативный компонент воспалительной реакции.

Для определения антиоксидантной активности исследуемого сбора использовали разработанную в нашей лаборатории модель активации свободно-радикального окисления, индуцированного формалиновым отеком обеих задних лап крыс. Экспериментальным животным в течение 14 дней вводили отвар исследуемого сбора. Контрольной группе крыс вводили эквивалентное количество воды. По окончании введения крысам, находившимся под легким эфирным наркозом, под плантарный апоневроз обеих задних конечностей

вводили по 0,2 мл 3% раствора формалина. На третьи сутки проводили эвтаназию животных с забором крови. Плазму крови использовали для определения показателей оксидантного статуса. В гемолизате эритроцитов определяли показатели антиоксидантной активности.

Антиоксидантный статус крови крыс оценивали по активности трех важнейших внутриэритроцитарных антиоксидантных энзимов: каталазы (КАТ), супероксиддисмутаза (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО). Также определяли суммарный показатель общей антиоксидантной активности (ОАА), отражающий активность не только внутриклеточных антиоксидантных энзимов, но и неферментных антиоксидантов организма.

Состояние оксидантного статуса оценивали по уровню растворенных в жидкой части крови свободно-радикальных прооксидантов (общая прооксидантная активность плазмы, ОПА), индуцирующих окисление ТВИН-80. Кроме того, о состоянии оксидантного статуса судили по содержанию тиобарбитуратреактивных продуктов (ТБРП), представленных преимущественно малоновым диальдегидом.

Антимикробную активность отвара из сбора определяли по модифицированной методике ГФ XI издания в соответствии с изменениями № 2 от 29.10.2001 г в отношении стандартных тест-штаммов *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*. Стандартные тест-штаммы микроорганизмов были получены из Государственной коллекции патогенных микроорганизмов ГИСК им. Л.А.Тарасевича.

К концентрированным отварам, помещенным в питательную среду, добавляли штаммы микроорганизмов и инкубировали в течение двух суток. В контроле вместо концентрированного отвара использовали физиологический раствор. Наличие или отсутствие роста микроорганизмов оценивали визуально после посева на твердую питательную среду и суточной инкубации.

Эвтаназию животных производили, соблюдая «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к при-

казу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755), путем дислокации шейного отдела позвонка под эфирным наркозом.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования влияния сбора на функцию почек в условиях длительного введения представлены в табл. 1. Из таблицы видно, что сбор обладает достаточно выраженными диуретическими свойствами. Так, к 5-му дню введения увеличение диуреза достигло достоверности, а к 12-му дню введения отвара из сбора диурез превысил исходный уровень более чем в 2 раза.

В первые пять дней введения увеличение диуреза у крыс происходило синхронно с ростом экскреции креатинина. Последняя, достоверно превысив исходное значение на пятый день, оставалась на достигнутом уровне в течение всех последующих дней введения отвара. Диурез же сохранял динамику роста вплоть до 12-го дня наблюдения, превысив к этому времени исходный уровень на 106%. По-видимому, это связано с уменьшением реабсорбции натрия, увеличение экскреции которого наблюдалось с 8-го дня и достигало достоверности к 12-му дню эксперимента, превысив исходный уровень на 29,2%.

Полученные результаты показывают наличие двух причин мочегонного действия сбора. С одной стороны – это усиление фильтрации, что, очевидно, обеспечивало постепенное увеличение диуреза, начиная с первых дней введения отвара, с другой – угнетение реабсорбции натрия в почечных канальцах, что, в свою очередь, обуславливало развитие натрийуреза и дальнейшее увеличение экскреции воды.

Достигнутый уровень диуреза, а также экскреции креатинина и ионов натрия сохранялся и после прекращения введения отвара.

Что касается экскреции ионов калия, то ее увеличение при введении сбора наблюдалось лишь в

Таблица 1

Влияние длительного введения отвара из сбора на функцию почек у крыс

Показатели функции почек	Исходный уровень	Дни введения отвара							Через 1 день после окончания введения
		1	3	5	8	10	12	14	
Диурез (мл)	6,7±0,46	7,8±0,72	8,2±0,86	9,4±1,19*	10,4±1,28*	13,3±1,44*	13,8±1,70*	12,0±1,62*	12,9±1,51*
Na ⁺ (мкМ)	30,8±2,18	43,6±5,64*	25,1±3,15	26,3±2,81	27,9±3,48	36,3±3,27	39,8±3,21*	39,4±3,55*	41,6±4,86*
K ⁺ (мкМ)	550,1±37,2	644,9±70,4	648,4±76,8	567,4±63,8	616,9±59,8	694,3±75,4	647,7±60,3	635,6±74,6	648,4±63,3
Креатинин (мкМ)	22,7±2,23	26,7±2,68	30,3±3,41	36,4±3,56*	35,0±4,11*	36,3±4,05*	30,7±4,12	35,4±6,03*	33,9±4,93*

Примечание: звездочками отмечены достоверные изменения по отношению к исходному уровню.

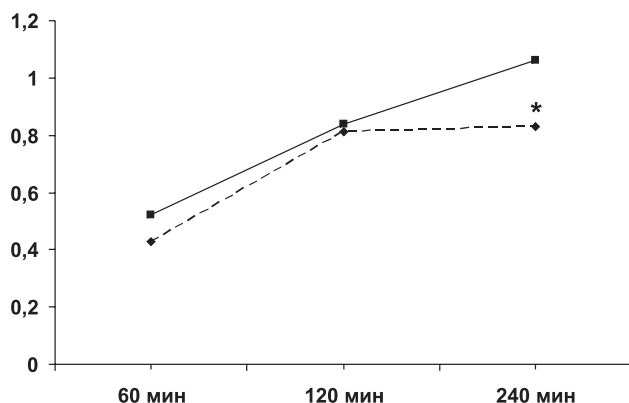


Рисунок. Влияние отвара из сбора на развитие острого воспаления. По оси абсцисс – время наблюдения, мин. По оси ординат – прирост объема лап крыс, см³. Сплошная линия соответствует контрольной группе крыс, пунктирная – опытной. Звездочкой отмечено достоверное различие.

виде тенденции, так и не достигнув достоверных. Учитывая, что потеря ионов калия нежелательна для организма, отсутствие выраженного калийуреза следует рассматривать как несомненное преимущество растительного сбора перед большинством синтетических мочегонных средств.

Противовоспалительная активность изученного сбора при его длительном профилактическом введении в опытах с моделированием острого воспалительного процесса представлена на рисунке. Как видно на рисунке, субплантарное введение каррагенина контрольной группе животных привело к быстрому формированию отека конечности. Уже через 60 минут после инъекции флогистика объем лапы превосходил исходный уровень в среднем на 0,52 см³, что соответствует приросту в 42,1%. В дальнейшем объем конечности последовательно увеличивался, достигнув максимального значения к 240-й минуте. К этому времени прирост составил 1,06 см³, что соответствует увеличению объема конечности почти вдвое.

У крыс, получавших сбор, через 60 минут после введения флогистика прирост объема конечностей составил в среднем 0,43 см³, что на 17,3% меньше соответствующего прироста в контроле. К концу периода наблюдения различия становились более значимыми и приобрели достоверность. Так, к 240-й минуте прирост объема лап крыс, получав-

ших сбор, составил всего 0,83 см³, что на 21,7% ниже контрольного показателя ($P=0,001$).

Таким образом, предварительное введение сбора животным повлияло как на интенсивность воспалительного отека, так и на динамику его развития.

При исследовании влияния на течение хронического воспалительного процесса выяснилось, что изученный сбор обладает антипролиферативным действием. В контрольной группе животных сформировалась воспалительная гранулема средней массой 84,6 мг, после высушивания масса гранулемы уменьшилась на 69,9 мг и составила 14,7 мг.

В результате профилактического введения сбора животным подопытной группы выявилось существенное уменьшение влажной массы воспалительной гранулемы, которая составила в среднем 70,5 мг, что на 16,7% ниже контрольного показателя и явилось достоверным различием ($P<0,001$). Достоверным оказалось и снижение массы сухой гранулемы, которое составило 19% ($P<0,001$). Разность между влажной и сухой массами составила 58,6 мг и оказалась на 16,2% ниже соответствующего показателя экссудации контрольной группы животных.

Полученные результаты свидетельствуют о влиянии сбора, как на экссудативный, так и на пролиферативный компоненты воспалительного процесса.

Результаты исследования антиоксидантной активности сбора показаны в табл. 2. Как следует из таблицы, на третий день после введения флогистика в контрольной группе животных наблюдалось достоверное увеличение показателей как оксидантного, так и антиоксидантного статуса по отношению к соответствующим показателям интактных животных. Как показано ранее, воспалительный процесс провоцирует увеличение продукции свободных радикалов в организме, что в последующем приводит к компенсаторной активации ферментативной антиоксидантной защиты, а также увеличению показателя ОАА крови крыс.

В подопытной группе животных под влиянием сбора наблюдалось достоверное уменьшение показателей антиоксидантной системы крови крыс по отношению к контролю. Так, активность ката-

Таблица 2

Влияние оригинального сбора на антиоксидантную и прооксидантную активность крови крыс на фоне формалинового воспаления

Группа подопытных животных	ТБРП, мкМ	ОПА, %	Каталаза, %	СОД, %	ГПО, ЕД/мг Hb	ОАА, %
Интактные крысы	2,5±0,18	45,1±1,06	12,2±1,27	16,9±0,81	233,2±7,25	73,7±0,51
Контрольные крысы	3,4±0,17	48,9±1,18	22,4±1,02	28,3±1,05	242,8±11,2	87,8±0,86
Подопытные крысы	7,3±0,77*	60,4±0,85*	20,0±0,5*	22,3±0,57*	212,0±5,74*	44,2±0,77*

Примечание: звездочками отмечены достоверные различия с контрольной группой животных. Подчеркнуты достоверные различия с интактной группой животных.

Таблица 3
Противомикробная активность сгущенного отвара из сбора

Тест-микроорганизмы	Концентрация сгущенного отвара, %			
	10	5	2,5	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	-	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	+	+	+
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	+

Примечание: «-» - отсутствие роста, «+» - наличие роста.

лазы уменьшилась на 10,7%, супероксиддисмутаза – на 17,7%, глутатионпероксидазы – на 12,7%. При этом наибольшие изменения произошли с интегративным показателем ОАА, значение которого оказалось на 49,7% меньше соответствующего показателя в контроле и даже на 40% ниже показателя интактной группы животных. Снижение указанных показателей антиоксидантного статуса, по-видимому, произошло в ответ на уменьшение продукции свободных радикалов под влиянием биологически активных веществ сбора, что следует рассматривать как антиоксидантное действие.

Показатели оксидантного статуса подопытной группы животных при этом несколько превысили контрольные значения, что, вероятно, явилось следствием упомянутого выше снижения активности антиоксидантных ферментов.

Таким образом, под влиянием сбора произошли существенные изменения в балансе между оксидантной и антиоксидантной системами в организме животных. Возможно, это имеет отношение к механизмам противовоспалительного действия исследованного сбора.

Результаты микробиологических исследований (табл. 3) показали, что отвар из исследованного сбора обладает противомикробной активностью в отношении золотистого стафилококка в нативном виде (соответствует 10%-ному сгущенному отвару), а также при разведении в 2 и 4 раза (соответственно 5% и 2,5%-ные сгущенные отвары). Кроме того, выявлена чувствительность к исследуемому отвару синегнойной палочки, подавление роста которой отмечалось при использовании 10%-ного сгущенного отвара, что соответствует концентрации действующих биологически активных веществ в нативном отваре. Чувствительность кишечной палочки в данном исследовании не выявлена.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследований показано, что сбор, созданный на основе предлагаемого оригинального методологического подхода к созданию комплексных фитопрепаратов, при длительном применении эффективно подавляет развитие остро-

го и хронического воспалительного процесса, влияя при этом как на экссудативный, так и на пролиферативный его компоненты. Одним из возможных механизмов противовоспалительного действия отвара из сбора является его выраженное влияние на процессы свободно-радикального окисления, наличие которого установлено в опытах *in vivo*. Кроме того, важным представляется наличие противомикробных свойств в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, что было показано в микробиологических исследованиях. Перечисленные свойства, как и установленное диуретическое действие изученного сбора, являются полезными свойствами для осуществления мягкой, длительной коррекции воспалительных заболеваний мочевыводящей системы. При этом важно отметить, что сбор, созданный на основе предлагаемого методологического подхода, отличается от ранее исследованных именно сочетанием выраженных и необходимых в данной ситуации фармакологических свойств. Так, среди ранее изученных композиций, путем скрининговых фармакологических исследований были выявлены сборы с интенсивным диуретическим действием, однако их противовоспалительные свойства выражены незначительно. Другие сборы, обладали хорошим противовоспалительным действием, но их диуретическое действие было весьма слабым [3, 9].

С помощью предлагаемого подхода нам удалось создать фитокомпозицию, обладающую комплексным действием. Это оказалось возможным благодаря сочетанию биологически активных соединений, прямо или косвенно влияющих на фармакологическую активность фитопрепаратов. В предварительном химико-фармакологическом анализе было установлено, что растения и сборы с высоким содержанием арбутина, флавоноидов и салициловой кислоты обладают лучшими противовоспалительными свойствами, флавоноидов и оксикоричных кислот – антиоксидантными. Для наличия противомикробных свойств, по-видимому, необходимо высокое содержание суммы всех фенольных соединений, а диуретические свойства определяются наличием флавоноидов и арбутина. Растения, вошедшие в состав оригинального почечного сбора, подобраны таким образом, чтобы создать в водном извлечении из сбора высокие концентрации всех перечисленных соединений. При этом важную роль играет не только количество БАВ, но и их соотношение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выраженная противовоспалительная активность, способность влиять на свободно-радикаль-

ные процессы в организме, подавлять развитие патогенной микрофлоры и усиливать мочеотделительную функцию почек позволяют считать предложенный почечный сбор перспективным для углубленного исследования в качестве средства профилактики и лечения воспалительных заболеваний почек. Полученные результаты показывают эффективность использованного подхода к созданию фитосбора.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Турищев СН. *Фитотерапия*. Академия, М., 2003; 148 - 155
2. Гажев БН, Виноградова ТА. *Лечение болезней почек и мочевыводящих путей*. Аспект, СПб., 1996; 6-17
3. Кривова ОШ. *Фармакологическая активность сборов лекарственных растений из флоры Алтая и их влияние на функцию почек*. Автореф. дисс. ... канд. биологических наук. Барнаул, 2001; 26
4. Санаров ЕМ, Брюханов ВМ, Зверев ЯФ. Сборы лекарственных растений в лечении экспериментальной патологии почек. *Нефрология и диализ* 2003;(3): 241
5. Пензина ТН, Брюханов ВМ, Зверев ЯФ. *Перспективы использования отваров листьев ортилии, грушанки и зимолюбки при воспалительных заболеваниях почек*. В: Лекарственные растения Алтая: от эксперимента к клиническому применению: Сборник материалов научно-практической конференции АГМУ и Фармацевтической компании «Эвалар». Выпуск 1. Барнаул, 2004; 83-97
6. Вичкуткина ЕА, Брюханов ВМ, Зверев ЯФ и др. *Содержание фенольных соединений в водных и спиртовых извлечениях из листьев растений семейства Грушанковых*. В: Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья: Материалы II Всероссийской конференции. Барнаул, 2005; 325-330
7. Вичкуткина ЕА, Замятина СВ, Брюханов ВМ и др. *Антиоксидантная активность как атрибут противовоспалительного действия некоторых сборов лекарственных растений (поиск зависимости от химического состава)*. В: Юбилейный сборник научных статей. Барнаул, 2005; 41-54
8. Вичкуткина ЕА, Брюханов ВМ, Зверев ЯФ и др. *Определение количественного содержания арбутина в водных извлечениях из сборов лекарственных растений Алтая методом ВЭЖХ*. В: Современные проблемы фармакологии и фармации: Сб. материалов Всероссийской науч.-практич. конференции НГМА. Новосибирск, 2005; 2-5
9. Санаров ЕМ, Брюханов ВМ, Зверев ЯВ. *Фармакогностическая характеристика и фармакологическая активность сборов из лекарственных растений флоры Алтая*. В: Лекарственные растения Алтая: от эксперимента к клиническому применению: Сборник материалов научно-практической конференции АГМУ и Фармацевтической компании «Эвалар». Выпуск 1. Барнаул, 2004; 83-97

Поступила в редакцию 24.04.2006 г.

© Е.А.Корнева, Н.С.Новикова, Т.В.Абрамова, С.В.Перекрест, В.Роджерс, 2006
УДК 611.77:615.832.42]:611.814.1-092.4

Е.А. Корнева, Н.С. Новикова, Т.В. Абрамова, С.В. Перекрест, В. Роджерс

ВЛИЯНИЕ КВЧ-ОБЛУЧЕНИЯ КОЖИ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ АКТИВАЦИИ КЛЕТОК ГИПОТАЛАМИЧЕСКИХ СТРУКТУР, ИНДУЦИРОВАННУЮ ВВЕДЕНИЕМ ЦИКЛОФОСФАМИДА

E.A. Korneva, N.S. Novikova, T.V. Abramova, S.V. Perecrest, W. Rogers

EFFECTS OF EHF IRRADIATION OF THE SKIN ON INTENSITY OF ACTIVATION OF THE HYPOTHALAMIC STRUCTURE CELLS INDUCED BY ADMINISTRATION OF CYCLOPHOSPHAMIDE

Отдел общей патологии и патофизиологии Научно-исследовательского института экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург; Россия, Институт биоинформационных исследований, Вэйн, Филадельфия, США

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ являлось изучение интенсивности активации клеток гипоталамических структур (VMH и LHA) при введении циклофосфамида (ЦФ) и установлении возможности модулирующего эффекта КВЧ-облучения кожи на этот процесс. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Работа выполнена на 18 крысах-самцах породы «Wistar» массой 250 г. Выявление активации клеток гипоталамуса (по экспрессии гена *c-fos*) после введения циклофосфамида в дозах 20 и 40 мг/кг веса животного и КВЧ-облучения кожи проводили непрямым иммуногистохимическим методом. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показан различный паттерн активации зон VMH и LHA при введении разных доз ЦФ. Выявлены определенные зоны, клетки которых реагируют экспрессией *c-Fos* на введение 20 мг/кг ЦФ, в то время, как введение ЦФ в дозе 40 мг/кг приводит к активации клеток всех исследованных структур. Эффект КВЧ-облучения кожи проявлялся в снижении количества *c-Fos*-позитивных клеток только при введении 20 мг/кг ЦФ, при увеличении дозы нивелирующего действия КВЧ-облучения кожи не наблюдалось. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Выявлена активация клеток LHA и VMH, свидетельствующая в пользу возможного участия конкретных групп нейронов в процессах, развивающихся в мозге при введении ЦФ. Впервые показано модулирующее действие КВЧ-облучение кожи на степень активации клеток мозга, индуцированной введением ЦФ.

Ключевые слова: циклофосфамид, КВЧ-облучение, *c-Fos*, гипоталамус

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the intensity of activation of the hypothalamic structure cells (VMH and LHA) after administration of cyclophosphamide (CPh) and attainment of possibility of a modulating effect of EHF irradiation of the skin on this process. **MATERIAL AND METHODS.** The work was carried out in 18 male Wistar rats weighing 250g. The detection of activation of the hypothalamus cells (by *c-fos* gene expression) following injection of CPh in dosage 20 and 40 mg/kg of body mass and EHF irradiation of the skin was made using an indirect immunohistochemical method. **RESULTS.** Different patterns of activation of VMH and LHA zones were shown after injections of different doses of CPh. Certain zones were established in which the cells reacted by *c-Fos* expression to the CPh dose of 20 mg/kg, while the dose 40 mg/kg resulted in activation of the cells of all the structures under investigation. The effect of EHF irradiation of the skin was observed as a decreased number of *c-Fos* positive cells but after 20 mg/kg of CPh. Greater doses had no grading effect of EHF irradiation of the skin. **CONCLUSION.** Activation of LHA and VMH cells was detected suggesting a possible participation of specific groups of neurons in the processes developing in the brain in response to administration of CPh. The modulating action of EHF irradiation of the skin was first shown on the degree of brain cell activation induced by administration of CPh.

Key words: cyclophosphamide, EHF irradiation, *c-Fos*, hypothalamus.

ВВЕДЕНИЕ

В комплексной терапии нефрологических заболеваний различной этиологии, в том числе аутоиммунных и онкологических, применяются цитостатики, в частности циклофосфамид (ЦФ) [1]. Этот препарат имеет низкую избирательность цитостатического эффекта и отрицательно влияет на функционирование кроветворной и иммунной систем [2]. Побочные эффекты действия цитостатических препаратов столь выражены, что часто обуславливают необходимость приостановки лечения [3].

Существуют единичные данные о воздействии сублетальных доз (100мг/кг) ЦФ на морфо-функциональные характеристики нейросекреторных клеток супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса и уровень нейросекрета в задней доле гипофиза крыс [4]. Современная литература содержит ограниченное количество данных о влиянии ЦФ на активность клеток гипоталамических структур, в том числе и участвующих в регуляции функций иммунной системы. Участие ЦНС в регуляции функций иммунной системы была ус-

тановлена в середине XX века. Е.А. Корневой и Л.М. Хай впервые было показано участие заднего гипоталамического поля в модуляции функций иммунной системы [5]. Позднее было определено, что такие структуры гипоталамуса, как вентромедиальное ядро (VMH) и латеральное гипоталамическое поле (LHA), участвуют в регуляции цитотоксической активности натуральных киллерных (НК) клеток [6,7]. С другой стороны, введение антигена приводит к активации этих же структур [8]. Повреждающее действие цитоксана на клетки гипоталамуса впервые показано Е.Г.Рыбакиной и соавт. в 2006 г. [9]. Не исключена возможность, что причиной появления морфологических изменений клеток VMH и LHA, описанных в этой работе, явилось сочетанное действие циклофосфамида и диуретика маннитола, входящих в состав этого препарата. Известно, что одним из свойств маннитола является нарушение гематоэнцефалического барьера [10,11], возникающее в результате апоптоза эндотелиальных клеток [12]. Таким образом, исследование действия только ЦФ на морфофункциональное состояние клеток гипоталамуса представляет существенный интерес, поскольку позволит выяснить эффекты действия ЦФ на процесс активации гипоталамических структур, в том числе и связанных с регуляцией функций иммунной системы, что особенно важно для понимания механизмов развития побочных эффектов при проведении терапии ЦФ-содержащими препаратами.

В современной физиологии для изучения активации нейрональных клеток при действии стимулов различной природы широко используется определение интенсивности экспрессии гена немедленного ответа – c-fos, как общепризнанного маркера активации нейронов. Количество c-Fos-позитивных клеток и их локализация в структурах мозга зависит от характера и интенсивности применяемого воздействия [13]. Анализ пространственного паттерна активации клеток гипоталамуса (по количеству c-Fos-позитивных клеток) позволяет судить о степени влияния различного рода внешних воздействий на активацию структур гипоталамуса [14].

Одним из способов нивелирования побочных эффектов химиотерапии является электромагнитное облучение кожи в диапазоне крайне высоких частот (КВЧ-облучение) [15]. Кроме того, КВЧ-облучение кожи влияет на функции иммунной системы [16]. Механизм этих эффектов не ясен, но известно, что КВЧ-облучение кожи активирует клетки определенных структур ЦНС [14]. Показано, что в результате КВЧ-облучения кожи происходит восстановление функциональной активности НК клеток селезенки, сниженной в результате элект-

роболевого раздражения, коррелирующее с динамикой изменения степени активации VMH и LHA [7].

Целью данного исследования являлось изучение интенсивности активации нейронов гипоталамических структур (VMH и LHA) при введении циклофосфамида и возможности модулирующего эффекта КВЧ-облучения кожи на этот процесс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 18 крысах-самцах «Wistar» массой 250 г. Животных содержали в условиях вивария при комнатной температуре с 12-часовым циклом свет/темнота, свободным доступом к воде и пище, на стандартной диете в соответствии с нормами содержания лабораторных животных. До введения в эксперимент всех животных, за исключением интактных, в течение 5 дней адаптировали к экспериментальной обстановке: крыс помещали в контейнеры, которые ограничивали движения животных. Через 5 дней крысы спокойно находились в этих контейнерах.

Животные, используемые в каждом эксперименте:

1. Контрольное животное 1 – адаптированное животное, подвергнутое однократной в/б инъекции физиологического раствора.
2. Животное, подвергнутое однократной в/б инъекции ЦФ в дозе 20 мг/кг веса животного.
3. Животное, подвергнутое однократной в/б инъекции ЦФ в дозе 40 мг/кг веса животного.
4. Контрольное животное 2 – животное, подвергнутое электромагнитному облучению кожи крайне высоких частот до и после в/б введения физиологического раствора.
5. Животное, получившее сочетанное воздействие – КВЧ-облучение кожи до и после в/б введения ЦФ в дозе 20 мг/кг веса животного.
6. Животное, получившее сочетанное воздействие – КВЧ-облучение кожи до и после введения ЦФ в дозе 40 мг/кг веса животного.

Введение препарата циклофосфамида

Циклофосфамид (Sigma) растворяли в физиологическом растворе и вводили внутривенно (в/в) в дозе 20 или 40 мг/кг веса животного в объеме 1 мл.

Модель КВЧ-облучения кожи

Источником КВЧ-облучения служил генератор электромагнитного поля Г4-141 (Puschino, Russia), работающий в диапазоне частот 37-53 GHz, с длиной волны 7,1 мм и мощностью 20 мВт. Крысы были облучены в 3-х областях: обе голени в 3 мм ниже и 3 мм латеральнее от центра коленного сустава и задняя поверхность шеи на уровне 7-го шейного и 1-го грудного позвонков по срединной линии [7].

Извлечение и фиксация мозга

После эксперимента животных помещали в обычные клетки и через 120 мин наркотизировали фенобарбиталом (в/б 60мкг/кг веса животного). Интракардиальную перфузию проводили теплым физиологическим раствором, содержащим гепарин (10ед/мл.), и затем охлажденным фиксирующим раствором (100мл 4% параформальдегида на 0,1М фосфатно-солевом буфере (PBS) и 0,2% пикриновой кислоты, pH 7,4). Через 1 час после перфузии мозг извлекали и погружали в свежий фиксирующий раствор, не содержащий пикриновую кислоту, на 12 часов при температуре +4° С, с последующим заключением в парафин.

Иммуногистохимическое окрашивание

Серийные парафиновые фронтальные срезы толщиной 5 мкм монтировали на стекла. Обеспарафинивание срезов проводили в орто-ксилоле при температуре +56°С в течение 30 мин с последующей регидратацией в снижающемся градиенте этанола до 0,1 М фосфатно-солевого буфера (pH 7,4).

С-Fos-позитивные клетки были выявлены прямым иммуногистохимическим методом с использованием первичных антител к с-Fos белку 1:500 (Sigma) и Ig против первичных кроличьих антител, меченных пероксидазой, в качестве вторых антител 1:300 (Sigma), с последующей детекцией 3'3'-диаминобензидином.

Учитывая морфо-функциональную неоднородность исследуемых структур, мозг всех животных

после применения различных видов воздействий анализировали на 28-м уровне с разделением на зоны внутри каждой структуры, согласно атласу Swanson's [17]. С помощью программы Видео-Тест Мастер 4 были определены следующие показатели:

- 1) количество с-Fos позитивных клеток в структурах гипоталамуса на фронтальных срезах;
- 2) оптическая плотность (ОП) межклеточного вещества и с-Fos позитивных клеток;
- 3) площадь среза, на котором проводился подсчет клеток.

Количество активированных клеток после различного рода воздействий на животных определяли в следующих зонах LHA: juxtadorsomedial region (LHAjd), supraformical region (LHAs), dorsal region (LHA_d), lateral region (LHA_l) и basal region (LHA_{bas}), – и VMH: dorsomedial region (VMH_{dm}), central region (VMH_c) и ventrolateral region (VMH_{vl}), – с пересчетом для каждой зоны на площадь 10000 мкм².

Для проведения сравнительного анализа степени активации различных структур вычисляли относительный коэффициент активации по следующей формуле:

$$\text{ОКА} = \frac{\text{количество с-Fos-позитивных клеток после введения ЦФ}}{\text{количество с-Fos-позитивных клеток после введения физ. р-ра}}$$

Все морфометрические измерения проводили слепым методом.

Статистическую обработку данных экспериментов проводили с применением t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В предыдущих исследованиях [9] выявлено, что после введения цитоксана – фармакологического препарата, состоящего из циклофосамида и манита, происходит активация клеток, интенсивность которой варьирует в различных зонах VMH и LHA. Эти структуры содержат клетки, различающиеся морфологически и функционально, что и обуславливает их разделение на несколько зон [17] (рис. 1).

В настоящем исследовании проведен морфометрический анализ клеток каждой зоны VMH: VMH_{dm}, VMH_c и VMH_{vl} (рис. 1А), согласно атласу Swanson's. В исследуемых зонах VMH ядра количество активированных клеток варьировало в зависимости от примененных воздействий (рис. 2). После в/б введения циклофосамида

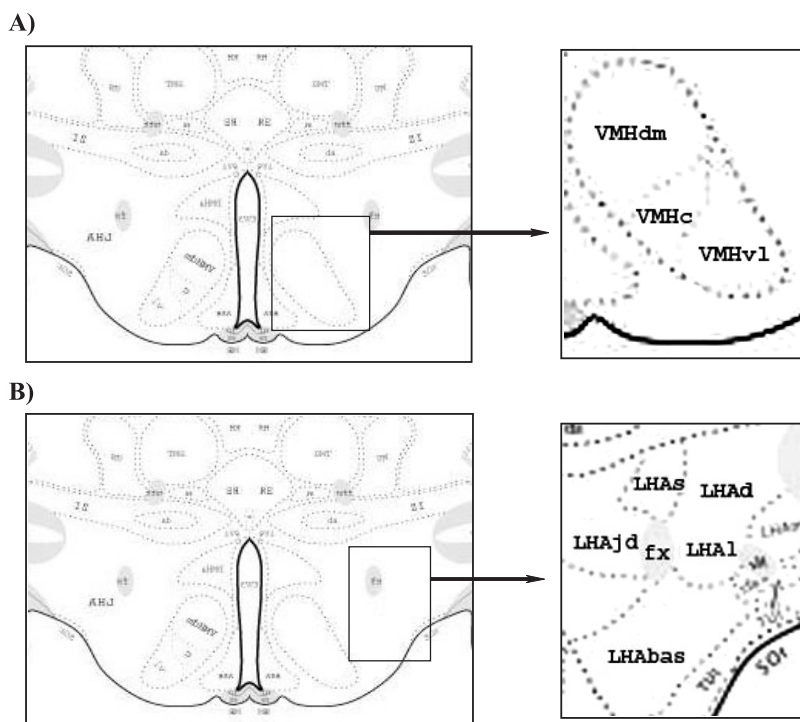


Рис. 1. Схема гипоталамических структур мозга крысы, уровень 28 (по атласу Swanson's): А – зоны вентромедиального ядра (VMH); В – зоны латерального гипоталамического поля (LHA).

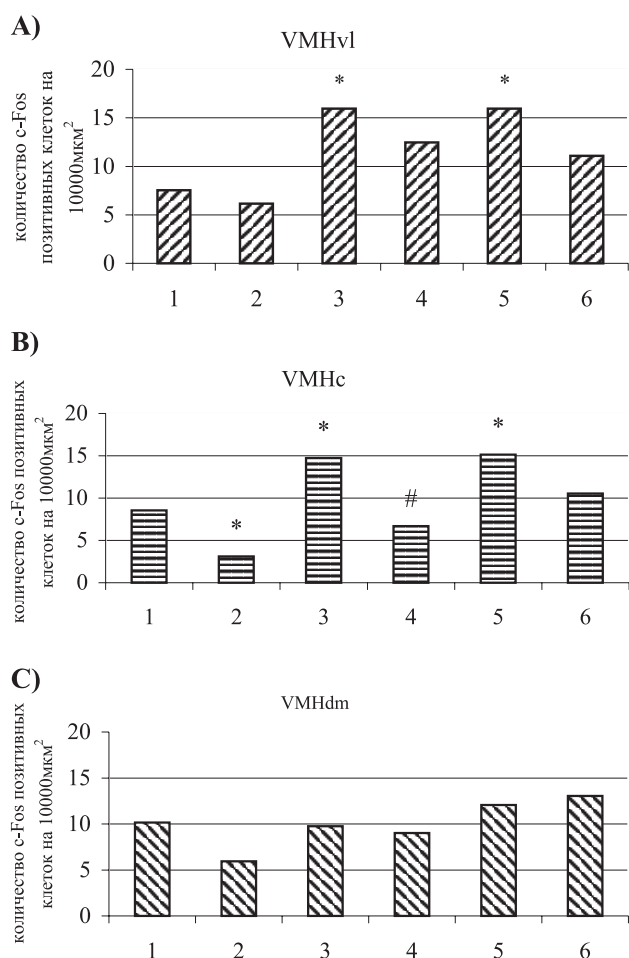


Рис. 2. Количество с-Fos-позитивных клеток в зонах VMH ядра после в/б введения ЦФ в дозах 20 и 40 мг/кг веса животного и КВЧ-облучения кожи. Ось Y – количество с-Fos позитивных клеток на 10 000 мкм²; Ось X – виды воздействия введение: 1 – физиологического раствора, 2 – физиологического раствора на фоне КВЧ-облучения кожи, 3 – циклофосамида в дозе 20 мг/кг, 4 – циклофосамида в дозе 20 мг/кг на фоне КВЧ-облучения кожи, 5 – циклофосамида в дозе 40 мг/кг, 6 – циклофосамида в дозе 40 мг/кг на фоне КВЧ-облучения кожи. * – $P < 0,05$ по сравнению с количеством с-Fos-позитивных клеток у животных после введения физиологического раствора, # – $P < 0,05$ по сравнению с количеством с-Fos-позитивных клеток у животных после введения физиологического раствора и КВЧ облучения кожи.

(рис.1В). После применяемых воздействий количество активированных клеток было различно в исследуемых зонах латерального гипоталамического поля (табл. 1).

Введения ЦФ в дозе 20 мг/кг массы животного приводило к увеличению количества с-Fos позитивных клеток только в зонах LHAs и LHAbas. Повышение дозы вводимого ЦФ (40 мг/кг массы животного) приводит к более интенсивной активации всех исследованных зон (табл. 1). Наиболее выраженный ответ (по величине относительного коэффициента активации) наблюдался в LHAbas, LHAd и LHAs (табл 2). Эффект КВЧ-облучения кожи выражался в снижении количества с-Fos позитивных клеток, активированных введением ЦФ, и проявлялся только в зоне LHAbas при введении ЦФ в дозе 20 мг/кг массы животного (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Иммуногистохимическое выявление с-Fos белка является общепринятым методом определения активации клеток нервной системы. Использование данного метода позволило выявить различия в паттернах активации изученных структур гипоталамуса при введении ЦФ в дозах 20 и 40 мг/кг веса животного, КВЧ-облучении кожи и сочетанном применении этих воздействий. Показано, что через 2 часа после введения ЦФ в обеих использованных дозах, в клетках исследованных зон гипоталамических структур происходит активация экспрессии с-fos гена в различной степени, что может быть инициировано комплексом реакций, вызванных действием цитостатика или непосредственным его влиянием на ЦНС. Как известно, характер активации структур гипоталамуса зависит не только от природы, но и от интенсивности воздействия [13,14].

Таблица 1

Количество с-Fos-позитивных клеток в различных зонах латерального гипоталамического поля крыс Wistar после в/б введения циклофосамида и КВЧ-облучения кожи ($\bar{X} \pm m$)

Виды воздействий	Количество с-Fos позитивных клеток в LHA на площади среза 10000мкм² в зонах латерального гипоталамического поля				
	LHAI	LHAbas	LHAd	LHAjd	LHAs
Инъекция физиологического раствора	9,57±2,89	6,29±2,12	9,00±2,09	8,65±2,52	7,47±1,68
Инъекция физиологического раствора на фоне КВЧ-облучения кожи	4,89±1,31	5,49±1,31	7,52±3,30	10,42±1,9	7,33±1,68
Инъекция ЦФ в дозе 20мг/кг массы	7,12±6,97	10,08±0,83	10,47±0,9	8,34±1,45	13,24±1,04#
Инъекция ЦФ в дозе 20мг/кг массы на фоне КВЧ-облучения кожи	6,97±1,03	5,53±0,86*	9,9±0,72	7,8±2,53	12,64±1,3
Инъекция ЦФ в дозе 40мг/кг массы	13,52±0,29*	14,69±1,21#*	20,7±4,36#	15,25±3,41	16,52±2,73#
Инъекция ЦФ в дозе 40мг/кг массы на фоне КВЧ-облучения кожи	11,69±3,41	10,35±6,47	13,66±3,66	11,61±2,94	17,29±4,32

* – $P < 0,05$ по сравнению с количеством с-Fos-позитивных после введения ЦФ в дозе 20 мг/кг массы животного, # – $P < 0,05$ по сравнению с количеством с-Fos-позитивных после введения физиологического раствора. В каждой группе $n = 3$.

Таблица 2

**Относительные коэффициенты активации клеток в зонах LHA
после введения ЦФ ($\bar{X} \pm m$)**

Виды воздействий	Относительный коэффициент активации клеток в зонах LHA				
	LHAI	LHAbas	LHAd	LHAjd	LHAs
Инъекция ЦФ в дозе 20мг/кг массы	0,74±0,075	1,6±0,131*	1,16±0,099	1,0±0,140	1,77±0,139*
Инъекция ЦФ в дозе 40мг/кг массы	1,41±0,031	2,34±0,192*	2,3±0,485*	1,76±0,395	2,21±0,364*

* – $P < 0,05$ по отношению к количеству c-Fos-позитивных клеток после введения физиологического раствора.

При исследовании различных зон VMH после введения ЦФ также был выявлен дискретный характер активации клеток. Активация клеток была более выражена в VMHc. Данная зона характеризовалась не только интенсивной реакцией на действие ЦФ, но и снижением степени их выраженности при КВЧ-облучении кожи, сочетанном с в/б введением ЦФ в дозе 20 мг/кг веса животного. Клетки VMHv также активируются при в/б введении ЦФ. Однако КВЧ-облучение кожи не отменяет этого эффекта. Клетки VMHdm зоны не отвечали активацией на все примененные воздействия (по экспрессии в них c-Fos белка).

При сравнительном анализе степени активации клеток различных зон латерального гипоталамического поля показано, что в LHAs и LHAbas происходит увеличение количества c-Fos-позитивных клеток при введении ЦФ в дозе 20 мг/кг. Отмена эффекта действия ЦФ при воздействии КВЧ-облучения наблюдалась только в зоне LHAbas, что может свидетельствовать о функциональном различии исследованных зон LHA.

Увеличение дозы вводимого ЦФ (40 мг/кг) приводит к активации всех исследованных зон LHA, но модулирующее действие КВЧ-облучения кожи в этих условиях не проявляется.

Полученные данные позволяют сделать предположение о механизмах положительного влияния КВЧ-облучения на иммунную систему, описанного в современной литературе [15, 18]. По-видимому, центральные регуляторные системы вовлечены в механизмы регуляции эффектов действия КВЧ, о чем свидетельствует и наблюдаемая нами отмена активирующих эффектов циклофосамида на клетки VMH и LHA под влиянием КВЧ-облучения. Важно отметить и недавно установленный факт существования полисинаптической связи LHA и VMH с селезенкой и красным костным мозгом [19,20], что делает возможным участие LHA и VMH в регуляции функций указанных органов иммунной системы. Соответственно, модификация степени активации клеток этих структур гипоталамуса может сказываться на функциональной активности иммунной системы.

Кроме того, известно, что КВЧ-облучение вли-

яет на функциональное взаимодействие нервной, эндокринной и иммунной систем [21], и характер его эффекта зависит от физиологического состояния клеток [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, впервые продемонстрировано изменение паттерна активации определенных зон LHA и VMH при введении ЦФ и КВЧ-облучении кожи. Полученные данные трудно интерпретировать, но очевидно, что наблюдаемые реакции связаны с функциональным различием зон LHA и VMH. Выявленная активация исследованных структур гипоталамуса свидетельствует в пользу возможного участия конкретных групп нейронов в процессах, развивающихся в мозге после применяемых воздействий, а также проливает свет на один из возможных механизмов позитивного действия КВЧ-облучения кожи на проявление побочных эффектов действия ЦФ.

Работа выполнена при поддержке Института Биоинформационных Исследований Ричарда Дж. Фокса, Вэйн, Филадельфия, США

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Donadio JV Jr, Glasscock RJ. Immunosuppressive drug therapy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1993; 21(3): 239-250
2. Strauss G, Osen W, Debatin KM. Induction of apoptosis and modulation of activation and effector function in T cells by immunosuppressive drugs. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 225-266
3. Knight A, Askling J, Granath F et al. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1307-1311
4. Salzmann G. The effect of CY on the diencephalohypophyseal system of the rat. *Strahlentherapie* 1973; 145(3): 334-345
5. Корнева ЕА, Хай ЛМ. О влиянии раздражения различных структур промежуточного мозга на протекание иммунологических реакций. *Физиол журн СССР* 1967; 53 (1): 42-47
6. Wenner M, Kawamura N, Ishikawa T. Reward linked to increased natural killer cell activity in rats. *NeuroImmuno Modulation* 2000; (7): 1-5
7. Shanin SN, Rybakina EG, Novikova NN et al. Natural killer cell cytotoxic activity and c-Fos protein synthesis in rat hypothalamic cells after painful electric stimulation of the hind limbs and EHF irradiation of the skin. *Med Sci Monit* 2005; 11(9): BR309-315

8. Корнева ЕА, Казакова ТБ, Носов МА. Экспрессия с-fos мРНК и с-Fos-подобных белков в клетках гипоталамических структур при введении антигена. *Аллергология и Иммунология* 2001; (1): 37-44
9. Рыбакина ЕГ, Новикова НН, Абрамова ТВ и др. Экспрессия с-Fos-гена в клетках гипоталамических структур и цитотоксическая активность естественных клеток-киллеров селезенки крыс после введения цитоксана. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2006; 141(4): 375-378
10. Cosolo WC, Martinello P, Louis WG, Christophidis N. Blood-brain barrier disruption using mannitol: time course and electron microscopy studies. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 1989; 256: 443
11. Chi OZ, Lee DI, Liu X, Weiss HR. The effects of morphine on blood-brain barrier disruption caused by intracarotid injection of hyperosmolar mannitol in rats. *Anesth Anal* 2000; 90(3): 603-608
12. Malek AM, Goss GG, Jiang L et al. Mannitol at clinical concentrations activates multiple signaling pathways and induces apoptosis in endothelial cells. *Stroke* 1998; 29: 2631-2640
13. Kova'cs K. C-Fos as a transcription factor: a stressful (re) view from a functional map. *Neurochem Int* 1998; 33: 287-297
14. Новикова НС, Казакова ТБ, Роджерс В, Корнева ЕА. Сравнительный анализ локализации и интенсивности экспресс с-fos гена в клетках определенных структур гипоталамуса при механическом и электрическом болевом раздражении. *Патогенез* 2004; 2 (2): 73-79
15. Makar VR, Logani MK, Bhanushall A et al. Effect of millimeter waves on natural killer cell activation. *Bioelectromagnetics* 2005; 26: 10-19
16. Logani MK, Ziskin MC Millimeter waves enhance delayed-type hypersensitivity in mouse skin. *Electro and magnetobiology* 1999; 18: 165-176
17. Swanson LW. *Brain maps III. Structure of the rat brain*, 3rd ed. Elsevier acad. press, San-Diego, Cal. USA, 2004; 72-73
18. Gapeyev AB, Yakushina VS, Chemeris NK, Fesenko EE. Modification of production of reactive oxygen species in mouse peritoneal neutrophils on exposure to low-intensity modulated millimetre wave radiation. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* 1998; 46: 267-272
19. Denes A, Boldogkoi Z, Uhereczky G et al. Central autonomic control of the bone marrow: multisynaptic tract tracing by recombinant pseudorabies virus. *Neuroscience* 2005; 134: 947-963
20. Cano G, Sved AF, Rinamen L et al. Characterization of the central nervous system innervation of the rat spleen using viral transneuronal tracing. *J Comp Neurol* 2001; 439: 1-18
21. Лушников КВ, Гапеев АВ, Чемерис НК. Влияние электромагнитного излучения крайне высоких частот на иммунную систему и системную регуляцию гомеостаза. *Радиационная биология, радиозкология* 2002; 42(5): 533-545
22. Гапеев АВ, Чемерис НК. Действие непрерывного и модулированного ЭМИ КВЧ на клетки животных. Часть III. Биологические эффекты непрерывного ЭМИ КВЧ. *Вестник новых медицинских технологий* 2000; VII: 20-25

Поступила в редакцию 22.05.2006 г.

© С.Н.Калинина, Л.Сайдуллоев, О.Л.Тиктинский, В.П.Александров, 2006
УДК 616.65-002-036.12-07-08

С.Н. Калинина, Л. Сайдуллоев, О.Л. Тиктинский, В.П. Александров

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КОПУЛЯТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С РАННЕЕ ПЕРЕНЕСЕННЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ

S.N. Kalinina, L. Sajdullov, O.L. Tiktinsky, V.P. Aleksandrov

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF COPULATIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED CHRONIC PROSTATITIS

Кафедра урологии и андрологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: улучшить диагностику и лечение копулятивных нарушений у больных с ранее перенесенным хроническим простатитом при применении фотовакуумно-лазерного метода и в сочетании его с препаратом импаза. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Объектом исследования были 135 из 432 больных с ранее леченным хроническим простатитом, у которых была диагностирована копулятивная дисфункция. Возраст больных составлял от 21 до 50 лет (средний – 33,3±1,2 года). Эти 135 пациентов были разделены на 2 группы. В 1 группу входили 74 больных, которым применялся только фотовакуумно-лазерный метод на аппарате АМВЛ-01. Длительность сеанса была 20 минут через день, на курс 15 процедур. Вторую группу составляли 61 пациент, которым выполнялось сочетание фотовакуумно-лазерного метода с одновременным приемом импазы по 1 таблетке (0,3г) 2 раза в день, ежедневно с продолжением его приема до 12 недель. В контрольную группу входили 20 пациентов, получавших традиционные физические методы: ультразвук, диадинамические токи, электрофорез и др. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** До лечения у всех пациентов установлено снижение качества адекватных эрекций, увеличение времени сексуальной стимуляции, «тусклый оргазм», снижение либидо, симптом «ожидания неудачи», преждевременное семяизвержение и периодические боли в промежности. Длительность заболевания составляла от 6 месяцев до 3 лет. Во всех группах до лечения был снижен суммарный балл всех составляющих копулятивного цикла, Международный индекс эректильной функции, шкала симптомов хронического простатита. При цветном доплеровском картировании выявлялись ранние признаки артериальной и венозной недостаточности в сосудах полового члена, предстательной железы. У отдельных больных обнаружен умеренный андрогенодефицит. У всех пациентов определялось нарушение подвижности сперматозоидов. После лечения при оценке влияния 3 методов на различные группы симптомов, было установлено, что более ранний положительный эффект получен при применении сочетанного метода в виде повышения качества эрекции, составляющих копулятивного цикла, раннего увеличения линейных скоростей кровотока в сосудах полового члена, предстательной железы, органах мошонки, повышения концентрации половых и уменьшения уровней гонадотропных гормонов, нормализации секрета предстательной железы, улучшения ее экзоструктуры, увеличения концентрации и подвижности сперматозоидов. При монотерапии позитивный ответ также достигался, но несколько медленнее. После применения традиционных физических методов существенных улучшений копулятивной функции не отмечалось. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Одновременное сочетание фотовакуумно-лазерного метода с препаратом импаза несколько раньше восстанавливает копулятивную функцию у больных с ранее перенесенным хроническим простатитом, предотвращает ранние признаки артериальных и венозных нарушений в сосудах полового члена, предстательной железы, органах мошонки, повышает гормональный статус, сперматологические показатели, воздействуя на эндотелиальную оксид-азот-синтазу, не вызывая при этом побочных эффектов.

Ключевые слова: копулятивная дисфункция, эректильная дисфункция, хронический простатит, цветное доплеровское картирование, импаза.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to improve the diagnosing and treatment of copulative disorders in patients with previously treated chronic prostatitis using a photo-vacuum-laser method in combination with medicine Impaza. **PATIENTS AND METHODS.** The investigations were carried out in 135 out of 432 patients with previously treated chronic prostatitis who had the diagnosis of cumulative dysfunction. The age of the patients was from 21 through 50 years (mean age 33.3±1.2 years). These 135 patients were divided into 2 groups. The first group included 74 patients treated only by the photo-vacuum-laser method with apparatus AMVL-01. The session duration was 20 minutes every other day. The course consisted of 15 procedures. The second group included 61 patients treated by a combination of the photo-vacuum-laser method with a simultaneous taking Impaza (one 0.3g tablet twice a day) every day during 12 weeks. The control group included 20 patients treated by traditional methods: ultrasound, diadynamic currents, electrophoresis etc. **RESULTS.** All the patients had poorer quality of adequate erections, longer time of sexual stimulation, «dull orgasm», less libido, the symptom of «expected failure», untimely ejaculation and periodical pains in the perineum. Duration of the disease was from 6 months to 3 years. In all groups before treatment the overall number of all components of the copulative cycle, the International index of the erectile function and the scale of symptoms of chronic prostatitis were low. The colored doppler mapping has revealed early symptoms of arterial and venous insufficiency in the vessels of the penis and prostate. In some patients mild androgen deficiency was detected. All the patients had impaired mobility of spermatozoa. An assessment of effects of the 3 methods of treatment in different groups of symptoms has shown that the earlier positive effect was obtained using the combined method as a better quality of erection, components of the copulative cycle, early increase of the linear speed of blood flow in the vessels of the penis, prostate, scrotum organs, higher concentration of the sex hormone and decreased levels

of gonadotropic hormones, normalization of secretion of the prostate, its better echostructure, greater concentration and mobility of spermatozoa and somewhat slower after monotherapy. The application of traditional physical methods did not give substantial improvements of the copulative function. **CONCLUSION.** A simultaneous combination of the photo-vacuum-laser method with medicine Impaza results in the reestablishment of the copulative function somewhat earlier in patients with previously diagnosed chronic prostatitis, prevents early symptoms of arterial and venous disorders in the vessels of the penis, prostate, scrotum organs, elevates the hormonal status, spermatologic indices acting and has no side effects.

Key words: copulative dysfunction, erectile dysfunction, chronic prostatitis, colored doppler mapping, Impaza.

ВВЕДЕНИЕ

Копулятивная дисфункция при хроническом простатите является одной из важнейших медико-социальных проблем, приводящих к распаду семьи, психическим срывам, инвалидизации [1-4]. В настоящее время актуальным остается вопрос о влиянии хронического простатита на половую функцию, в том числе и копулятивную [5-14]. Важным фактором риска возникновения эректильных дисфункций большинство авторов считают воспалительные заболевания мочеполовых органов и прежде всего хронический простатит [13,15-18]. В последние годы отмечается значительный рост частоты эректильной дисфункции у мужчин молодого и среднего трудоспособного возраста, одной из причин которой является постоянное увеличение заболеваемости хроническим простатитом [11,19]. У пациентов с хроническим простатитом копулятивные нарушения являются порой единственной причиной обращения к врачу [6,7,19].

Учитывая сложность и многообразие этиологических и патогенетических факторов хронического простатита и его осложнений, в комплексном лечении, наряду с этиотропной и патогенетической терапией, применяют не только медикаментозные средства, но и физические методы для достижения купирующего эффекта, восстановления функционального состояния органа, нормализации половой функции, устранения психоневрологических расстройств, нормализации функционального состояния высших отделов центральной нервной системы и глубинных структур головного мозга, в том числе и метод локального отрицательного давления [6,18].

Отмеченные в литературе данные о диагностических методах копулятивной дисфункции у больных с ранее перенесенным хроническим простатитом, в том числе и ультразвуковые доплеровские, изучены недостаточно. Требуется дальнейшее изучение и разработка лечения копулятивной дисфункции после перенесенного хронического простатита с применением современных физических методов и новых гомеопатических препаратов, улучшающих кровообращение в половом члене и ткани предстательной железы.

Целью настоящего исследования было улучшение диагностики и лечения копулятивных наруше-

ний у больных с ранее перенесенным хроническим простатитом при применении фотовакуумно-лазерного метода и в сочетании его с импазой.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 135 больных с ранее леченным хроническим простатитом, у которых была диагностирована копулятивная дисфункция. Возраст пациентов составлял от 21 до 50 лет (средний возраст $33,2 \pm 1,2$ года).

В 1-ю группу вошли 74 человека, которым применяли только вакуумно-лазерный метод на аппарате АМВЛ-01 «Яровит» в индивидуальном ручном режиме с разряжением воздуха в колбе от 0,15 до 0,40 кгс/см² и с частотой 5 Гц, длительностью сеанса до 20 минут через день, на курс 15 процедур. Вторую группу составил 61 больной, которым назначали сочетанное лечение: фотовакуумно-лазерный метод (ФВЛМ) и одновременный прием гомеопатического препарата импаза (воздействующим на эндотелиальную оксид азот-синтазу в сосудах полового члена) по 1 таблетке (0,3г) 2 раза в день (утром и вечером) ежедневно с продолжением его приема до 12 недель.

Контрольную группу составляли 20 пациентов, которым применяли традиционные физические методы: электрофорез, ультразвук, диадинамические токи и др. Обследование больных проводили в процессе и после лечения. Оценку влияния проведенных методов лечения осуществляли на основании динамики Международного индекса эректильной функции (МИЭФ), шкалы мужской копулятивной функции (МКФ) в виде опросника по методике О.Б. Лорана и А.С. Сегала [20], тест-шкалы симптомов хронического простатита (NIH-CPSI), Международной шкалы I-PSS. Ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов полового члена, предстательной железы и органов мошонки выполняли на аппарате «Aloka-2000» с использованием мультисигментного датчика с частотой 7,5 МГц. Перед лечением для исключения уретрита, простатита проводили микробиологические исследования соскоба из ладьевидной ямки уретры, секрета предстательной железы, эякулята на инфекции, передающиеся половым путем, методом ПЦР и условно-патогенную бактериаль-

ную флору с использованием мясопептонного агара с 5% кровью человека.

Гормональный статус оценивали с помощью исследования половых (тестостерона, секс-гормона (SHBG), эстрадиола) и гонадотропных (фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, пролактина) гормонов в плазме крови. Исследование секрета предстательной железы и эякулята осуществляли при помощи телевидеомикроскопа ТМ-1. Статистический анализ результатов проводился при помощи критерия Стьюдента.

У всех 135 пациентов до лечения копулятивной дисфункции бактериологические посевы на инфекции, передающиеся половым путем, и патогенную бактериальную флору были отрицательными и у них был исключен уретрит.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты до лечения предъявляли жалобы на снижение качества адекватных эрекции, увеличение времени сексуальной стимуляции, ослабление ощущений («тусклый оргазм»), снижение либидо, симптом «ожидания неудачи», преждевременное семяизвержение и периодические боли в промежности. Длительность заболевания до назначения лечения была от 6 месяцев до 3 лет (в среднем составляла $2,5 \pm 0,4$ года). До лечения у 85% пациентов 1-й, 2-й и контрольной групп после применения фотовакуумного теста для оценки эрекции полового члена выявлялась его недостаточная плотность (ригидность).

По результатам клинического обследования у всех пациентов 1-й, 2-й и контрольной групп до лечения выявлено снижение суммарного балла всех составляющих копулятивного цикла, но выраженной за счет эрекции и психической, особенно в возрасте от 31 до 50 лет: $31,4 \pm 1,2$; $31,5 \pm 1,8$ баллов соответственно (при норме 36 баллов), а от 20 до 30 лет эти показатели были выше: $37,8 \pm 1,1$; $40,1 \pm 1,6$ баллов. Так, повышение суммарного балла МКФ у пациентов от 20 до 30 лет раньше наступало во 2-й группе больных уже в процессе сочетанного лечения, а после 12 недель отмечалось его повышение на 11,3 балла: с $39,0 \pm 1,2$ до $50,3 \pm 0,8$ баллов (в процессе – $43,9 \pm 1,0$ балла), несколько позже и медленней в 1-й группе – 10,9 балла с $36,6 \pm 1,7$ до $47,5 \pm 1,7$ (в процессе $42,8 \pm 1,3$ балла) и в контроле только на 1,3 балла с $40,1 \pm 1,6$ до $41,4 \pm 1,9$ балла ($p < 0,05$).

Отмечено раннее повышение МИЭФ на 3 балла уже через 4 недели сочетанного лечения у больных 2-й группы и несколько медленней на 2 балла в 1-й группе: с $18,55 \pm 0,58$ до $21,11 \pm 0,42$ балла; с $17,86 \pm 0,58$ до $19,15 \pm 0,52$ баллов соответственно ($p < 0,05$). После 12 недель лечения МИЭФ увели-

чивался на 5 баллов после сочетанного метода во 2-й группе больных, в 1-й группе – на 3 балла, в контрольной – на 1 балл: с $18,55 \pm 0,58$ до $23,42 \pm 0,47$; с $17,86 \pm 0,58$ до $21,55 \pm 0,44$; с $19,17 \pm 1,02$ до $20,66 \pm 1,05$ баллов соответственно ($p < 0,05$).

При оценке влияния методов на различные группы симптомов было установлено, что более ранний положительный эффект в виде повышения качества адекватных эрекции наступал после применения сочетанного лечения уже через 4 недели у 21 (34,4%) больного 2-й группы и медленней у 20 (27,0%) пациентов – 1-й группы, получавших фотовакуумно-лазерный метод, а после применения традиционных физических методов существенных улучшений качества эрекции за этот же период не наблюдалось (до лечения они были снижены у 100% больных).

Через 12 недель лечения в 6,5 раз быстрее восстановилось качество адекватных эрекции у 52 (85,2%) из 61 пациента 2-й группы, несколько медленней – в 5 раз – у 59 (79,8%) из 74 больных 1-й группы и только у 2 (10,0%) из 20 пациентов в контрольной группе отмечено восстановление качества адекватных эрекции. Симптом «ожидания неудачи» полностью исчезал в 3,5 раза раньше уже через 4 недели во 2-й группе больных и медленнее в 2,5 раза в 1-й группе (исчезал через 8 недель лечения), а в контрольной группе этот симптом сохранялся. Преждевременное семяизвержение прекращалось в 5,5 раз раньше у больных 2-й группы через 12 недель после применения сочетанного лечения и медленнее в 2 раза у пациентов 1-й группы, и только у 1 пациента контрольной группы исчез этот симптом. Либидо повышалось раньше во 2-й группе уже через 4 недели сочетанного воздействия, а после 12 недель повышалось в 6 раз быстрее, а в 1-й группе только в 2 раза, в контрольной – повышалось только у 1 пациента. Тусклый оргазм исчезал после 4 недель сочетанного лечения (2-я группа) и через 8 недель – после монотерапии (1-я группа). Болевой симптом прекращался раньше, уже через 4 недели сочетанного лечения у больных 2-й группы и несколько позднее – через 8 недель в 1-й группе больных.

Так, суммарный показатель анкеты NIH-CPSI после лечения снижался одинаково, более чем в 3 раза в 1-й и 2-й группах: с $14,3 \pm 2,1$ до $4,3 \pm 1,8$ баллов и с $13,8 \pm 2,0$ до $4,0 \pm 1,8$ баллов ($p < 0,05$). Поллакирия прекращалась у пациентов обеих групп уже на 4-й неделе моно- и сочетанной терапии.

Изменения кровообращения в сосудах полового члена на фоне лечения этими методами было изучено на основании данных ультразвукового исследования этого органа с цветным доплеровским

картированием. До лечения выявлялись ранние признаки артериальной недостаточности в виде снижения максимальной систолической скорости кровотока ($V_{\max}$) и индексов периферического сопротивления в кавернозных артериях и повышение $V_{\max}$, индекса резистентности (RI) в дорсальной артерии полового члена в фазах покоя и тумесценции. У 50% больных обеих групп выявлялись венозные нарушения в виде положительной пробы Вальсальвы, когда глубокая дорсальная вена не спадалась, и кровоток по ней определялся в течение всего исследования. У части из них при динамической кавернозографии определялся ускоренный венозный дренаж из кавернозных тел полового члена с контрастированием глубокой дорсальной вены и вен простатовезикального сплетения, что свидетельствовало о связи с мочеполовым венозным сплетением. После лечения по ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) полового члена более раннее увеличение линейных скоростей кровотока в кавернозных и дорсальной артериях в фазах покоя, тумесценции и эрекции установлено во 2-й группе больных после сочетанного лечения и несколько медленнее в 1-й группе, в контрольной – существенных изменений не выявлено. Так, $V_{\max}$ во 2-й группе в фазе покоя возросла на 4,3 см/с с $10,5 \pm 1,1$ до $14,8 \pm 0,9$ см/с, в 1-й группе на 3,4 см/с с $9,8 \pm 0,8$ до $13,2 \pm 0,7$ см/с ($p < 0,05$). $V_{\max}$ в дорсальной артерии увеличивалась раньше на 4,5 см/с во 2-й группе с $24,8 \pm 1,1$ до $29,3 \pm 2,2$ см/с и несколько позже на 1,5 см/с у больных 1-й группы с $23,3 \pm 0,8$ до $24,8 \pm 0,7$ см/с ($p < 0,05$). В контрольной группе $V_{\max}$ до лечения составляла $11,2 \pm 1,6$, после – $11,6 \pm 1,7$ см/с. Повышение индексов периферического сопротивления RI и PI раньше наступало в кавернозных артериях и медленнее в дорсальной артерии у больных обеих групп. Снижение времени тумесценции несколько раньше выявлялось у больных 2-й группы. В фазе эрекции индекс резистентности (RI) достигал нормальных значений, а в 1-й группе повышался до высшей границы нормы. В результате лечения у пациентов 2-й группы при УЗДГ полового члена в 2 раза реже регистрировалась отрицательная проба Вальсальвы и в 1,5 раза меньше в 1-й группе. В контрольной группе у больных сохранились признаки веногенных нарушений. У всех 22 пациентов 1-й и 2-й групп после лечения повысился бульбокавернозный рефлекс.

Цветным доплеровским картированием сосудов предстательной железы до лечения выявлялось снижение скорости кровотока в артериях и венах предстательной железы. Так, после лечения раннее повышение максимальной систолической скорости кровотока ($V_{\max}$) в артериях предста-

тельной железы более чем в 2,5 раза отмечено у пациентов 2-й группы с $5,5 \pm 1,0$ до $14,9 \pm 1,5$ см/с и несколько медленнее, в 2 раза, в 1-й группе больных с $5,8 \pm 0,8$ до $13,7 \pm 1,0$ см/с, в контрольной группе существенно не изменялось с $6,2 \pm 1,4$ до $6,8 \pm 1,3$ см/с ($p < 0,05$).

Повышение диастолической скорости кровотока ($V_{\min}$), индексов периферического сопротивления, васкуляризации предстательной железы чаще выявлялось при применении сочетанного лечения (ФВЛМ и импаза) у больных 2-й группы. Уменьшение диаметра вен парапростатического венозного сплетения несколько раньше выявлялось у пациентов 2-й группы с $4,1 \pm 0,4$ до $3,0 \pm 0,3$ мм и медленней в 1-й группе, получавших монолечение фотовакуумно-лазерным воздействием с $4,2 \pm 0,4$ до $3,7 \pm 0,3$ мм, у больных, леченных традиционными физическими методами (контрольная группа), диаметр вен существенно не уменьшился.

У больных с копулятивной дисфункцией после перенесенного хронического простатита содержание половых (тестостерона, секс-гормона (SHBG) и гонадотропных (фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), пролактина) гормонов в плазме крови до лечения у большинства пациентов обеих групп было нормальным. Умеренный андрогенодефицит установлен у 21 больного обеих групп, когда тестостерон и секс-гормон (SHBG) находились у них на нижней границе нормы, что свидетельствовало о снижении либидо и угнетении деятельности гонад после перенесенного воспаления в предстательной железе. Уровень липидов у всех больных до лечения был не изменен. После сочетанного лечения у пациентов 2-й группы отмечалось несколько раннее увеличение концентрации тестостерона, секс-гормона (SHBG) и некоторое снижение ЛГ, ФСГ, пролактина и эстрадиола в плазме крови: с $21,15 \pm 2,54$ до $23,20 \pm 2,17$ нмоль/л; с $34,28 \pm 3,89$ до $39,41 \pm 3,35$ нмоль/л и медленно поступательно в 1-й группе с $23,3 \pm 2,71$ до $23,37 \pm 2,65$ нмоль/л; с $30,78 \pm 3,4$ до $31,40 \pm 3,38$ соответственно ($p < 0,05$). В контрольной группе подобных изменений не наблюдалось.

После лечения отмечено незначительное повышение уровней половых гормонов и снижение концентрации гонадотропных гормонов, хотя они и достигали нормальных значений до лечения, мы связываем это с улучшением кровообращения в органах мошонки, особенно у пациентов 2-й группы, где $V_{\max}$ в тестикулярной артерии повышалось несколько раньше с $9,3 \pm 0,6$ до $11,4 \pm 0,8$ см/с (при норме 4,0-23,4 см/с), чем в 1-й группе с $9,3 \pm 0,5$ до $10,2 \pm 0,8$ см/с ($p < 0,05$). Следовательно, после лечения сочетанным методом с импазой улучше-

ние микроциркуляции в органах мошонки можно объяснить патогенетическим действием препарата импазы, активизирующим функцию эндотелиальной NO-синтазы.

Нормализация секрета предстательной железы несколько (уже в процессе лечения) раньше выявлялась у больных 2-й группы после сочетанного лечения на 28,6% у 41 (67,2%) больного до лечения, после – у 58 (95,8%) пациентов за счет повышения кровотока в предстательной железе, и несколько медленней в 1-й группе у 41 (55,4%) пациента до лечения и после – у 66 (81,5%) больных.

У больных 1-й, 2-й и контрольной групп с копулятивной дисфункцией после ранее перенесенного простатита до лечения выявлялось снижение подвижности сперматозоидов, повышение уровня антиспермальных антител (АСАТ).

После лечения, у больных 2-й группы несколько раньше возрастал объем эякулята с $3,6 \pm 0,2$ до $4,8 \pm 0,3$ мл, по сравнению с 1-й группой с $3,8 \pm 0,1$ до $4,2 \pm 0,2$ мл ($p < 0,05$), повышалась на 12,6 млн/мл концентрация сперматозоидов с $36,1 \pm 5,2$ до $48,7 \pm 4,7$ млн/мл, в 1-й группе – 4 млн с $38,3 \pm 4,5$ до $42,1$ млн/мл ($p < 0,05$). Выявлялось достоверное постепенное раннее увеличение активно-подвижных форм сперматозоидов с быстрым линейным прогрессивным движением (А) во 2-й группе с $20,8 \pm 3,8$ до $28,8 \pm 3,6\%$ и медленней в 1-й группе с $19,3 \pm 3,3$ до $26,5 \pm 3,6\%$ ($P < 0,05$). В контрольной группе улучшение подвижности сперматозоидов не наступало: с $19,3 \pm 4,7$ до $20,8 \pm 4,1\%$ (при норме $A < 25\%$). Отмечено более раннее почти в 7 раз снижение уровня АСАТ в эякуляте больных 2-й группы со $140,9 \pm 65,1$ до $22,6 \pm 9,3$ у/л и медленнее в 1-й группе – в 4,5 раза со $178,5 \pm 78,9$ до $40,2 \pm 18,5$ у/л, в контрольной группе изменение АСАТ в эякуляте не наблюдалось.

Ни у одного пациента 2-й группы не было зарегистрировано нежелательных эффектов, связанных с применением препарата импаза, независимо от суточной дозы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обобщая результаты исследования, можно констатировать, что особенно хорошие результаты наблюдались после лечения сочетанным методом после 12-недельного курса, когда в 6,5 раз быстрее восстанавливалось качество адекватных эрекций (85,2%) и несколько медленней, в 5 раз (79,8%), после лечения только фотовакуумно-лазерным методом.

Повышение качества эрекции при применении сочетанного лечения подтверждалось данными анкет МКФ, МИЭФ, достоверным улучшением кровотока в кавернозных, дорсальных артериях и

венах полового члена, в артериях и венах предстательной железы, органах мошонки за счет повышения показателей максимальной систолической скорости кровотока и индекса резистентности по сравнению с данными до лечения.

У большинства пациентов, применявших сочетанное лечение с импазой положительный эффект отмечен уже через 4 недели после приема препарата и положительная динамика субъективных и объективных показателей эрекции отражалась далее в течение всего исследования, особенно это касалось молодого возраста от 20 до 30 лет. Одновременное сочетание фотовакуумно-лазерного метода с препаратом импаза несколько раньше активизирует функцию эндотелиальной NO-синтазы и механизма азот-циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) и ликвидирует артериальную недостаточность и гипоксические расстройства в сосудах полового члена, а также улучшает кровообращение в предстательной железе, устраняет клинические симптомы заболевания, что сопровождается нормализацией числа лейкоцитов в секрете предстательной железы, повышением подвижности и концентрации сперматозоидов в эякуляте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одновременное сочетание фотовакуумно-лазерного метода с препаратом импаза несколько раньше устраняет копулятивную дисфункцию у больных с ранее перенесенным хроническим простатитом, оказывая выраженное положительное действие, предотвращает ранние признаки артериальной и венозной недостаточности в сосудах полового члена, предстательной железе, органах мошонки, повышает сперматологические показатели, и при этом не вызывает побочных эффектов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Михайличенко ВВ. Патогенез, клиника, диагностика и лечение копулятивных и репродуктивных расстройств у мужчин при конгестиях в мочеполовом венозном сплетении. Автореф. дис... д-ра мед. наук. СПб., 1996
2. Тиктинский ОЛ, Калинина СН, Александров ВП и др. Копулятивные дисфункции у больных с хроническим простатитом и везикулитом урогенитальной этиологии. *Андрология и генитальная хирургия* 2000; 1:59-61
3. Аполихин ОИ, Абдуллин ИИ, Сивков АВ и др. *Хронический простатит*. Пленум Правления Российского общества урологов: Материалы. М., 2004; 5-12
4. Ткачук ВН, Аль-Шукри СХ, Лотцан-Медведев АК. Оценка эффективности виагры у больных хроническим абактериальным простатитом. *Урология* 2006; (2):71-75
5. Лопаткин НА, Ковалев ВА, Королева СВ. *Этиология и эпидемиология эректильных расстройств*. Сексуальное здоровье на рубеже веков: проблемы, профилактика, диагностика и лечение: Материалы. М., 1999; 143-145
6. Тиктинский ОЛ, Михайличенко ВВ. *Андрология*. Медиа Пресс, СПб., 1999
7. Калинина СН. *Воспалительные заболевания доба-*

вочных половых желез у мужчин, обусловленные урогенитальной скрытой инфекцией и осложненные бесплодием: Автореф. дис... д-ра мед. наук. СПб., 2003

8. Калинина СН, Александров ВП, Тиктинский ОЛ. Лечение эректильной дисфункции у больных хроническим простатитом на аппарате АМВЛ-01. Пленум Правления Российского о-ва урологов: Материалы. М., 2004; 195

9. Аляев ЮГ, Винаров АЗ, Ахвледиани НД. Хронический простатит и сексуальные нарушения. Пленум Правления Российского о-ва урологов: Материалы. М., 2004; 169-177

10. Мазо ЕБ, Гамидов СИ. Эректильная дисфункция. Вече, М., 2004

11. Тиктинский ОЛ, Калинина СН. Заболевания предстательной железы: Руководство. Питер, СПб; 2006. 464

12. Weidner W. Prostatitis – diagnostic criteria, classification of patients and recommendations for therapeutic trials infection. 1992; 20:227-231

13. Alexander RB, Trissel D. Chronic prostatitis results of an internet survey. *Urology* 1996; 4: 568-574

14. Blanker MH, Bohnen AM, Groeneveld FP et al. Correlates

for erectile and ejaculatory dysfunctions in older Dutch men: a community – based. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 436-442

15. Vaaler S, Lovkvist H, Svendsen KO et al. Erectyle dysfunction among Norwegian over 40 years of age. *Tidsskr Nor Laegerone* 2001; 121: 28-32

16. Nichel JC. Practical approach to the management of prostatitis. *Tech Urol* 1995; 3:162-167

17. Волков ЕС, Кушнирук ЮИ. Физиотерапия и санаторно-курортное лечение половых расстройств. Здоров'я, Киев, 1985; 172

18. Васильченко ГС, Лансберг ИА, Лифшиц ОЕ. Роль хронического простатита в патогенезе половых расстройств. *Урол нефрол* 1987; (3): 43-46

19. Ткачук ВН. Современные методы лечения больных хроническим простатитом. Пособие для врачей. Кафедра урологии СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова, СПб., 2000; 8

20. Лоран ОБ, Сегал АС. Шкала оценки мужской копулятивной функции (шкала МКФ). *Урол и нефрол* 1998; (5) :24-27

Поступила в редакцию 06.05.2006 г.

© С.Х.Аль-Шукри, Р.Э.Амдий, 2006
УДК 616.65-007.61-06:616.61+616.62

С.Х. Аль-Шукри, Р.Э. Амдий

СОКРАТИМОСТЬ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

S.Kh. Al-Shukri, R.E. Amdy

BLADDER CONTRACTILITY AND INDICES OF RENAL FUNCTIONS IN PATIENTS WITH BENIGN HYPERPLASIA OF THE PROSTATE

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – анализ взаимосвязи между уродинамическими показателями и показателями, отражающими функцию почек у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** 291 больному ДГПЖ, средний возраст $61,3 \pm 0,7$ лет, было проведено ультразвуковое исследование почек, определение уровня креатинина и мочевины сыворотки крови и уродинамическое исследование с выполнением урофлоуметрии и микционной цистометрии (исследование «давление-поток»). У 63 больных ДГПЖ также был определен уровень клубочковой фильтрации (проба Реберга). Интерпретацию результатов микционной цистометрии для определения сократимости детрузора и инфравезикальной обструкции (ИВО) проводили по методике W. Shafer (1990) с определением индекса опорожнения мочевого пузыря по методу P. Abrams (1999). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Сила сокращения детрузора влияла на уровень креатинина крови после оперативного лечения ДГПЖ ($r = -0,54$; $p = 0,048$). Выявлена взаимосвязь между силой сокращения детрузора ($r = -0,2$; $p = 0,047$) и уровнем мочевины, т.е. при сниженной сократимости мочевого пузыря повышается уровень мочевины. Наличие и степень ИВО не влияла на концентрацию креатинина и мочевины в крови ($r = -0,16$; $p = 0,22$; $r = -0,02$; $p = 0,89$). При снижении сократимости детрузора снижается уровень клубочковой фильтрации ($r = 0,41$; $p = 0,035$) и наблюдается расширение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) ($r = 0,41$; $p = 0,035$). На расширение ЧЛС также влияют детрузорное давление при максимальном нестабильном сокращении ($r = 0,52$; $p = 0,01$) и объем мочевого пузыря при максимальном нестабильном сокращении ($r = 0,44$; $p = 0,035$). В то же время не обнаружено связи ($r = 0,06$; $p = 0,74$) между наличием гиперактивности детрузора и расширением ЧЛС. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Проведенное нами исследование показало, что на функциональное состояние верхних мочевых путей у больных ДГПЖ оказывают влияние снижение сократительной способности и сильные нестабильные сокращения детрузора при больших объемах мочевого пузыря, а не наличие и степень ИВО.

Ключевые слова: инфравезикальная обструкция, сократимость детрузора, функция почек, уродинамические исследования.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to analyze interrelationships between urodynamic indices and the indices showing the kidney function in patients with benign hyperplasia of the prostate (BHP). **PATIENTS AND METHODS.** In 291 patients (mean age 61.3 ± 0.7 years) with BHP the ultrasonic investigation of the kidneys, determination of the level of blood serum creatinin and urea were made as well as a urodynamic investigation with uroflowmetry and miction cystometry (investigation "pressure-flow"). The level of glomerular filtration (Rehberg test) was determined in 63 BHP patients. The results of miction cystometry for determination of detrusor contractility and intravesical obstruction (IVO) were interpreted using the W. Shafer (1990) method with the determination of the bladder emptying index by the method of P. Abrams (1999). **RESULTS.** The strength of contraction of detrusor influenced the blood creatinin level after operative treatment of BHP ($r = 0.54$; $p = 0.48$). The interrelationship was found between strength of contraction of detrusor ($r = -0.2$; $p = 0.047$) and urea level, i.e. the less bladder contractility is accompanied by higher urea level. The presence and degree of IVO did not influence the concentration of creatinin and urea in the blood ($r = -0.16$; $p = 0.22$; $r = -0.02$; $p = 0.89$). The less detrusor contractility is accompanied by lower level of glomerular filtration ($r = 0.41$; $p = 0.035$) and widening of the calycle-pelvic system (CPS) ($r = 0.41$; $p = 0.035$). The widening of the calycle-pelvic system is also influenced by the detrusor pressure with maximal unstable contraction ($r = 0.52$; $p = 0.01$) and the bladder volume with maximal unstable contraction ($r = 0.44$; $p = 0.035$). At the same time no correlation was observed ($r = 0.06$; $p = 0.74$) between hyperactivity of the detrusor and the widening of CPS. **CONCLUSION.** It was shown that the functional state of the upper urinary pathways in BHP patients was influence by a decrease of the contractile ability and powerful unstable contractions of the detrusor with large volumes of the bladder rather than by the IVO degree.

Key words: infravesicle obstruction, contractility of detrusor, kidney function, urodynamic investigations.

ВВЕДЕНИЕ

По данным литературы, у 15–72 % больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) достаточно часто встречается на-

рушение функции почек, что связано с нарушением у них уродинамики верхних мочевых путей с присоединением пиелонефрита [1–4]. Такой разброс частоты показателей нарушения функции по-

чек у больных ДГПЖ следует объяснить несколькими факторами: контингентом изучаемых больных, так как при третьей стадии заболевания почечная недостаточность имеет место во много раз чаще, чем при первой, различными методами изучения функции почек, чувствительность которых неодинакова, и возрастным снижением функциональных показателей почек.

В отечественной и зарубежной литературе нами обнаружено только одно исследование, посвященное взаимосвязи функциональных показателей почек и детрузора у больных ДГПЖ [5]. Другие исследователи уделяли больше внимания изучению взаимосвязи уродинамических показателей и функции почек у больных с нейрогенными расстройствами мочеиспускания и у детей с клапанами задней уретры [6–8].

Целью настоящей работы является исследование взаимосвязи между уродинамическими показателями и показателями, отражающими функциональное состояние почек у больных ДГПЖ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для уточнения особенностей изменения функции нижних мочевых путей (НМП) и почек 291 больному ДГПЖ, средний возраст $61,3 \pm 0,7$ лет, было проведено комплексное урологическое обследование, включавшее ультразвуковое исследование почек, определение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови и уродинамическое исследование с выполнением урофлоуметрии и микционной цистометрии (исследование «давление-поток»). У 63 больных ДГПЖ также был определен уровень клубочковой фильтрации (клиренс креатинина). Критерием наличия расширения ЧЛС нами был принят размер чашечек 1 см и более.

Микционная цистометрия проводилась на уродинамической установке DANTEC «MENUET» (Дания). При выполнении исследования P/F в положении больного стоя мочевой пузырь наполняли стерильной жидкостью со скоростью 50 мл/с через двухходовой трансуретральный катетер N 7 по шкале Шарьера, при этом автоматически измерялось давление в мочевом пузыре (Pves), объем введенной в него жидкости (V), давление в брюшной полости (Pabd) через ректальный катетер. В момент максимально возможного для данного больного наполнения мочевого пузыря (достижения максимальной цистометрической емкости, MCC) больному предлагали помочиться. В фазу опорожнения мочевого пузыря помимо Pves, Pabd и Pdet также измерялась скорость тока мочи (Q). Терминология, оборудование и методы проведения уродинамических исследований, используе-

мые в нашей работе, соответствуют рекомендациям ICS [9,10].

Интерпретацию результатов микционной цистометрии для определения сократимости детрузора и ИВО проводили по методике W. Shafer (1990) с использованием предложенной автором номограммы [11]. Номограмма Шафера позволяет, наряду с определением степени ИВО, определять и сократимость детрузора. В зависимости от силы сокращения номограмма разделена на 4 области. Сила сокращения детрузора определяется по положению точки, соответствующей детрузорному давлению при максимальном потоке мочи в одной из этих областей. Область VW соответствует очень слабому сокращению детрузора, область W – слабому сокращению, область N – нормальному и область ST – сильному.

Также нами был определен индекс опорожнения мочевого пузыря по методу P. Abrams как процентное отношение объема мочеиспускания к максимальной цистометрической емкости мочевого пузыря [12].

При статистической обработке для анализа межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента. Для оценки взаимозависимости признаков пользовались методами корреляционного анализа и использовали ранговый критерий корреляции Спирмена (r). При сравнении относительных величин пользовались биномиальным тестом, сложных таблиц распределения – хи-квадрат критерием Пирсона (χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Весьма важными показателями при оценке функции верхних мочевых путей являются уровень в сыворотке крови креатинина и мочевины. Нами не обнаружено достоверной взаимосвязи между наличием и степенью ИВО и концентрацией креатинина и мочевины в крови ($r=-0,16$; $p=0,22$; $n=291$; $r=-0,02$; $p=0,89$; $n=291$).

В то же время нами была обнаружена зависимость между сократимостью детрузора и показателями креатинина и мочевины.

Сила сокращения детрузора влияла на уровень креатинина крови после оперативного лечения ДГПЖ ($r=-0,54$; $p=0,048$, $n=36$), т.е. снижение сократимости детрузора приводит в послеоперационном периоде к повышению уровня креатинина.

Была обнаружена взаимосвязь между индексом опорожнения мочевого пузыря и уровнем креатинина ($r=0,358$; $p=0,0001$; $n=291$). Учитывая, что пациенты с ДГПЖ третьей стадии не входили в данное исследование, можно сделать вывод, что низкие значения индекса опорожнения (менее 80%)

не являются фактором риска повышения уровня креатинина и развития ХПН.

Выявлена взаимосвязь между силой сокращения детрузора по номограмме W. Shafer (1990) ($r = -0,2$; $p = 0,047$; $n = 291$), нарушением его сократимости согласно индексу сократимости P. Abrams (1999) ($r = -0,23$; $p = 0,051$; $n = 291$) и уровнем мочевины, т.е. при сниженной сократимости мочевого пузыря повышается уровень мочевины.

Индекс опорожнения мочевого пузыря влиял на уровень мочевины ($r = 0,22$; $p = 0,041$; $n = 291$). Мы полагаем, что снижение индекса опорожнения мочевого пузыря не является фактором, приводящим к повышению мочевины у больных ДГПЖ.

Нами обнаружена взаимосвязь между сократимостью мочевого пузыря по номограмме Шафера и уровнем клубочковой фильтрации у больных ДГПЖ ($r = -0,41$; $p = 0,035$; $n = 63$), т.е. при снижении сократимости мочевого пузыря снижается уровень клубочковой фильтрации.

Таким образом, на уровень креатинина и мочевины в сыворотке крови, скорость клубочковой фильтрации влияет снижение сократимости детрузора, т.е. при снижении сократимости детрузора уровень креатинина и мочевины повышается. Обращает на себя внимание, что нами не обнаружено взаимосвязи между наличием и степенью ИВО и показателями креатинина и мочевины у больных ДГПЖ.

Важным практическим аспектом оценки функции верхних мочевых путей является наличие расширения чашечно-лоханочной системы (ЧЛС).

Критерием наличия расширения ЧЛС нами был принят размер чашечек 1 см и более.

На наличие расширения ЧЛС влияют следующие уродинамические показатели, отражающие функцию нижних мочевых путей:

1. Детрузорное давление при максимальном нестабильном сокращении ($r = 0,52$; $p = 0,01$; $n = 210$) и объем мочевого пузыря при максимальном нестабильном сокращении ($r = 0,44$; $p = 0,035$; $n = 210$). В то же время не обнаружено связи ($r = 0,06$; $p = 0,74$; $n = 210$) между наличием гиперактивности детрузора и расширением ЧЛС. Таким образом, наличие гиперактивности детрузора не является фактором, приводящим к расширению ЧЛС, но при наличии сильных нестабильных сокращений при больших объемах мочевого пузыря возрастает риск расширения ЧЛС и нарушения функции почек.

2. Снижение сократимости детрузора согласно номограмме Шафера ($r = -0,31$; $p = 0,044$; $n = 210$), т.е. очень слабая или слабая сократимость детрузора, приводит к расширению ЧЛС.

Весьма интересным представляется факт, что на расширение чашечно-лоханочной системы не

влияет наличие ИВО ($r = -0,18$; $p = 0,31$; $n = 210$), степень ИВО ($r = 0,32$; $p = 0,86$; $n = 291$) и уродинамические показатели, определяющие наличие и степень ИВО: детрузорное давление при максимальной скорости мочеиспускания ($r = 0,02$; $p = 0,89$; $n = 291$) и максимальная скорость мочеиспускания при цистометрии ($r = 0,18$; $p = 0,29$; $n = 291$).

Таким образом, на функциональное состояние верхних мочевых путей оказывает влияние снижение сократительной способности детрузора и сильные нестабильные сокращения, а не наличие и степень ИВО.

ОБСУЖДЕНИЕ

C.V. Comiter и соавт. [5] не обнаружили взаимосвязи между уровнем креатинина и мочевины и степенью инфравезикальной обструкции у больных ДГПЖ. В то же время эти авторы отмечают повышение уровня креатинина и мочевины у больных ДГПЖ с наличием ИВО, гиперактивностью детрузора и сниженной растяжимостью мочевого пузыря. В то же время P. Lopez Pereira и соавт. [6] обнаружили, что у детей с клапаном задней уретры при гиперактивности детрузора реже наблюдается ХПН. Проведенное нами исследование не выявило у больных ДГПЖ достоверной взаимосвязи между наличием и степенью ИВО, наличием нестабильности детрузора и концентрацией креатинина и мочевины в крови.

В то же время нами была обнаружена зависимость между сократимостью детрузора у больных ДГПЖ и показателями креатинина и мочевины.

Сила сокращения детрузора влияла на уровень креатинина крови после оперативного лечения ДГПЖ: снижение сократимости детрузора приводит в послеоперационном периоде к повышению уровня креатинина.

Выявлена взаимосвязь между силой сокращения детрузора и уровнем мочевины, т.е. при сниженной сократимости мочевого пузыря повышается уровень мочевины и снижается клубочковая фильтрация.

Comiter и соавт. [5] не отмечали взаимосвязи между снижением сократимости детрузора и функцией почек у больных ДГПЖ, в то время как P. Lopez Pereira и соавт. [6] выявили, что у детей с клапанами задней уретры снижение сократимости детрузора является фактором риска возникновения нарушения функции почек.

Таким образом, наше исследование показало, что на уровень креатинина и мочевины в сыворотке крови, клубочковую фильтрацию влияет снижение сократимости детрузора, т.е. при снижении сократимости детрузора уровень креатинина и мочевины повышается.

Важным практическим аспектом оценки функции верхних мочевых путей является наличие расширения чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) по результатам ультразвукового исследования почек. Нами не обнаружено работ, посвященных изучению этого вопроса у больных ДГПЖ. G.E. Lemack и соавт. [7] не обнаружил у больных с рассеянным склерозом взаимосвязи между уродинамическими показателями и расширением ЧЛС.

Результаты нашего исследования показали, что наличие гиперактивности детрузора не является фактором, приводящим к расширению ЧЛС, но при наличии сильных нестабильных сокращений при больших объемах мочевого пузыря возрастает риск расширения ЧЛС и нарушения функции почек. Также к расширению ЧЛС приводит сниженная сократимость детрузора.

Весьма интересным представляется факт, что на расширение чашечно-лоханочной системы не влияет наличие ИВО, степень ИВО и уродинамические показатели, определяющие наличие и степень ИВО: детрузорное давление при максимальной скорости мочеиспускания и максимальная скорость мочеиспускания при цистометрии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что на функциональное состояние верхних мочевых путей у больных ДГПЖ оказывает влияние снижение сократительной способности и сильные нестабильные сокращения детрузора, а не наличие и степень ИВО.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Горилковский ЛМ. Эпидемиология, факторы риска развития и биологическое течение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В: Лопаткин НА, ред. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Медицина, М., 1999; 12-20
2. Кан ЯД, Зайцев АВ. Влияние консервативной терапии аденомы простаты на результаты оперативного лечения больных. Пленум Всероссийского общества урологов. Саратов, 1994; 47-48
3. Ходжиметов ТА. Уродинамика при доброкачественной гиперплазии простаты. *Проблемы биологии и медицины* 2001; 21 (4): 31-40
4. Ткачук ВН, Вирон ОА. Острый пиелонефрит у лиц пожилого и старческого возраста. *Урол и нефрол* 1997; (5): 35-38
5. Comiter CV, Sullivan MP, Schacterle RS et al. Urodynamic risk factors for renal dysfunction in men with obstructive and nonobstructive voiding dysfunction. *J Urol* 1997; 158(1): 181-185
6. Lopez Pereira P, Martinez Urrutia MJ, Espinosa L et al. Bladder dysfunction as a prognostic factor in patients with posterior urethral valves. *BJU Int* 2002; 90(3): 308-311
7. Lemack GE, Hawker K, Frohman E. Incidence of upper tract abnormalities in patients with neurovesical dysfunction secondary to multiple sclerosis: analysis of risk factors at initial urologic evaluation. *Urology* 2005; 65(5): 854-857
8. Vega-P JM, Pascual LA. High-pressure bladder: an underlying factor mediating renal damage in the absence of reflux? *J Urol* 2003; 169 (4): 1602-1605
9. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodynam* 2002; 21 (2): 167-178
10. Schafer W, Abrams P, Liao L et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodynam* 2002; 21(3): 261-74
11. Shafer W. Basic principles and clinical application of advanced analysis of bladder voiding function. *Urol Clin North Am* 1990; 17 (2): 553-566
12. Abrams P. Bladder outlet obstruction index, bladder contractility index and bladder voiding efficiency: three simple indices to define bladder voiding function. *BJU International* 1999; 84: 745-750

Поступила в редакцию 09.04.2006 г.

© Н.С.Тагиров, Л.А.Комарова, 2006
УДК 616.62-003.7-08.844.6

Н.С. Тагиров, Л.А. Комарова

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭЛЕКТРОФОРЕЗА МАГНИЯ И ТИОСУЛЬФАТА НА ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ОБМЕН И ПРОЦЕССЫ КАМНЕОБРАЗОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

N.S. Tagirov, L.A. Komarova

THE INFLUENCE OF COMPLEX TREATMENT WITH THE APPLICATION OF MAGNESIUM AND THIOSULFATE ON THE ELECTROLYTE METABOLISM AND LITHOGENESIS PROCESSES IN UROLITHIASIS PATIENTS

Санкт-Петербургская Медицинская академия последипломного образования, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Повысить эффективность лечения больных мочекаменной болезнью (МКБ) в результате включения в лечебный комплекс метода электролечения: электрофореза магния и тиосульфата. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В основу настоящей работы положены результаты наблюдений за 104 больными с различными формами МКБ, разделенных в связи с задачами данной работы на 2 группы. Изучали динамику общеклинических показателей (содержание фосфора, кальция и магния в крови и моче), влияние комплексной терапии на содержание различных кристаллов солей в моче в разные периоды лечения, а также процессы камнеобразования в моче. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Полученные данные свидетельствуют о высокой электрофоретичности ионизированного магния. Количество пациентов с наличием кристаллурии сократилось и значительно увеличился контингент наблюдаемых лиц, у которых выделение с мочой кристаллов минеральных солей не происходило, а также увеличилось количество пациентов, у которых отсутствовал процесс активного камнеобразования в моче. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Включение в комплексное лечение больных МКБ методов электролечения значительно повышало эффективность терапии, а также оказывало профилактически-противорецидивное действие на течение заболевания.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, патогенез, лечение.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to improve the effects of treatment of patients with urolithiasis due to inclusion in the treatment complex of a method of electrotreatment: magnesium and thiosulfate electrophoresis. **PATIENTS AND METHODS.** The work was based on the results of observations of 104 patients with different forms of urolithiasis. The patients were divided into 2 groups. Under study was the dynamics of general clinical indices (content of phosphorus, calcium and magnesium in the blood and urine), the influence of complex therapy on the content of different crystals of salts in urine in different periods of treatment and processes of lithogenesis in the urine. **RESULTS.** The data obtained have shown high electrophoretic properties of ionized magnesium. The number of patients having crystalluria became less and the contingent of patients in whom crystals of mineral salts were not discharged with urine considerably increased. There appeared a greater number of patients in whom there was no process of active lithogenesis in the urine. **CONCLUSION.** The inclusion of the methods of electrotreatment in the complex treatment of urolithiasis patients considerably improved the effectiveness of treatment and exerted a prophylactic-antirecurrent action on the course of the disease.

Key words: urolithiasis, pathogenesis, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре урологических заболеваний мочекаменная болезнь (МКБ) занимает ведущее место, следуя за пиелонефритом, которое склонно к рецидивам и нередко к упорному злокачественному течению [1, 2]. Больные с различными формами МКБ занимают до 50% коечного фонда урологических стационаров. В последние годы достигнуты значительные успехи в ее лечении благодаря широкому внедрению в клиническую практику различных новых неинвазивных, мало-

травматичных и высокоэффективных методов удаления и разрушения камней в мочевыделительной системе, таких, как эндоурологические и экстракорпоральные способы [3–5]. Однако после удаления или самостоятельного отхождения мочевого камня, болезнь не устраняется, а очень часто (26–58%) отмечается ее рецидивирование [6].

Многочисленные экзо- и эндогенные факторы, играющие важную роль в этиологии заболевания, недостаточная изученность патогенетических ме-

ханизмов образования мочевых камней затрудняют выбор лечебной тактики и делают актуальными исследования по изучению формального генеза МКБ. Согласно одной из теорий, образование кристаллического ядра и рост конкремента возникает за счет осаждения камнеобразующих субстанций из перенасыщенной мочи согласно физико-химическим закономерностям [6, 7]. Кальций повышает способность указанных солей выпадать в осадок. В то же время имеется ряд минеральных солей, преимущественно в виде ионов, принадлежащих к ингибиторам кристаллизации. К ним относятся катионы магния, содержание которых в моче при МКБ, как правило, снижено [8].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ указанных наблюдений в условиях стационара у 104 больных МКБ, разделенных на 2 группы: контрольную (42 человека), получающую традиционную терапию с применением «рег ос» окиси магния (по 0,3 три раза в день), и основную группу (62 человека), принимающую идентичное медикаментозное лечение без окиси магния. Вместо последнего основной группе больных назначался электрофорез ионов магния и тиосульфата на область почек и мочевых путей. Возраст больных колебался в широких пределах – от 17 до 79 лет, составляя в среднем $48,6 \pm 1,9$ лет. Мужчин было 44 (42, 30%) человека, женщин – 60 (57,70%).

Лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, а также бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Физико-химические исследования определения кальция, магния и фосфора в крови и в моче проводились с помощью биохимического анализатора «ASL» (США) с использованием реактивов фирмы «HUMAN» (Германия).

Кальций общий определялся реакцией с о-крезолфталейнкомплексом фотометрически-колориметрическим методом в щелочной среде, магний определяли в реакции с ксилидиновым синим в щелочной среде, а фосфор неорганический определялся в реакции с молибдатом в сильноокислой среде. Метод является фотометрическим, измеряется в ультрафиолетовом диапазоне. Процесс патологического камнеобразования определяли с помощью тест-системы «ЛИТОС». Кристаллурия определялась путем микроскопического анализа мочевого осадка микроскопами типа МИН-8 (Россия).

Для обработки полученных данных использовалась персональная ЭВМ типа Intel Pentium II – 366 с применением пакетов прикладных программ Excel 7.0,

Statgraphics V.2.1 и SPSS Win V.10.5, STATISTICA V5.5 for Windows (Copyright © StatSoft Inc).

Методика лекарственного электрофореза заключалась в наложении двух электродов с анода на место проекции почек, каждая прокладка которых смачивалась 10 мл 5% раствора сульфата магния, а третий электрод (катод) располагался над лоном с прокладкой, смоченной 10 мл 5% тиосульфата. Сила тока от 5 – 10 до 15 мА, продолжительность процедуры от 15 до 25 минут. Курс лечения 10 – 15 ежедневных процедур. В течение 1 года проводилось три курса электрофореза: повторный курс – через 4 месяца и третий курс – через 12 месяцев после первого.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Содержание фосфора, кальция и магния в крови и моче в течение года представлено в табл. 1. Количество указанных элементов в моче при выписке из стационара не удалось исследовать по техническим причинам.

Применение консервативной терапии с использованием электрофореза магния и тиосульфата на область почек и мочевыводящих путей (в основной группе больных) не вызвало достоверных изменений показателей фосфора и кальция крови при выписке пациентов из стационара, а также в период наблюдения (4–12 месяцев) (см. табл. 1). В то же время показатель магния крови в указанные сроки достоверно повышался: соответственно на 0,23; 0,19 и 0,27 ммоль/л. Данное увеличение возникает в результате введения ионизированного магния в организм больных методом электрофореза, так как препараты магния не входили в комплекс медикаментозной терапии у пациентов основной группы. Изменений выделения фосфора с мочой не отмечалось, а выделение кальция с мочой уменьшалось достоверно. Выведение магния с мочой в исследованные сроки (через 4 месяца и через 1 год после выписки из стационара) достоверно повышалось на 0,78 и на 1,04 ммоль/сут. соответственно, а экскреция кальция с мочой уменьшилась через 4 месяца и 1 год на 1,63 и на 1,86 ммоль/сут.

При использовании одной медикаментозной терапии отмечалось достоверное увеличение фосфора крови во все указанные сроки наблюдения соответственно на 0,14; 0,1 и 0,09 ммоль/л. Также определялось достоверное увеличение кальция крови на 0,2 ммоль/л при выписке из стационара при неизменном его содержании в поздние сроки исследования. Изменений величин магния крови при выписке не наблюдалось. Через 4 месяца и через 1 год после выписки из стационара пациенты контрольной группы выделяли с мочой уменьшенное

Таблица 1

Содержание фосфора, кальция и магния в крови и моче у больных мочекаменной болезнью в разные периоды лечения и наблюдения

Показатели	Временные интервалы наблюдения			
	Основная группа (n= 62)			
	поступление	выписка	через 4 месяца	через 1 год
Фосфор крови(ммоль/л)	1,32±0,17	1,36±0,22 P _{I-II} =0,431	1,35±0,12 P _{I-III} =0,259	1,35±0,13 P _{I-IV} =0,372
Кальций крови (ммоль/л)	2,36±0,22	2,37±0,28 P _{I-II} =0,037	2,41±0,23 P _{I-III} =0,000	2,33±0,26 P _{I-IV} =0,154
Магний крови (ммоль/л)	0,78±0,06	1,01±0,03 P _{I-II} =0,000	0,97±0,19 P _{I-III} =0,000	1,05±0,09 P _{I-IV} =0,000
Фосфор мочи(ммоль/сут.)	37,81±6,34		23,46±10,44 P _{I-III} =0,054	22,17±9,89 P _{I-IV} =0,009
Кальций мочи(ммоль/сут.)	5,96±1,20		4,33±1,009 P _{I-III} =0,000	4,1±0,877 P _{I-IV} =0,000
Магний мочи (ммоль/сут.)	0,43±0,166		1,21±0,668 P _{I-III} =0,000	1,47±0,727 P _{I-IV} =0,000
Показатели	Временные интервалы наблюдения			
	Контрольная группа (n=42)			
	поступление	выписка	через 4 месяца	через 1 год
Фосфор крови(ммоль/л)	1,33±0,142	1,47±0,172 P _{I-II} =0,066	1,43±0,109 P _{I-III} =0,000	1,42±0,111 P _{I-IV} =0,000
Кальций крови(ммоль/л)	2,41±0,33	2,61±0,32 P _{I-II} =0,009	2,49±1,141 P _{I-III} =0,196	2,43±0,121 P _{I-IV} =0,825
Магний крови (ммоль/л)	0,76±0,046	0,75±0,078 P _{I-II} =0,104	0,81±0,053 P _{I-III} =0,000	0,84±0,045 P _{I-IV} =0,000
Фосфор мочи(ммоль/сут.)	39,56±4,544		31,36±7,097 P _{I-III} =0,000	30,87±6,28 P _{I-IV} =0,000
Кальций мочи(ммоль/сут.)	5,79±0,763		5,4370,455 P _{I-III} =0,000	5,380±0,57 P _{I-IV} =0,000
Магний мочи (ммоль/сут)	0,42±0,074		0,46±0,070 P _{I-III} =0,019	0,51±0,099 P _{I-IV} =0,000

количество фосфора (соответственно на 8,2 и 8,69 ммоль/сут) и кальция (на 0,36 и 0,41 ммоль/сут). В указанные сроки с мочой выделялось увеличенное количество магния на 0,04 и на 0,09 ммоль/сут.

При уролитиазе отмечается повышение частоты встречаемости кристаллурии. Мочу на наличие кристаллурии исследовали при поступлении больных в стационар и в разные сроки лечения и наблюдения при использовании одних медикаментов и их сочетания с лекарственным электрофорезом. При поступлении у всех 104 больных отмечалась кристаллурия. В моче осадке у наибольшего количества больных (64,5% и 66,6%)

определялись оксалаты. Примерно у 24,1% и 21,4% пациентов были обнаружены ураты и лишь у 10% больных в моче определялись фосфаты. У единичных наблюдаемых лиц отмечалось присутствие в осадке мочи двух или трех указанных выше минеральных солей (табл. 2).

Под влиянием лечения уже к моменту выписки из стационара произошло значительное уменьшение количества больных с наличием кристаллурии, особенно выраженное в основной группе, где оно достигло 33,87% пациентов против 67,61% в группе контроля. Дальнейшее уменьшение количества больных с наличием кристаллурии отмечалось в основной группе пациентов через 4 месяца и 1 год после выписки из стационара, где оно

было равно соответственно у 24,19% и 16,12% наблюдаемых лиц. В группе контроля динамика кристаллурии была хуже, так как через те же временные интервалы после выписки кристаллурия отмечалась соответственно у 54,8% и 64,28% наблюдаемых пациентов.

Изучение камнеобразования проводили с помощью тест-системы «ЛИТОС», основанной на выявлении феномена патологической кристаллизации камнеобразующих солей мочи в тест-капле высушенной мочи. В нашей работе оно проводилось у 20 больных. При первичном обследовании в период поступления больных в стационар активность

Таблица 2

Наличие кристаллурии у больных мочекаменной болезнью и ее изменения в разные сроки лечебного процесса

Кристаллурия в исследуемых группах (выделение определенных солей)		При госпита-и		При выписке		Через 4 месяца		Через 1 год	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Основная группа (n=62)	Ураты	15	24,1	4	6,4	5	8,0	3	4,8
	Оксалаты	40	64,5	12	19,3	7	11,2	4	6,4
	Фосфаты	6	9,6	2	3,2	3	4,8	1	1,6
	Сочетание	1	1,6	3	4,8	0	0	2	3,2
	Всего	62	100	21	33,87	15	24,19	10	16,1
Контрольная группа (n=42)	Ураты	9	21,4	2	4,7	4	9,5	7	16,6
	Оксалаты	27	66,6	19	45,2	16	38,0	11	26,1
	Фосфаты	4	9,5	3	7,1	0	0	1	2,3
	Сочетание	2	4,7	5	11,9	3	7,1	8	19,0
	Всего	42	100	29	67,61	23	54,8	27	64,3

**Частота наличия или отсутствия активного процесса
камнеобразования в разные сроки
(исследование по системе «ЛИТОС»)**

Активный процесс камнеобразования	Частота обследования			
	первичное	повторное	через 4 месяца	через 1 год
Основная группа пациентов с МКБ (n=12)				
Нет	4 (36,3%)	9 (75%)	8 (66,7%)	10 (83,3%)
Есть	8 (66,7%)	3 (25%)	4 (33,3%)	2 (16,7%)
Контрольная группа пациентов с МКБ (n=8)				
Нет	3 (37,5%)	5 (62,5%)	4 (50%)	5 (62,5%)
Есть	5 (62,5%)	3 (37,5%)	4 (50%)	3 (37,5%)

образования камней была достаточно однородной. Она зафиксирована в основной и контрольной группе соответственно у 8 из 12 человек (66,7%) и 5 из 8 больных (62,5%). Под влиянием всех видов комплексного лечения активность камнеобразования значительно уменьшилась (табл. 3).

В основной группе больных под влиянием комплексного лечения с применением методов лекарственного электрофореза количество больных с наличием патологической кристаллизации уменьшилось примерно в 2–2,5 раза после выписки из стационара и через 4 месяца после него (с 8 до 3 и 4 человек). Через 1 год число таких больных сократилось в 4 раза (с 8 человек до 2), составляя 16,7%, что полностью соответствует данным кристаллурии (16,12%). Количество больных с отсутствием активного камнеобразования увеличилось с 4 до 10 человек, составляя 83,22%. В контрольной группе количество больных с активным камнеобразованием в разные сроки уменьшилось с 5 до 3–4 человек, а с отсутствием его соответственно увеличилось с 3 до 4–5 больных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лекарственный электрофорез представляет собой электрофармакологический комплекс, при котором на организм действует постоянный электрический (гальванический) ток, оказывающий глубокопроникающее действие, и лекарственный препарат с обычными фармакологическими свойствами [9, 10]. При выбранной нами методике гальванический ток оказывает наибольшее влияние на почки и мочевыводящие пути. Под влиянием разных комплексов лечения отмечались благоприятные сдвиги со стороны минерального обмена при МКБ. Однако наиболее выраженные положительные изменения со стороны выделения с мочой кальция и магния происходили под влиянием лечения с применением электрофореза магния и тиосульфата. Увеличение в крови и в моче содержания маг-

Таблица 3

ния – признанного ингибитора мочевого камнеобразования, является фактором профилактики рецидивирования МКБ и может оказать тормозящее влияние на процесс образования конкрементов. Под влиянием всех комплексов лечения количество пациентов с наличием кристаллурии сократилось. Наиболее активно указанный процесс происходил при использовании лекарственного электрофореза, так как при выписке из стационара, че-

рез 4 месяца и через 1 год наблюдения отсутствие кристаллурии наблюдалось 66,3%, 75,81% и 83,88% больных. При медикаментозном лечении отсутствие кристаллурии наблюдалось у 32,39%; 45,20% и у 35,72%. Полученные данные также подтвердили отсутствие активного камнеобразования у большего количества больных, получающих лекарственный электрофорез.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, включение в комплексное лечение больных МКБ методов электролечения значительно повышало эффективность терапии, а также оказывало профилактически-противорецидивное действие на течение заболевания. При этом наилучшие результаты лечения и профилактики отмечались при использовании электрофореза магния и тиосульфата на область почек и мочевыводящих путей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лопаткин НА, Яненко ЭК. *Урология и нефрология* 1994; (1): 5–8
2. Дзеранов НК, Бешлиев ДА, Голованов СА, Конькова ТА. *Урология и нефрология* 2000; (3): 15–17
3. Яненко ЭК. *Современные методы диагностики и лечения мочекаменной болезни*. М., 1991: 3–5
4. Газымов ММ. *Мочекаменная болезнь*. Чебоксары, 1993: 180
5. Городецкий ВВ, Талибов ОБ. *Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния*. М. Медицина; 2004: 44
6. Psihramis K, Jewett M, Bombardier C et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy: the first 1000 patients. *Eur J Urol* 1994; 147 (4): 1006–1009
7. Клепиков ФА, Томах ЮФ, Антонян ИМ. Кристаллурия. *Урология и нефрология* 1991; (4): 7–9
8. Левковский НС. Номограммы для расчета степени насыщения мочи камнеобразующими соединениями. *Урология и нефрология* 1991; (2): 28–32
9. Парфенов АП. *Электрофорез лекарственных веществ*. Л., 1973; 174
10. Комарова ЛА, Егорова ГИ. *Сочетанные методы аппаратной физиотерапии и бальнеолечения*. СПб., 1994: 230

Поступила в редакцию 27.04.2006 г.

© С.Х.Аль-Шукри, И.А.Корнеев, М.Н.Агеев, И.А.Новикова, А.С.Аль-Шукри, 2006
УДК 616.62-006.6-036.8:611.018.13

С.Х.Аль-Шукри, И.А.Корнеев, М.Н.Агеев, И.А.Новикова, А.С.Аль-Шукри

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АРГЕНТОФИЛЬНЫХ ЯДРЫШКОВЫХ ПРОТЕИНОВ В КЛЕТКАХ ОСАДКА МОЧИ И ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ ПОВЕРХНОСТНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

S.Kh. Al-Shukri, I.A. Korneev, M.N. Ageev, I.A. Novikova, A.S. Al-Shukri

THE DISTRIBUTION OF ARGENTOPHILIC NUCLEOLAR PROTEINS IN URINARY SEDIMENT AND PROGNOSIS OF PATIENTS WITH SUPERFICIAL CANCER OF THE URINARY BLADDER

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить распределение ядрышек и аргентофильных ядрышковых организаторов в поверхностных переходноклеточных опухолях мочевого пузыря, проанализировать связь полученных показателей с рецидивированием рака и выживаемостью больных после оперативного лечения. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективно изучены данные первичного обследования и диспансерного наблюдения 22 больных поверхностным переходноклеточным раком мочевого пузыря, которым была произведена трансуретральная резекция (ТУР) опухолей. В дополнение к стандартному обследованию осадок полученной перед ТУР мочи окрашивали 50% раствором AgNO_3 , идентифицировали и считали ядра опухолевых клеток, в ядрах определяли количество ядрышек и подсчитывали расположенные в них аргентофильные гранулы. Показатели распределения исследованных признаков сопоставляли с результатами гистологического исследования удаленной опухолевой ткани, а также с клиническими данными, полученными перед оперативным вмешательством и в ходе послеоперационного диспансерного наблюдения. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Число клеточных ядер в препарате оказалось связанным с количеством ядрышек ($p < 0,001$) и аргентофильных гранул ($p = 0,001$), число ядрышек – с количеством гранул ($p < 0,001$). Ни число ядрышек, ни количество аргентофильных гранул не было связано с глубиной инвазии и степенью дифференцировки рака ($p > 0,1$). Более высокие показатели пятилетней выживаемости отмечены у больных с меньшим числом аргентофильных гранул в ядрышках ($p = 0,007$), ядер ($p = 0,023$) и содержанием ядрышек в клеточных ядрах ($p = 0,062$). Рецидивирование рака чаще наблюдали у больных с большим числом ядер ($p = 0,057$) и ядрышек ($p = 0,081$), короткий безрецидивный промежуток соответствовал большему количеству аргентофильных гранул ($p = 0,078$) и большей насыщенности ими ядрышек ($p = 0,074$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Изучение клеток осадка мочи при помощи методики серебрения дает дополнительную информацию о принадлежности больных поверхностным переходноклеточным раком мочевого пузыря к группам риска рецидивирования и прогрессии.

Ключевые слова: поверхностный рак мочевого пузыря, прогноз, ядрышки, аргентофильные ядрышковые организаторы (AgNOR).

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the distribution of nucleoli and argentophilic nucleolar organizers in the superficial transitional cell tumors of the bladder and to analyze the correlation of the obtained indices with recurrences of cancer and survival of the patients after surgical treatment. **PATIENTS AND METHODS.** The data of primary examination and dispensary observation were retrospectively studied in 22 patients with superficial transitional cell cancer of the bladder in whom transurethral resections (TUR) of the tumors were fulfilled. In addition to standard examination the sediment of urine taken before TUR was stained with 50% solution of AgNO_3 , identified and the tumor cell nuclei were counted. The numbers of nucleoli were determined in the nuclei and the argentophilic granules in them were counted. The indices of the distribution of the signs studied were compared with the results of a histochemical investigation of the ablated tumor tissue as well as with the clinical findings obtained before operations and during the postoperative dispensary follow-up. **RESULTS.** The number of cell nuclei in the preparation proved to be associated with the number of nucleoli ($p < 0.001$), and the argentophilic granules ($p = 0.001$), the number of nucleoli - with the number of granules ($p < 0.001$). Neither the number of nucleoli, nor the argentophilic granules were associated with the depth of invasion and degree of the cancer differentiation ($p > 0.1$). Higher indices of the 5 year survival were noted in patients with less number of the argentophilic granules in the nucleoli ($p = 0.007$), nuclei ($p = 0.023$) and content of nucleoli in cell nuclei ($p = 0.062$). Recurrence of cancer was observed more often in patients with great number of nuclei ($p = 0.057$) and nucleoli ($p = 0.081$). A short period without recurrences corresponded to a great number of the argentophilic granules ($p = 0.078$) and more saturation with them in nucleoli ($p = 0.074$). **CONCLUSION.** Investigation of the urine sediment using the method of silver impregnation provides additional information of belonging of patients with superficial transitional cell cancer of the bladder to groups of risk of recurrences and progression.

Key words: superficial transitional cell cancer of the bladder, prognosis, nucleoli, argentophilic nucleolar organizers (AgNOR).

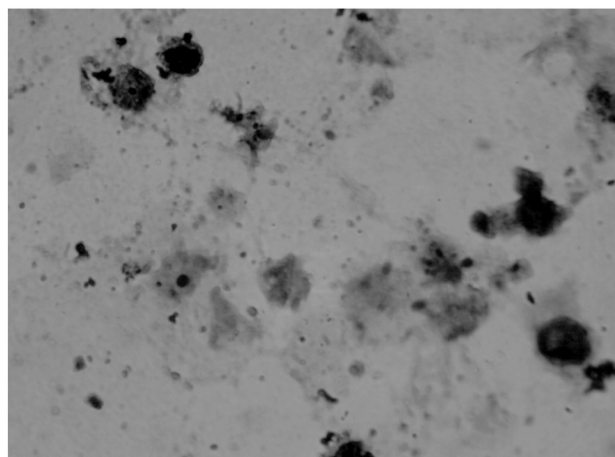
ВВЕДЕНИЕ

Поверхностные формы переходноклеточного рака мочевого пузыря встречаются часто и составляют около 4% всех онкологических заболеваний, при этом ежегодно отмечается рост числа впервые диагностированных больных [1]. Биологическое поведение принадлежащих к одним и тем же классификационным категориям карцином мочевого пузыря существенно различается. Многие исследователи ведут поиск дополнительных признаков, указывающих на риск прогрессирования и рецидивирования рака и позволяющих выбрать адекватный потенциалности агрессивности рака метод лечения. Одним из направлений поиска стало изучение пролиферативной активности опухолевых клеток путем анализа распределения аргентофильных ядрышковых протеинов (AgNOR) – признаков, свидетельствующих об активности транскрипции рибосомальной РНК [2]. Получены данные о прогностической ценности этих показателей в опухолевой ткани у больных поверхностным и местно-распространенным раком мочевого пузыря [3,4]. Недостатками этой методики являются необходимость проведения инвазивного оперативного вмешательства для получения раковых клеток и получение представления об агрессивности карциномы после оперативного лечения. В связи с этим представляет интерес применение метода серебрения при изучении клеток рака мочевого пузыря в осадке дневной порции мочи.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положено проспективное изучение материалов клинического обследования 22 больных раком мочевого пузыря (Ta-T1, N0, M0). Соотношение мужчин и женщин составило 6:1, возраст варьировал от 43 до 81 года и в среднем ($\bar{X} \pm SD$) составил $64,5 \pm 11,2$ года. Размер опухоли колебался от 0,4 до 3,5 см и в среднем был равен $2,6 \pm 1,4$ см. У 4 (18%) пациентов поражение стенок мочевого пузыря было множественным.

В осадке мочи, окрашенном 50% раствором $AgNO_3$, идентифицировали и считали ядра опухолевых клеток, в ядрах определяли количество ядрышек и подсчитывали расположенные в них аргентофильные гранулы (см. микрофото). Исследование аргентофильных ядрышковых протеинов в уротелиальных клетках производили по методике W.M. Howell and D.A. Black (1980) [5] в модификации, в соответствии с которой после центрифугирования самопроизвольно выпущенной мочи при 1000 об. в течение 4 мин. и фиксации препаратов на предметных стеклах в 2% растворе муравьиной кислоты на стекло наносили



Микрофото, увеличение $\times 2000$. Клетки осадка мочи у больного переходноклеточным раком мочевого пузыря, окраска нитратом серебра. Определяются импрегнированное серебром ядро и ядрышки, содержащие аргентофильные гранулы.

одну каплю 2% раствора желатина и 2 капли 50% раствора азотнокислого серебра. После минутной экспозиции стекло помещали в чашку Петри на водяную баню и оставляли в термостате при температуре $37^\circ C$ в течение 25 минут. Затем стекло промывали водой и окрашивали раствором Гимзы. После просушивания при температуре $20-23^\circ C$ в препаратах подсчитывали при увеличении $420\times$ количество клеточных ядер, а при увеличении $2000\times$ – число ядрышек в ядрах и аргентофильных гранул в ядрышках уротелиальных клеток. Кроме того, в каждом препарате рассчитывали среднее число ядрышек, приходящееся на одно ядро, и среднее количество аргентофильных гранул, приходящееся на каждое ядрышко.

Всем пациентам была произведена трансуретральная резекция новообразований в пределах здоровых тканей стенки мочевого пузыря. При морфологическом исследовании удаленной опухоли у всех больных был выявлен переходноклеточный рак с глубиной инвазии pTa и pT1 в 8 (36%) и 14 (64%) случаях и степенью дифференцировки G1, G2, G3 – в 13 (59%), 5 (23%) и 4 (18%) случаях соответственно.

После операции пациенты регулярно проходили контрольные обследования в течение пяти и более лет после оперативного лечения. За время наблюдения рак мочевого пузыря рецидивировал у 10 (46%) пациентов. Срок первого рецидива колебался от 7 до 38 мес. и в среднем составил $22,3 \pm 15,9$ мес. Средняя продолжительность жизни после операции больных раком мочевого пузыря стадии pTa и pT1 составила $75,2 \pm 12,3$ и $67,2 \pm 9,4$ мес. соответственно. Результаты анализа показателей распределения аргентофильных ядрышковых протеинов и ядрышек были сопоставлены с клас-

Показатели распределения (среднее значение ($\bar{X}$), стандартное отклонение (SD), минимальное (Min) и максимальное (Max) значения аргентофильных гранул, ядер и ядрышек в клетках осадка мочи у больных раком мочевого пузыря

Исследуемый признак в препарате	Показатели распределения			
	M	SD	Min	Max
Число ядер	6,5	1,7	2	8
Число ядрышек в ядрах	17,5	6,7	4	26
Число аргентофильных гранул в ядрышках	21,4	10,1	3	39
Насыщенность ядер ядрышками	2,7	0,7	0,9	4,3
Насыщенность ядрышек гранулами	1,2	0,4	0,6	2,1

сификационными категориями pT и G, а также с показателями выживаемости больных без прогрессирования болезни, рецидивированием рака и продолжительностью безрецидивного периода.

Статистическая обработка. Для каждого препарата рассчитывали минимальное (Min), максимальное (Max), среднее количество ($\bar{X}$) и стандартное отклонение (SD) распределения ядрышек, аргентофильных гранул и коэффициентов насыщенности ядер ядрышками и ядрышек гранулами путем определения отношения количества ядрышек к числу ядер и числа гранул к количеству ядрышек соответственно. Достоверность связей между этими показателями и клиническими признаками заболевания анализировали при помощи t-теста Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена и лог-рэнк-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты подсчета и расчета соотношений аргентофильных гранул, ядрышек и ядер опухолевых клеток в осадке мочи больных раком мочевого пузыря представлены в таблице. Несмотря на индивидуальные различия показателей, они оказались тесно связанными между собой: число ядер в препарате – с количеством ядрышек и аргентофильных гранул ($r=0,72$, $p<0,001$ и $r=0,64$; $p=0,001$), а число ядрышек – с количеством гранул ($r=0,76$, $p<0,001$). Достоверность связей между числом ядер, ядрышек и аргентофильных гранул в клетках осадка мочи и характеристиками рака мочевого пузыря – глубиной инвазии и степенью дифференцировки оказались ниже порогового значения ($p>0,1$). При этом были выявлены зависимости между средними значениями исследуемых признаков и показателями, характеризующими клиническое течение заболевания – рецидивированием рака, продолжительностью безрецидивного периода и выживаемостью без признаков прогрессирования.

Так, у больных, впоследствии проживших в течение пяти и более лет после первичного опера-

тивного лечения в осадке мочи было выявлено меньшее число аргентофильных гранул в ядрышках ($r=0,71$; $p=0,007$), меньшее количество ядер ($r=0,62$, $p=0,023$) и меньшее содержание ядрышек в клеточных ядрах ($r=0,53$, $p=0,062$). Рецидивы также чаще наблюдали у больных, имеющих в осадке мочи перед первичным оперативным вмешательством большее число ядер и ядрышек ($r=0,56$, $p=0,057$ и $r=0,52$, $p=0,081$), а более короткий «светлый» безрецидивный

промежуток соответствовал большему количеству аргентофильных гранул ($r=0,58$, $p=0,078$) и большей насыщенности ими ядрышек ($r=0,59$, $p=0,074$).

ОБСУЖДЕНИЕ

«Золотым стандартом» анализа клеток осадка мочи при раке мочевого пузыря является цитологическое исследование. Во многих случаях оно позволяет определить дифференцировку уротелиальных новообразований и, следовательно, принадлежность больных к группам риска рецидивирования и прогрессирования рака. К преимуществам этого исследования относят возможность получения прогностически ценной информации на этапе клинического обследования, что дает возможность планировать соответствующий потенциальной агрессивности рака режим лечебных мероприятий. Недостатками являются низкая чувствительность при раке степени G1-2 и субъективизм причисления опухоли к соответствующей классификационной категории [1, 2].

В соответствии с современными представлениями, показатели аргентофильности ядрышкообразующих районов хромосом в опухолевой ткани позволяют уточнить глубину инвазии, степень дифференцировки, а также риск агрессивного течения рака мочевого пузыря [2,6]. Возможность использования окрашенных нитратом серебра клеток осадка мочи для прогнозирования клинического течения карцином уротелия в настоящее время изучена недостаточно полно. В нашей работе мы наблюдали тесную связь между аргентофильными ядрышковыми организаторами, рецидивирующим характером течения заболевания, сроком развития рецидива и прогрессированием рака. Установлено, что достоверность связей показателей распределения аргентофильных гранул и ядрышек и традиционных прогностических критериев – глубины инвазии и степени дифференцировки рака – оказалась ниже порогового значения. Это позволяет рассматривать полученные данные как самостоятельные, не зависящие от степени местного

распространения и светооптических характеристик опухоли прогностические факторы. Кроме того, возможность выполнения количественного анализа этих показателей позволяет рассчитывать на меньший субъективизм и хорошую воспроизводимость оценки препаратов.

В настоящее время проблема прогнозирования при поверхностном раке мочевого пузыря является одной из наиболее актуальных в современной урологии. В стремлении выбрать необходимый и достаточный объем лечебных мероприятий, многие исследовательские группы ведут поиск дополнительных факторов. Среди них признаки, характеризующие пролиферативную активность опухолей, являются наиболее многообещающими [7]. Наша работа подтверждает это представление, очевидно, что для получения диагностических алгоритмов требуется продолжение исследований в данном направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подсчет числа ядрышек и содержащихся в них аргентофильных гранул в клетках осадка мочи у больных с поверхностными формами рака мочевого пузыря в нашей работе по-

зволил получить дополнительную прогностически ценную информацию о принадлежности пациентов к группам риска рецидивирования и прогрессирования заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочеполовых органов*. Питер, СПб.; 2000
2. Матвеев БП, ред. *Клиническая онкоурология*. Вердана, М.; 2003
2. Корнеев ИА. Аргентофильные ядрышковые организаторы и прогноз у больных поверхностным и местно-распространенным переходо-клеточным раком мочевого пузыря. *Урология* 2005; (1): 5-9
4. Bozlu M, Orhan D, Baltaci S et al. The prognostic value of proliferating cell nuclear antigen, Ki-67 and nucleolar organizer region in transitional cell carcinoma of the bladder. *Int Urol Nephrol* 2002; 33(1): 59-66
5. Howell WM, Black DA. Controlled silver staining of nucleolus organiser regions with a protective colloidal developer: a one step method. *Experientia* 1980; 36: 1014-1015
6. Мационис АЭ, Коган МИ, Матвеев АА и др. Новые реальности цитологической диагностики рака мочевого пузыря. В: *Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: Материалы 4-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ*. Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Медицинский радиологический научный центр РАМН, М., 2001; 28 – 30
7. Wolf H. Prognostic factors in bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 138: 153-160

Поступила в редакцию 17.04.2006 г.

© С.Х.Аль-Шукри, А.М.Хамди, В.Н.Ткачук, 2006
УДК 616.61-003.7-089

С.Х. Аль-Шукри, А.М. Хамди, В.Н. Ткачук

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИСТАНЦИОННОЙ УДАРНОВОЛНОВОЙ ЛИТОТРИПСИИ У БОЛЬНЫХ С КАМНЯМИ ЧАШЕЧЕК ПОЧЕК

S.Kh. Al-Shukri, A.M. Khamdy, V.N. Tkachuk

EFFECTIVENESS OF EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE LITHOTRIPSY IN PATIENTS WITH RENAL CALYX CALCULI

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценка эффективности и безопасности нового малоинвазивного метода лечения больных с камнями чашечек почек – дистанционной ударноволновой литотрипсии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находилось 233 больных с камнями чашечек почек, которым была выполнена дистанционная ударноволновая литотрипсия. У 115 (49,3%) больных камни находились в верхней чашечке почки, у 80 (34,3%) – в средней чашечке, у 32 (13,7%) – в нижней чашечке, а у 6 (2,6%) камни одновременно располагались в верхней и средней чашечках. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Полное разрушение камня чашечек почек после дистанционной ударноволновой литотрипсии было диагностировано у 208 (89,3%) больных, частичное – у 18 (7,7%) больных, камень разрушить не удалось у 7 (3,0%) больных. Отхождение всех фрагментов полностью разрушенного камня в течение 3 мес. после литотрипсии имело место у всех больных при локализации камня в верхней чашечке, но у 87,3% больных при локализации камня в средней чашечке и у 50% больных при локализации камня в нижней чашечке. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Для успешного лечения больных нефролитиазом при локализации камня в чашечках почек большое значение имеют правильный выбор показаний и противопоказаний к дистанционной литотрипсии.

Ключевые слова: нефролитиаз, камни чашечек, дистанционная ударноволновая литотрипсия.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess the effectiveness and safety of a new minimally invasive method of treatment of patients with calculi – extracorporeal shock wave lithotripsy. **PATIENTS METHODS.** Extracorporeal shock wave lithotripsy was used in 233 patients with renal calyx calculi. In 115 (49.3%) patients the calculi were found in the upper calyx of the kidney, in 80 (34.3%) – in the middle calyx, in 32 (13.7%) – in the lower calyx, in 6 (2.6%) patients there were calculi in the upper and middle calices. **RESULTS.** Complete destruction of the calculus of the renal calices after extracorporeal shock wave lithotripsy was diagnosed in 208 (89.3%) of the patients, partial – in 18 (7.7%) patients, the calculus was not destructed in 7 (3.0%) patients. Outcome of all fragments of the completely destructed calculus during 3 months after lithotripsy was noted in all patients with localization of the calculus in the upper calyx, in 87.3% of the patients with localization of the calculus in the middle calyx, and in 50% of patients with localization in the lower calyx. **CONCLUSION.** For the successful treatment of patients with nephrolithiasis with calculi localized in renal calices of great significance is the correct decision on the indications and contraindications for extracorporeal lithotripsy.

Key words: nephrolithiasis, calyx calculi, extracorporeal shock wave lithotripsy.

ВВЕДЕНИЕ

Нефролитиаз занимает одно из ведущих мест среди болезней почек во всех регионах земного шара. Многие авторы [1–3] полагают, что нефролитиазом в различных регионах мира страдают от 1,3 до 4,0% населения, причем наиболее часто это заболевание встречается у людей в трудоспособном возрасте. Широкому распространению нефролитиаза способствуют условия современной жизни: гиподинамия из-за технического прогресса, обилие пуринов в пище, приводящее к нарушению фосфорно-кальциевого обмена и синтезу мочевой кислоты, различные экологические нарушения и др. [2, 4].

Описаны различные клинические формы нефролитиаза. Различают камни по их локализации в

органах мочевой системы: камни почечной лоханки, камни чашечек, камни мочеточников, камни мочевого пузыря, камни мочеиспускательного канала [1]. Для выбора метода лечения камней мочевой системы в последние годы считают особенно важным подразделять все конкременты по их плотности, что позволяет прогнозировать разрушение конкрементов во время дистанционной ударноволновой литотрипсии (ДУВЛ) [5].

Камни чашечек почек среди всех камней мочевой системы занимают третье место, уступая по частоте только камням почечной лоханки и мочеточника [6]. Проблема лечения больных с камнями чашечек почек является весьма актуальной в современной урологии. В настоящее время

для лечения камней чашечек почек применяют ДУВЛ, чрескожную пункционную нефрокаликотомэкстракцию, сочетание этих двух методов, контактную литотрипсию после наложения чрескожного нефротомического дренажа, а также и открытое оперативное вмешательство [1, 6, 7]. Изредка используют консервативное лечение больных с камнями чашечек почек, а при локализации так называемого «бессимптомного» камня в нижней чашечке некоторые авторы [8] рекомендуют лишь динамическое наблюдение за больными.

Доказано, что ДУВЛ в наши дни является методом выбора в лечении больных с камнями чашечек почек. Отмечены её преимущества перед такими методами лечения больных с камнями чашечек почек, как открытая операция или чрескожная пункционная нефролитотэкстракция [1, 6, 9]. Однако, несмотря на внедрение в клиническую практику ДУВЛ для лечения больных с камнями чашечек, существует ряд проблем, требующих своего разрешения. Так, до сих пор не уточнены конкретные показания к ДУВЛ у больных с локализацией камней в чашечках почек. В опубликованных работах приведены лишь ближайшие результаты ДУВЛ у больных с камнями в чашечках и остались совершенно неизученными отдаленные результаты этого перспективного и малоинвазивного метода лечения этой группы больных. Не определены факторы, влияющие на отдаленные результаты ДУВЛ у больных с камнями чашечек почек.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Мы наблюдали 365 больных с камнями чашечек почек и у 233 (63,8%) из них была выполнена ДУВЛ. У всех 233 больных этой группы были изучены отдаленные результаты ДУВЛ. Срок наблюдения за больными после ДУВЛ составил от 3 до 12 лет.

Возраст пациентов с камнями чашечек почек перед ДУВЛ составлял от 19 до 63 лет, а средний возраст больных был равным $32,6 \pm 3,3$ года. Большинство пациентов находились в возрастной группе от 25 до 40 лет. Из 233 больных с камнями чашечек, которым была выполнена ДУВЛ, мужчин было 126 (54,1%), а женщин – 107 (45,9%).

У 115 (49,3%) пациентов камни находились в верхней чашечке, у 80 (34,3%) – в средней чашечке, у 32 (13,7%) – в нижней чашечке, а у 6 (2,6%) больных одновременно располагались в верхней и средней чашечках почек. Размеры камней были следующими: от 5 до 10 мм – у 85 (36,5%) больных, от 11 до 15 мм – у 145 (62,2%) больных, от 16 до 18 мм – у 3 (1,3%) больных. При размерах на-

ходящегося в чашечках почки камня менее 5 мм ДУВЛ не выполняли.

В последние годы считают особенно важным перед ДУВЛ подразделять все камни по их плотности, что позволяет прогнозировать разрушение конкрементов во время процедуры [1]. Чаще всего с помощью рентгенокомпьютерной томографии определяют рентгеновскую плотность камней в единицах Hounsfield («Н»). Среди наблюдаемых нами больных с локализацией конкрементов в чашечках почек их плотность от 100 до 300 ед. «Н» имела место у 2 (0,9%) больных, от 301 до 500 ед. «Н» – у 26 (11,2%) больных, от 501 до 700 ед. «Н» – у 49 (21,0%) больных, от 701 до 1000 ед. «Н» – у 104 (44,6%) больных, более 1000 ед. «Н» – у 52 (22,3%) больных.

На тупые боли в области поясницы перед ДУВЛ предъявляли жалобы все 233 больных с камнями чашечек. Гематурия была отмечена у 163 (69,9%), а лейкоцитурия – у 55 (23,6%) больных. Самостоятельное отхождение камней в анамнезе имело место у 7 (3,0%) больных.

Все наблюдаемые нами больные как перед ДУВЛ, так и в ближайшие и отдаленные сроки после разрушения камней были подвергнуты клиническим, лабораторным, ультразвуковым, радиологическим и рентгенологическим методам исследования.

Дистанционную ударноволновую литотрипсию выполняли на литотрипторе «Сонолит-3000» (Франция), на котором локализация камня осуществляется с помощью ультразвуковой диагностической системы «Сигма-1» фирмы «Контрон» (Франция), что позволяет разрушать как рентгенопозитивные, так и рентгенонегативные камни. Рентгенопозитивные камни были выявлены у 210 (90,1%) из 233 наблюдаемых нами больных, а рентгенонегативные – у 23 (9,9%) больных.

Для фрагментации камней, находящихся в чашечках почек, было необходимо выполнить от 1 до 3 сеансов ДУВЛ: у 145 (62,2%) – один сеанс, у 72 (30,9%) – два сеанса и у 16 (6,9%) – три сеанса литотрипсии. За один сеанс ДУВЛ больной получал от 950 до 1700 ударных импульсов при напряжении генератора 13 или 14 кВ. При размерах камня до 10 мм число импульсов ударных волн для полного разрушения камня в среднем составило 1395 ± 142 , от 11 до 15 мм – 1899 ± 285 , а при размерах камня более 15 мм – 2403 ± 205 импульсов. Повторные сеансы литотрипсии чаще всего проводили при мощности генератора 13 кВ, а интервалы между сеансами составляли от 2 нед. до 3 мес. Продолжительность сеанса ДУВЛ была в среднем равной 48 ± 11 мин. Во время литотрипсии для

определения степени дезинтеграции камня применяли ультразвуковой контроль, для чего использовали имеющуюся в комплексе литотриптора «Сонолит-3000» ультразвуковую диагностическую систему «Сигма-1».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты ДУВЛ камней чашечек почек оценивали на основании степени фрагментации конкрементов и отхождения их осколков с мочой. Критериями для оценки ближайших результатов многие авторы [1, 5, 8, 10] считают: 1) полное разрушение камня после первого или повторных сеансов литотрипсии до фрагментов размерами не более 3–4 мм; 2) частичное разрушение камня, если последний был разрушен до фрагментов более 4 мм; 3) камень разрушить не удалось несмотря на выполнение нескольких сеансов ДУВЛ. Одновременно результаты ДУВЛ оценивают и по времени отхождения фрагментов разрушенного камня. Большинство авторов считают ДУВЛ эффективной, если все фрагменты разрушенного камня отошли в течение 3 мес. после литотрипсии.

Среди наблюдаемых нами 233 больных полное разрушение камней чашечек почек после ДУВЛ было диагностировано у 208 (89,3%) пациентов, частичное – у 18 (7,7%) пациентов, камень разрушить не удалось у 7 (3,0%) пациентов. Полная фрагментация камня после ДУВЛ имела место у 109 (90,1%) из 121 больного при локализации камня в верхней чашечке, у 71 (88,7%) из 80 больных при локализации камня в средней чашечке и у 28 (87,5%) из 32 больных при локализации камня в нижней чашечке. Однако, если отхождение всех фрагментов разрушенного камня в течение 3 мес после ДУВЛ наблюдалось у всех 109 (100%) больных при локализации камня в верхней чашечке, то у 62 (87,3%) из 71 больного при локализации камня в средней чашечке и только у 14 (50%) из 28 больных при локализации камня в нижней чашечке. Таким образом, полное разрушение камней чашечек почек во время ДУВЛ с отхождением всех осколков разрушенного камня (т.е. положительный эффект литотрипсии) был диагностирован у 185 (79,4%) из 233 больных, в том числе при локализации камня в верхней чашечке почки – у 109 (90,1%) из 121 больного, при локализации камня в средней чашечке – у 62 (77,5%) из 80 больных, а при локализации камня в нижней чашечке – только у 14 (43,7%) из 32 больных.

Следовательно, результаты ДУВЛ оказались значительно хуже при локализации камней в нижней чашечке почки, что было связано с ее анатомическими особенностями – наличием угла между

лоханкой и нижней чашечкой менее 90°, ширине шейки нижней чашечки менее 4 мм и разветвленной нижней чашечкой. При наличии этих особенностей строения нижней чашечки у 15 наблюдаемых нами больных полное отхождение фрагментов разрушенного камня было отмечено лишь у 3 (20%) пациентов, и при угле более 90° и ширине шейки нижней чашечки более 4 мм – у 11 (84,6%) из 13 больных.

Эффективность ДУВЛ камней чашечек зависела и от плотности разрушаемого камня. Удалось разрушить все камни чашечек у 77 больных при их плотности до 700 ед. «Н», у 92 (88,5%) из 104 больных при плотности камня от 701 до 1000 ед. «Н» и у 39 (75%) из 52 больных при плотности камня более 1000 ед. «Н».

У всех наблюдаемых нами больных с камнями чашечек почек после ДУВЛ была отмечена микро- и макрогематурия, которая у 203 (87,1%) из них прекратилась в течение первых суток и только у 30 (12,9%) пациентов продолжалась на второй или третий день после процедуры. Гематурия была более выраженной, если у больных во время литотрипсии был использован более жесткий режим работы генератора и большее число импульсов ударной волны, и зависела в основном от повреждающего действия ударной волны на почечную ткань.

Обострение пиелонефрита после ДУВЛ было выявлено у 15 (6,4%) больных, а почечная колика – у 41 (17,6%) больного, что было связано с отхождением по мочеточнику фрагментов разрушенного камня.

При оценке отдаленных результатов ДУВЛ (спустя 6 мес. и более) у наблюдаемых больных мы учитывали: 1) наличие истинных рецидивов нефролитиаза; 2) наличие и фазу активности хронического пиелонефрита; 3) динамику функционального состояния почек; 4) необходимость выполнения повторной ДУВЛ или оперативного вмешательства.

Истинные рецидивы камнеобразования имели место у 14 (6,7%) из 208 больных после полного разрушения камня чашечек во время ДУВЛ и отхождения всех фрагментов камня, при этом в течение первого года после литотрипсии – у 5 (2,4%) больных, в течение второго и третьего года – у 4 (1,9%) больных и в течение четвертого-десятого годов после литотрипсии – у 5 (2,4%) больных. Частота истинного рецидива не зависела от локализации камня перед ДУВЛ, а чаще была связана с обострением хронического пиелонефрита, который был диагностирован в отдаленном периоде у 22 (10,6%) больных. Из 14 больных с рецидивным камнеобразованием у 8 камни находились в чашечках почки, а у 6 – в лоханке.

Известно, что все показатели, характеризующие функциональное состояние почек, в течение первых трех суток после ДУВЛ ухудшаются у большинства больных нефролитиазом, однако к 15-му дню после процедуры все они соответствуют исходным данным, а через 3 мес. существенно улучшаются [1, 5]. В отдаленные сроки после ДУВЛ функция пораженной почки на основании данных радиоизотопной ренографии улучшилась у 111 (53,4%) из 208 больных после полного разрушения камня, осталась на прежнем уровне у 92 (44,2%) и ухудшилась только у 5 (2,4%) больных, имеющих рецидивные камни.

Повторная ДУВЛ спустя 6 мес. и более была выполнена у 12 (85,7%) из 14 больных с истинным рецидивом камнеобразования и у 10 (55,5%) из 18 больных после частичного разрушения камня. У других больных были выполнены контактная литотрипсия после наложения чрескожного нефростомического дренажа, чрескожная пункционная нефрокаликотэкстракция или открытое оперативное вмешательство.

ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с полученными данными об эффективности ДУВЛ у больных с камнями чашечек почек мы полагаем, что она является методом выбора при лечении этой клинической формы нефролитиаза. С помощью ДУВЛ удастся полностью разрушить камень, располагающийся в чашечках, у 89,3% больных. Однако положительный эффект ДУВЛ у больных с камнями чашечек почек зависит не только от полного разрушения конкремента, но и от отхождения всех фрагментов разрушенного камня в течение 3 мес. Оказалось, что результат ДУВЛ был значительно хуже при локализации конкремента в нижней чашечке, т.к. при этой форме нефролитиаза отхождение всех фрагментов разрушенного камня было отмечено только у 50% больных после ДУВЛ. Неблагоприятными факторами ДУВЛ у больных с локализацией камня в нижней чашечке являются ширина шейки нижней чашечки менее 4 мм, угол между лоханкой и нижней чашечкой менее 90°, а также разветвленная нижняя чашечка. Эти факторы обя-

зательно следует учитывать при определении показаний к ДУВЛ у больных с камнями, располагающимися в нижней чашечке. Такие больные требуют других методов лечения – чрескожной пункционной нефрокаликотэкстракции, контактной литотрипсии после наложения чрескожного нефростомического дренажа или даже открытой операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для успешного лечения больных нефролитиазом при локализации конкремента в чашечках почек большое значение играют правильный выбор показаний и противопоказаний к ДУВЛ. Эффективность ДУВЛ зависит от локализации камня в чашечках (верхней, средней или нижней), его плотности, анатомических особенностей почки (узкая и длинная шейка чашечек, угол между лоханкой и чашечкой), а также и от имеющихся осложнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН, Дубинский ВЛ. Дистанционная ударноволновая литотрипсия при различных клинических формах нефролитиаза. СПб., 1997; 190
2. Тиктинский ОЛ, Александров ВП. Мочекаменная болезнь. СПб., 2000; 384
3. Kodama M, Kohri K, Kurito T. Extracorporeal shock wave lithotripsy of straghora calculi. *Gut Urol Nephrol* 1989; 21(5): 469-478
4. Полиенко АК, Севостьянова ОА, Моисеев ВА. Влияние некоторых причин на распространение мочекаменной болезни в мире. *Урология* 2006; (1): 74-78
5. Ткачук ВН, Вероман ВЮ, Комяков БК и др. Дистанционная ударноволновая литотрипсия на аппарате «Сонолит-3000». *Урол нефрол* 1991; (5): 22-25
6. Кузнецов ГВ. Методы лечения камней чашечек почек. *Урология* 2002; (5): 73-77
7. Мартов АГ, Крендель БМ, Зенков СС. Эндоскопическая хирургия и дистанционная литотрипсия: Сборник научных трудов. М., 1992; 81-85
8. Трапезникова МФ, Дутов ВВ, Мезенцев ВА. Применение дистанционной литотрипсии у пациентов с камнями нижней чашечки. *Пленум правления Российского общества урологов: Материалы*. М., 1998; 335-336
9. Новиков ВГ, Шамсутов РФ, Смирнов ВИ. Показания к дистанционной литотрипсии при локализации конкрементов в чашечках почек. *Пленум правления Всероссийского общества урологов: Материалы*. М., 1996; 379-380
10. Simon J. Advantages of using a lithotripter with a large focal point in treating kidney stone patients. *XI-th Congress of the European Association of Urology: Abstracts*. Berlin, 1994; 13

Поступила в редакцию 11.03.2006 г.

© А.Г.Кучер, И.Г.Каюков, 2006
УДК 616.61-036.12-08.874

А.Г. Кучер, И.Г. Каюков

ОСОБЕННОСТИ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

A.G. Kucher, I.G. Kayukov

PECULIAR QUALITIES OF NUTRITIONAL MAINTENANCE OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

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

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, лечебное питание, малобелковая диета, кетостерил, соевые протеины

Key words: chronic kidney disease, dietotherapy, low-protein diet, ketosteril, soy proteins.

Состояние питания является важным фактором, который оказывает влияние на заболеваемость и смертность у больных с заболеваниями почек, особенно в терминальной стадии [1]. Среди многих факторов, оказывающих неблагоприятное воздействие на исходы у таких пациентов, ведущую роль играет белково-энергетическая недостаточность (БЭН) [2]. Таким образом, состояние питания в плане исходов у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) приобретает стратегическое значение. Еще более значимым становится его важность с учетом появившейся в обиходе нефрологов новой концепции – понятия хронической болезни почек (ХБП), позволяющей еще в большей степени повысить роль лечебного питания, передвинув его начало на более ранние этапы. В то же время, несмотря на важность лечебного питания в терапии больных с почечными заболеваниями в отечественной литературе, в отличие от зарубежной, нам удалось обнаружить немного сведений о данном виде лечения [2]. Чтобы восполнить этот пробел, и предпринята попытка освещения состояния этой проблемы на современном этапе.

Кратко напомним основные положения о ХБП. Хроническая болезнь почек – это «наличие повреждения почек или снижения уровня функции почек в течение трех месяцев и более, независимо от диагноза» [3]. Классификация ХБП (табл.1), наглядно демонстрирует уровень начала лечебного питания или нутритивной поддержки [3].

Среди многих факторов риска, оказывающих отрицательное воздействие на почки, можно отметить следующие: лекарственные препараты с нефротоксическим действием (антибиотики аминогликозидово-

го ряда, препараты золота, нестероидные противовоспалительные средства, Д-пеницилламин, рентгеноконтрастные вещества и др.), артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, курение, злоупотребление пивом (больше 1,0-1,5 л в день в течение длительного времени). Существенно, что при помощи определенных диетических мероприятий удастся значительно уменьшить отрицательное воздействие на функцию почек некоторых из приведенных выше факторов, а именно: артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета.

При ожирении важен переход на гипокалорийные диеты (не более 1700 ккал/сутки), полное запрещение употребления алкоголя, использование адекватных физических нагрузок (например, ежедневная ходьба от 3 до 5 км), исключение сверхмодных специальных диет для похудения и пищевых добавок, а также, возможно, использование лептина [4]

Наличие у пациента артериальной гипертензии требует поддержания целевого уровня артериального давления путем использования моно- или комбинированной терапии антигипертензивными препаратами (предпочтение отдается блокаторам ангиотензин-превращающего фермента или блокаторами АТ₁-рецепторов ангиотензина II). Диетическая коррекция гипертензивного синдрома заключается в ограничении поваренной соли (до 8 г/сут), консервированных продуктов, пряностей, копченостей, острых блюд, жидкости (не более 2 л/сут). Предпочтение должно отдаваться растительной пище, калорийность рациона от 30 до 35 ккал/сут, целесообразен один разгрузочный день в неделю [5]. Благоприятный эффект имеет сауна

Таблица 1

Классификация хронической болезни почек

Стадия	Характеристика	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Мероприятия
I	Поражение почек с нормальной или повышенной СКФ	≥90	Диагностика и лечение основного заболевания для замедления темпов прогрессирования и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений
II	Поражение почек с умеренным снижением СКФ	60-89	Те же мероприятия. Оценка скорости прогрессирования
III	Средняя степень снижения СКФ	30-59	Выявление и лечение осложнений. Малобелковая диета.
IV	Выраженная степень снижения СКФ	15-29	Подготовка к почечной заместительной терапии
V	Почечная недостаточность	<15	Почечная заместительная терапия

Примечание. Наличие факторов риска при скорости клубочковой фильтрации ≥ 90 мл/мин требует наблюдения и проведения мероприятий по снижению риска развития патологии почек. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

или баня с температурой воздуха не более 80° С 1-2 раза в неделю.

У больных сахарным диабетом необходимо особенно строго соблюдать предписанную диету на протяжении всего срока заболевания. В данной лекции мы не будем приводить рекомендации по лечебному питанию пациентов с сахарным диабетом до развития диабетической нефропатии, так как они подробно излагаются и предоставляются врачами-эндокринологами. В то же время при выявлении у больного диабетической нефропатии возникают особенности диетических режимов, на которых мы остановимся в соответствующем разделе.

Особенности нутритивной поддержки в зависимости от стадий ХБП

При наличии I стадии ХБП проводятся мероприятия по диагностике и лечению основного заболевания для замедления темпов прогрессирования и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В зависимости от основного заболевания пациентам необходимо рекомендовать и соответствующую диету. В этой стадии не требуется ограничения белка (в России за норму можно принять 1 г/кг массы тела в сутки), калорийность рациона не должна превышать 35 ккал/кг/сут, количество потребляемой жидкости не более 2 л/сут. Ограничивается поваренная соль до 8 г/сут. Предпочтение должно отдаваться растительным жирам и сложным углеводам.

Во второй стадии ХБП осуществляются меры, направленные на уменьшение скорости прогрессирования ХБП [5]. В диете требуется ограничение белка с обычными продуктами питания, но не ниже 0,8 г/кг/сут. Около 60% протеинов должны составлять протеины высокой биологической ценности (яичный протеин, белок мяса, рыбы, сои). Энергетическая ценность рациона 35 ккал/кг/сутки. Около 55% энергоемкости рациона следует обеспечивать за счет углеводов, 35% – за счет

жиров. Преимущество имеют полиненасыщенные жиры, ограничиваются продукты с высоким содержанием холестерина, предпочтение отдается сложным углеводам. Ограничения поступления калия, фосфора не требуется. Употребление алкоголя допускается только по усмотрению врача.

В третьей стадии ХБП все усилия направлены на выявление и лечение осложнений, главным образом артериальной гипертензии [5]. Как уже указывалось выше, наряду с обязательной лекарственной антигипертензивной терапией практикуется ограничение поваренной соли до 6-8 г/сут и воды до 2 л/сут. Вторым направлением в этой стадии ХБП являются мероприятия по уменьшению скорости прогрессирования ХБП. Для этой цели используются ингибиторы АПФ, блокаторы АТ₁-рецепторов ангиотензина II (независимо от наличия или отсутствия гипертензионного синдрома), а также малобелковая диета (МБД).

Заметим, что высокое содержание белка в современном рационе жителей большинства развитых стран не только благо, но может нести и ряд негативных моментов, в том числе связанных с влиянием на состояние почек. Наиболее четко эти проблемы разработаны в отношении влияния высокого потребления белка на состояние внутригломерулярной гемодинамики.

Хорошо известно, что белковая нагрузка приводит к нарастанию почечного кровотока и СКФ. С другой стороны, она вызывает уменьшение коэффициента гломерулярной ультрафильтрации (K_f), которое, предположительно, рассматривается как компенсаторная реакция, призванная ограничить неконтролируемое повышение СКФ. Если учесть, что при патологии почек базальная величина K_f зачастую оказывается сниженной, то можно предположить, что дальнейшее снижение исходно невысокого K_f на фоне поступления значительных количеств протеина будет создавать и большую степень противодействия нарастанию гломеруляр-

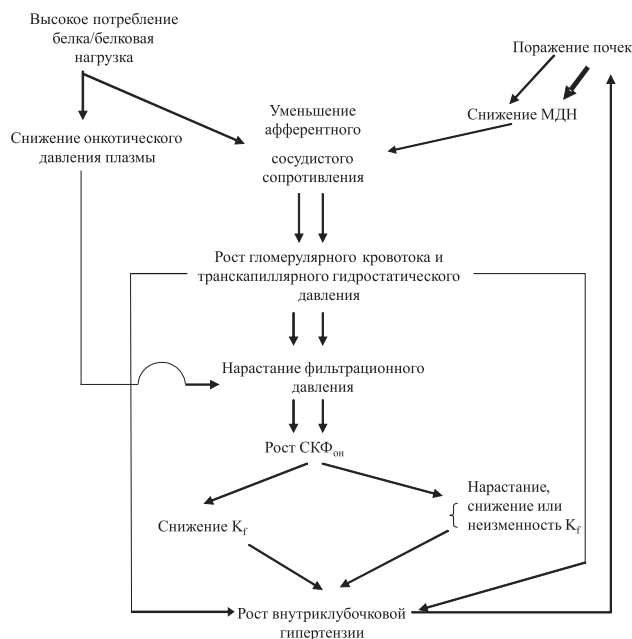


Рис.1. Схема развития и усугубления внутригломерулярной гипертензии при высоком потреблении белка.

ного кровотока или капиллярного гидростатического давления. Для преодоления этого противодействия почкам приходится далее увеличивать объем почечного кровотока. Таким образом, замыкается патологический круг усугубления внутриклубочко-

вой гипертензии (рис. 1). Отсюда, в частности, может следовать то, что при одинаковых уровнях значительного поступления протеина степень интрагломерулярной гипертензии у больных с почечной патологией может оказаться большей, чем у здоровых людей. Все это служит дополнительным теоретическим обоснованием целесообразности включения малобелковой диеты в программы консервативной терапии уже довольно ранних стадий ХБП [6].

Результаты наших исследований с проведением пероральных белковых нагрузок здоровым людям и пациентам с ХБП позволили также сделать предположение о том, что высокое потребление белка не ограничивается воздействием на состояние почечной гемодинамики. Оказалось, что у здоровых добровольцев и некоторых пациентов с нефропатиями высокое потребление протеина ведет не только к росту СКФ, но и увеличивает абсолютную экскрецию осмотических веществ с мочой при неизменных величинах их экскретируемой фракции. Отсюда нетрудно подсчитать, что в такой ситуации транспортная нагрузка на одну канальцевую клетку (или единицу площади поверхности канальца) в условиях послебелковой гиперфилтрации окажется выше, чем при умеренном потреблении белка (рис. 2). Логично ожидать, что рационы со значительным содержанием протеинов способны содействовать и перегрузке канальцевого аппарата почек с последующим развитием его гипертрофии и в дальнейшем усугублением тубулоинтерстициальных повреждений [6].

В конечном итоге можно выделить следующие адаптивные механизмы питания с ограничением протеинов в отношении почек:

- улучшение внутригломерулярной гемодинамики,
- ограничение гипертрофии гломерул,
- снижение транспортной нагрузки на канальцы,
- уменьшение выраженности дислипидемии,
- влияние на почечный метаболизм и ограничение потребления O_2 почечной тканью,
- снижение продукции оксидантов,
- воздействие на функцию Т-клеток,
- подавление выработки ангиотензина II и TGF- β .

Общепринятой считается МБД, обеспечивающая поступление 0,6 г протеина на кг массы тела в сутки.

Необходимо выделить несколько вариантов МБД:

- на основе обычного рациона,
- МБД с включением
 - кетостерила,
 - соевого изолята,
 - эссенциальных аминокислот.

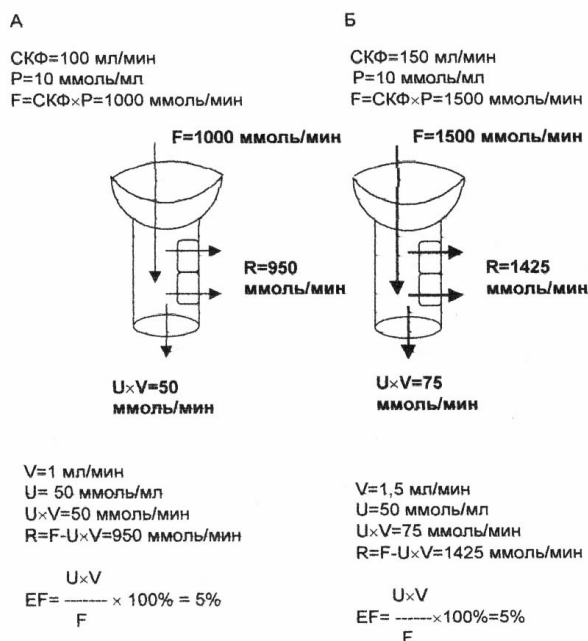


Рис.2. Пример, поясняющий формирование транспортной перегрузки тубулярных клеток в условиях гиперфилтрации, индуцированной нагрузками белком или его дериватами. А - обычные условия, Б - состояние гиперфилтрации, Р - концентрация условного вещества в плазме крови, F, U, U V, R, EF - фильтрационный заряд, концентрация в моче, абсолютная экскреция, абсолютная реабсорбция, экскретируемая фракция этого вещества, V - минутный диурез. При пропорциональном росте СКФ и абсолютной экскреции в полтора раза неизменное число тубулярных клеток вынуждено реабсорбировать значительно больше вещества, что резко увеличивает нагрузку на одну клетку [6].

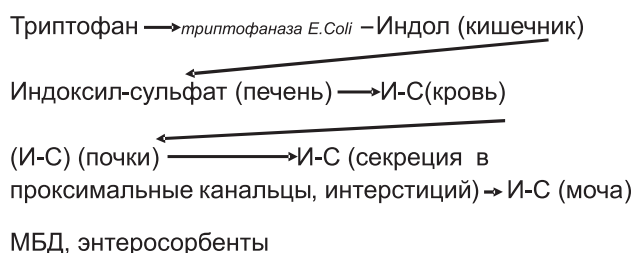


Рис. 3. Метаболизм индоксил-сульфата (И-С).

Следует, помнить, что общая доза белка вместе с добавками не должна превышать 0,6 г/кг/сутки

Назначение МБД, прежде всего, направлено на уменьшение нефросклероза и отдаление срока начала заместительной терапии. Конкретные механизмы замедления процессов склерозирования в почечной ткани под влиянием малобелкового рациона раскрыты не полностью. Однако известно, что при использовании МБД снижается образование оксида азота, различных токсических продуктов (гуанидина, индоксил-сульфата и др.), индуцирующих выработку трансформирующего фактора роста, тканевого ингибитора металлопротеиназ, про-альфа-1-коллагена – известных стимуляторов образования соединительной ткани. Малобелковые диеты с добавлением к рациону соевого белка также уменьшают степень склерозирования в почках, главным образом за счет угнетения тирозин-протеинкиназы, мощного склерозстимулирующего агента. В последние годы получены интересные данные о роли индоксил-сульфата в развитии нефросклероза (рис. 3).

Использование МДБ (возможно, в комбинации с энтеросорбентами) позволяет уменьшить скорость прогрессирования ХБП и отсрочить начало заместительной терапии. Соблюдение режима питания и характера диетических воздействий позволяет «выиграть» от 16 до 24 месяцев бездиализного лечения. Например, под нашим наблюдением находятся двое больных с ХБП III-IV стадии (у обоих мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, подтвержденный нефробиопсией), строго соблюдающих диету, у которых показатели азотистого обмена остаются повышенными и стабильными в течение 64 и 72 месяцев соответственно.

В качестве дополнений в малобелковых диетах наиболее широко применяются соевый белок (соевый изолят) [7] и кетостерил [8].

Соевый изолят SUPRO 760 более чем на 90% состоит из очищенного растительного протеина, содержание углеводов составляет – 0,3%, жиров – 1,0%. В составе продукта отсутствуют фосфор, холестерин, в следовых количествах представлены Na, K, Ca, Cl. Соевый белок представляет интерес, так как он, являясь продуктом растительного

происхождения, содержит все незаменимые аминокислоты в наиболее приемлемых физиологических соотношениях. По качеству белка соевые белки сравнимы с протеинами яиц, в меньшей степени, чем животный белок, способны вызывать гиперфильтрацию, хорошо поддаются кулинарной обработке, имеют более низкую аллергенность по сравнению с животными белками, значительно дешевле смеси эссенциальных аминокислот и кетоаналогов. Также известно о свойствах соевых белков уменьшать риск онкологических заболеваний, снижать выраженность проявлений климактерического синдрома, замедлять развитие остеопороза, снижать холестерин и повышать уровень гемоглобина в крови.

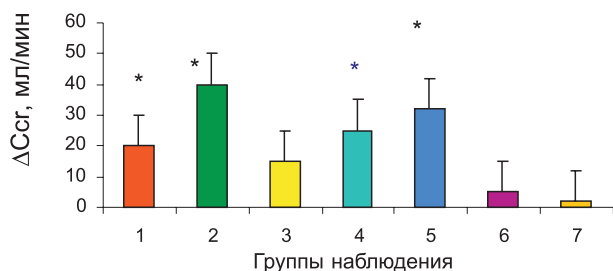
В качестве второго популярного компонента МБД выступает препарат кетостерил. Он имеет следующий состав (формула Циммермана):

- α – кетоаналог изолейцина, кальциевая соль – 67 мг
- α – кетоаналог лейцина, кальциевая соль – 101 мг
- α – кетоаналог фенилаланина, кальциевая соль – 68 мг
- α – кетоаналог Валина, кальциевая соль – 86 мг
- α – гидроксикетаналог метионина, кальциевая соль – 59 мг
- лизина ацетат – 105 мг
- треонин – 53 мг
- триптофан – 23 мг
- гистидин – 38 мг
- тирозин – 30 мг
- кальций – 50 мг
- общий азот – 36 мг.

Использование кетостерила вызывает уменьшение протеинурии, симптомов уремии, признаков метаболического ацидоза, способствует снижению гиперфильтрации в клубочках, оказывает положительное влияние на синтез и деградацию белка, на фосфорно-кальциевый обмен, улучшает метаболизм глюкозы и инсулиночувствительность. Препарат обладает антиоксидантными свойствами.

Как показали наши наблюдения, и соевый изолят и кетостерил вызывают меньшую выраженность нарастания СКФ у здоровых добровольцев при приеме *per os* по сравнению с белками животного происхождения (рис. 4).

Кроме того, результаты исследований, выполненных в НИИ нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (О.Н. Береснева, М.М. Парастаева) на крысах с экспериментальной уремией (5/6 нефрэктомия), показали, что у животных, по-



1 – SUPRO (1,0 г/кг), 2 – мясо (1,0 г/кг), 3 – SUPRO (0,5 г/кг), 4 – мясо (0,5 г/кг), 5 – мочевины, 6 – кетостерил, 7 – мясо+SUPRO (0,6 г/кг); * – различия достоверны по сравнению с исходным.

Рис. 4. Максимальный абсолютный прирост клиренса креатинина у здоровых людей после нагрузки белком и его дериватами.

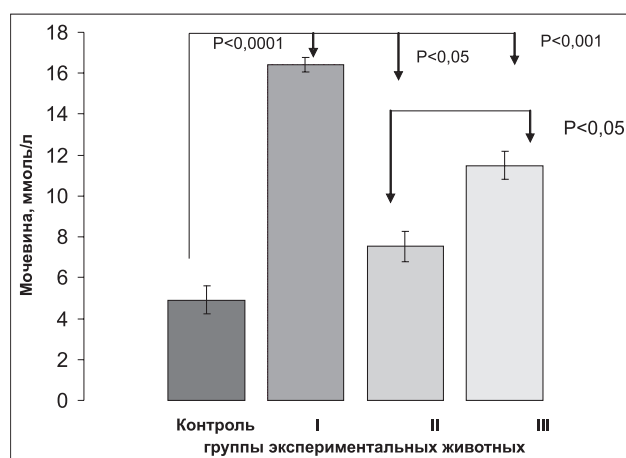


Рис. 5. Концентрация мочевины в сыворотке крови крыс с экспериментальной хронической почечной недостаточностью при различных вариантах рациона (объяснения в тексте).

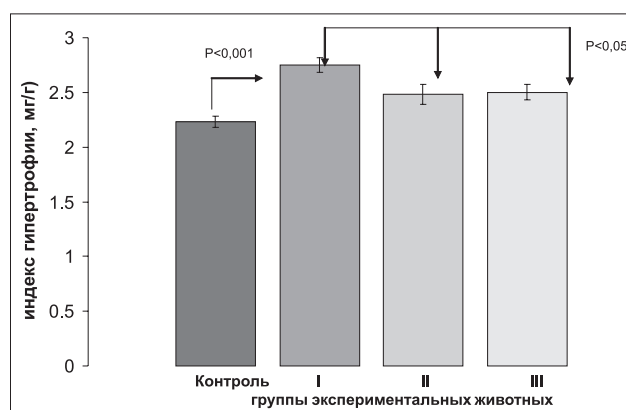


Рис. 6. Индекс гипертрофии левого желудочка у крыс с экспериментальной хронической почечной недостаточностью при различных вариантах рациона (обозначения см. рис. 5).

лучавших в течение 2-х месяцев МБД, дополненную либо кетостерилем (рис. 5, группа II), либо соевым изолятом SUPRO 760 (рис. 5, группа III), отмечались достоверно меньшие уровни мочевины в сыворотке крови, чем у тех, которые содержались на стандартном рационе (рис. 5, группа I). При этом к концу исследования концентрация мочевины в сыворотке крови крыс, находящихся на

МБД с включением кетостерила, оказалась значительно ниже по сравнению с животными, получавшими аналогичный рацион с добавкой SUPRO 760 (см. рис. 5).

Оценка выраженности гипертрофии левого желудочка в этих же выборках экспериментальных животных выявила достоверно меньшую степень ее развития у крыс с почечной недостаточностью, получавших тот или иной вариант МБД (рис. 6).

Кроме того, результаты этих же исследований, подтвердили, что МБД оказывают позитивное влияние на липидный и фосфорно-кальцевый обмен. В целом, можно полагать, что МБД с применением кетостерила или соевого белкового изолята, замедляет прогрессирование экспериментальной ХПН у крыс и оказывает кардиопротективное влияние. При этом рационы с использованием кетостерила, по-видимому, имеют определенные преимущества перед диетами, дополненными соевым изолятом.

Исследования на людях, выполненные в нашей клинике в условиях длительного назначения МБД также подтвердили эффективность такого подхода в плане замедления прогрессирования ХБП. Причем результаты этих исследований дают основания полагать, что включение в малобелковые рационы соевого изолята дает дополнительный позитивный ренопротекторный эффект (рис. 7).

В IV стадии ХБП, когда СКФ снижается до уровней от 29 до 15 мл/мин., проводятся мероприятия по подготовке к почечной заместительной терапии. По-прежнему, актуальным остается применение МБД (0,6 г/кг/сутки в различных вариантах). Противопоказаны диеты с содержанием белка меньше, чем 0,6 г/кг/сутки из-за возможного развития БЭН. Питание с более резким ограничением протеинов (меньше 0,6 г/кг/сутки) может быть рекомендовано короткими курсами (около месяца) только у больных, которым нет возмож-

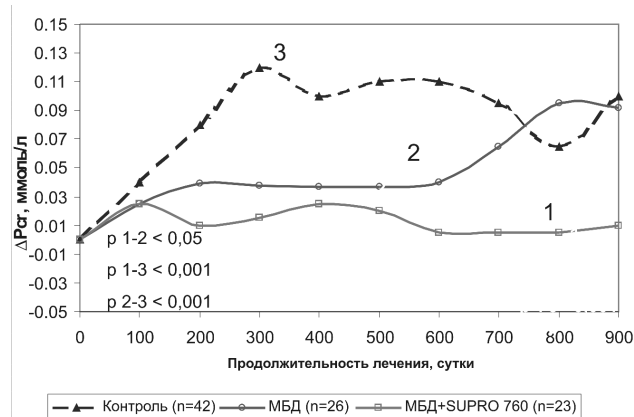


Рис. 7. Динамика прироста концентрации креатинина в сыворотке крови в зависимости от вида диеты.

ности проводить гемодиализ (ГД) или перитонеальный диализ (ПД), а также в целях облегчения страдания (уменьшение тошноты, рвоты, кожного зуда и т.д.). Чтобы не уменьшать энергонасыщенность рациона (не меньше 30 ккал/кг), в его составе рекомендуется увеличивать удельный вес растительных жиров, а также углеводов как сложных, так и рафинированных. В этой стадии необходимо контролировать поступление калия и фосфора. Важно научить больного подсчитывать величину фосфорно-белкового коэффициента (отношение количества фосфора в мг в 100 г продукта к содержанию белка в г в том же весовом эквиваленте). В питании больных с ХБП в додиализном периоде желательно использовать продукты с фосфорно-белковым коэффициентом ниже 20. К ним, в частности, относятся баранина (коэффициент – 9), свинина (9), телятина (10), треска (10), рис (17), яйца (17), соя (17). Значения фосфорно-белкового коэффициента для других продуктов легко получить из таблиц, имеющих во всех руководствах по питанию. Продукты с большими значениями фосфорно-белкового коэффициента в додиализном периоде ХБП желательно употреблять не чаще 1–2 раз в неделю. В частности это относится к молочным продуктам. Часто использовать молоко в качестве источника легкоусвояемого белка не следует, поскольку для получения достаточного количества белка его нужно выпить много, что может привести к перегрузке жидкостью. Не следует также злоупотреблять сырами и творогом. Сыры имеют высокий фосфорно-белковый коэффициент, а творог состоит в основном из белка казеина, который плохо усваивается у больного с ХБП. Лучше использовать кисломолочные продукты: сметану, простоквашу, ацидофилин и т.д. В этой стадии широко используется кетостерил в дозе 1 таблетка на 5 кг массы тела в сутки. Алкоголь не является жизненно необходимым питательным веществом, но энергетическая ценность его очень высока. Решение о назначении алкоголя должно приниматься исключительно врачом, исходя из особенностей конкретной ситуации. В некоторых случаях он может быть использован, но не более 20 г в сутки для женщин и 60 г для мужчин. Предпочтение отдается красным или белым винам.

Помимо контроля за количеством белка и фосфора в диете, больные с ХБП в преддиализной стадии должны строго следить за содержанием в ней калия. Следует помнить, что наиболее богаты калием прежде всего сухофрукты (особенно изюм и курага), цитрусовые, овощи (особенно картофель), зелень, соки, орехи, какао, овсяные хлопья, отруби. Суточное поступление калия с пищей не должно превышать 2 г.

К важным мероприятиям лечения больных с ХБП можно отнести и поддержание в организме баланса натрия. При ХБП почки выводят натрий хуже и происходит задержка его в организме. Однако вместе с натрием задерживается и вода. Увеличение содержания натрия и воды, в свою очередь, может способствовать нарастанию артериальной гипертензии. Поэтому больным с ХБП в додиализном периоде обычно назначают диету с низким содержанием натрия (количество этого элемента в большинстве продуктов питания достаточно велико и потребности организма в нем даже здорового человека вполне покрываются без употребления поваренной соли). Тем не менее, нередко разрешается прием небольшого количества поваренной соли (обычно 5–7 г в сутки). Строгий бессолевой режим должен соблюдаться при выраженных отеках и высокой гипертензии. Следует также помнить, что вся пища для больного с ХБП должна готовиться без соли и лишь потом досаливаться тем ее количеством, которое пациенту разрешено или рекомендовано.

Пациенту с ХБП очень важно контролировать количество потребляемой воды. Обычным правилом является потребление воды в количестве, равном выделенному за сутки с мочой плюс 300–500 мл. При выраженных отеках, наличии сердечной недостаточности, высокой артериальной гипертензии количество потребляемой жидкости приходится еще более уменьшать. Больному в поздних стадиях ХБП необходимо ежедневно или через день измерять суточный диурез.

Организм больного с ХБП крайне важно обеспечивать достаточным количеством энергии. Общее количество энергии, необходимое в сутки, составляет 30–35 ккал на кг массы тела. Поскольку потребление белка у больных с ХБП в додиализном периоде ограничивается, основными «поставщиками» энергии должны стать жиры и углеводы. Увеличение потребления липидов должно происходить прежде всего за счет растительных жиров, содержащих ненасыщенные жирные кислоты. Источниками ненасыщенных жирных кислот являются, в основном, растительные масла (подсолнечное, оливковое, кукурузное, соевое и др.), орехи, овсяная и гречневая крупы.

Около 45% энергии человек получает за счет углеводов. Необходимо помнить, что многие питательные углеводсодержащие вещества имеют избыточное количество калия, что заставляет их употреблять с осторожностью. Углеводы содержатся в сахаре, фруктах, овощах, картофеле, зерновых и мучных изделиях. Больным с ХБП в качестве заменителей сахара неплохо использовать мед.

Во многих случаях в организме больных с ХБП наблюдается недостаток витаминов. Чаще всего не хватает витаминов В₆, фолиевой кислоты, С, А, D. Потребность в дополнительном приеме витаминов должна покрываться за счет продуктов питания. Особенно осторожно следует относиться к приему высоких доз витамина С (может вызвать отложение солей кальция в тканях). Еще более опасно самолечение современными лекарственными формами витамина D (кальцитриол, 1-альфа-кальцитриол).

Использование диетических рекомендаций в течение длительного времени (годы) требует от пациента высокой дисциплины и силы воли. Облегчить тяготы ограничения приема пищи могут следующие мероприятия: консультативные беседы с больным один раз в 3 месяца, использование в диетах принципа большого количества продуктов, применение различных вариантов диет (стандартная МБД, варианты картофельно-яичной, «шведской», рисовой диет, дни «однообразного питания» и т.д.). С психологической точки зрения для пациента полезно применение «дней анархии» в диете, когда один раз в 2 недели больной не придерживается диеты в течение дня. Однако необходимо контролировать прием соли и воды.

В V стадии ХБП, когда СКФ составляет менее 15 мл/мин, проводят наложение артерио-венозной фистулы и переводят больного на гемодиализ или перитонеальный диализ.

В рационе питания больных в диализном периоде ХБП должно быть меньше жидкости, натрия (соли), калия, фосфора, достаточно белка и много энергии [9].

С началом лечения диализом количество мочи, как правило, непрерывно падает. Обычно не следует потреблять жидкости больше, чем суточный диурез плюс 500-800 мл воды. Нарастание массы тела между сеансами диализа не должно превышать 2-2,5 кг/сут. Желательно равномерно распределять прием жидкости в междиализном периоде, стремясь к тому, чтобы суточная прибавка веса составляла около 1 кг. При лихорадке, или повышении температуры окружающего воздуха потребности в жидкости могут возрасти. Следует напомнить, что такие блюда, как супы, подливы, мороженое, сиропы, практически полностью представляют собой жидкости и должны приравниваться к воде. Например, 100 г мороженого = 100 мл воды.

Больным на диализе в сутки обычно разрешается прием 6-8 г соли. Однако зачастую лучше не применять соль вовсе. Вместо нее для улучшения вкусовых качеств можно использовать в небольших

количествах специи, пряности, травы, разбавленную горчицу, чеснок, лук, слабый раствор уксуса.

Собственные почки у больных с ХБП на ГД выделяют очень мало или почти не выделяют калий. Весь излишек калия может быть выведен только за счет диализа. Пациенты должны практически исключить продукты, богатые калием: сухофрукты, цитрусовые, некоторые овощи (картофель), зелень, соки, орехи, какао, овсяные хлопья, отруби.

Для уменьшения содержания калия (и натрия) в картофеле и других овощах можно очищенные, мелко нарезанные продукты вымачивать в воде в течение 6-10 часов, несколько раз меняя воду. Такая процедура может снизить количество калия в овощах на две трети. В целом обычно нельзя потреблять более 2000 мг калия в сутки. Для уменьшения содержания калия и натрия в овощах эффективен способ замораживания-оттаивания (его еще называют диализом овощей). Картофель, морковь, свеклу, брюкву очищают, нарезают ломтиками толщиной около 3 мм и замачивают в теплой воде по крайней мере на 2 часа. Объем воды для замачивания должен превышать объем овощей в 10 раз. После замачивания овощи промывают и варят в течение 5 минут, при этом объем воды должен в 5 раз превышать объем овощей. Отваренные овощи (можно заранее расфасовать по порциям) замораживают в морозильной камере и затем используют по мере необходимости, предварительно разморозив при комнатной температуре.

Накопление фосфора у пациентов с почечной недостаточностью, получающих терапию гемодиализом, и развитие гиперфосфатемии встречается очень часто. Одним из путей предотвращения таких осложнений является потребление продуктов с фосфорно-белковым коэффициентом меньше 20, желательно также избегать продуктов с высоким фосфорно-белковым коэффициентом (например, сыры от 27 до 40).

Усиление катаболических процессов в диализном периоде кардинально меняет требования к потреблению белка. Диета больных с ХБП на ГД должна быть высокобелковой. Несоблюдение этого правила может вызвать снижение мышечной массы, истощение, ухудшить качество жизни. Расчетным показателем является 1-1,2 г белка на кг массы тела в сутки, а иногда и больше. Очень важно, чтобы в пищу употреблялись полноценные белки, содержащие незаменимые аминокислоты. Из животных белков следует предпочитать белки куриных яиц и мяса птицы. Однако многие полноценные белковые продукты питания содержат много калия и фосфора. Поэтому пациентов при лечении

Таблица 2

Рекомендации по использованию пищевых продуктов у больных, получающих ГД или ПД

Пищевые продукты	Рекомендуется	Не рекомендуется
Мясо, домашняя птица, рыба всех сортов	Около 100-150 г/сут	Рыбные консервы, копченые рыба, мясо
Субпродукты	Не рекомендуются	Все сорта
Колбаса	Около 50 г в сутки	Колбасы жирных сортов
Яйца	1-2 яйца ежедневно	Яичный порошок
Масла, жиры	Диетический маргарин, растительные масла (оливковое, подсолнечное, репейное, кукурузное)	Топленый жир, шпик, майонез
Овощи, картофель	При нормальном содержании калия разрешены все овощи, салаты и картофель. При повышенном содержании калия овощи и картофель должны быть вымочены в воде, хлебобулочные изделия, подслащенные сахарином	Горох, бобы, чечевица, маслины, спаржа, готовые блюда из картофеля
Молоко, сметана, творог, молочные продукты	150 г в сутки	Сухое молоко, сгущенное молоко
Сыр	Около 40 г в сутки	Плавленные сыры
Зерновые продукты, хлеб, хлебобулочные изделия	Рис, макаронные изделия, мука, манная крупа, хлеб всех сортов в малых количествах, хлеб «Здоровье», хлебобулочные изделия, подслащенные сахарином	Изделия из муки грубого помола, отруби, овсяные хлопья, ржаной хлеб, хлебобулочные изделия, подслащенные сахаром
Сахар и кондитерские изделия	Сахарин в таблетках и жидкий, в малых количествах кондитерские изделия, подслащенные сахарином, диетический мармелад	Сахар, мед, кондитерские изделия, изготовленные из сахара, какаосодержащие кондитерские изделия, шоколад
Фрукты	При нормальном содержании калия разрешены все виды фруктов. При повышении концентрации калия только раз в день около 100 г фруктов в сыром виде или 150 г компота	Сушеные фрукты (киви, курага, бананы и т.д.)
Напитки	Кофе, чай, лимонад, минеральная вода, количество жидкости индивидуально	Быстрорастворимые напитки, какаосодержащие напитки, кола, сахаристые напитки. При повышении концентрации калия – фруктовые и овощные соки
Приправы	Поваренная соль индивидуально, травы и приправы в малых количествах	Заменители поваренной соли и изготовленные с ее использованием продукты, дрожжевой экстракт, томатная паста, кетчуп
Алкоголь	Рекомендуется при ГД	Все виды

гемодиализом желательнее несколько ограничивать в потреблении пищевых белков, нередко добавляя кетостерил или соевый белковый изолят. Кетостерил назначают по 1 таблетке на 5 кг массы тела в сутки [10], а изолят по 0,3 г на кг массы тела в сутки.

Потребность в энергии у пациентов, получающих лечение ГД, высока. Обычно она составляет 35–40 ккал на 1 кг массы тела в сутки. Она зависит от массы тела больного и его физической активности. При легкой физической нагрузке потребность в энергии составляет 35 ккал на 1 кг идеальной массы тела в сутки, при обычной – 40.

Несмотря на то, что пациенты с ХБП на программном гемодиализе обычно получают много белка, значительная часть их энергетической потребности покрывается за счет жиров и углеводов. Как и в додиализном периоде, предпочтение следует отдавать растительным жирам. Целесообразно употребление рыбьего жира, однако необходимость его применения надо рассматривать индивидуально. В ряде случаев часть энергетической потребности можно покрывать за счет алкоголя. Обычно он назначается в тех же количествах, что и в додиализном периоде. Потребление угле-

водов у больных с ХБП на диализе подчиняется тем же правилам, что и у пациентов в додиализном периоде. Высокоуглеводные продукты с большим содержанием калия противопоказаны. Потребность в витаминах у больных при лечении ГД возрастает. Обычно таким пациентам приходится принимать дополнительное количество витаминов в виде таблеток, порошков и т.д. Однако бесконтрольный прием современных витаминных препаратов опасен и может вызвать тяжелые осложнения.

Требования в отношении питания при лечении перитонеальным диализом менее строгие, чем при гемодиализе. При ПД организм непрерывно подвергается дезинтоксикации, отсюда «границы переносимости» для калия, фосфора, натрия и жидкости лежат несколько выше, чем при лечении ГД. При ПД теряется больше белка, чем при ГД, поэтому следует ежедневно принимать около 1,5 г протеина на 1 кг массы тела больного в сутки. Около 60% белка при этом должны быть биологически полноценными для того, чтобы обеспечить достаточное снабжение незаменимыми аминокислотами. Целесообразно ограничивать потребление жиров и углеводов, так как организм ежедневно

через диализный раствор получает от 400 до 800 ккал энергии в виде глюкозы. Больным показан более активный двигательный режим, чтобы предотвратить отложение жира в подкожной клетчатке, а также увеличение концентрации липидов в сыворотке крови. Преимущественно должны использоваться жиры с большей долей ненасыщенных жирных кислот (растительные масла, маргарин). В противоположность этому доля углеводов в диетическом энергообеспечении не должна превышать 35%. Предпочтение отдается сложным углеводам и ограничиваются рафинированные. Водорастворимые витамины, особенно витамин В₆ и витамин С, должны назначаться перорально в качестве заместительной терапии.

Чтобы смягчить ощущения переполнения в животе, обусловленные диализом в брюшной полости, пациенты должны принимать пищу дробно, малыми порциями. Алкоголь пациентам, получающим ПД, противопоказан. В табл. 2 приводятся некоторые советы по использованию ряда пищевых продуктов для больных на ГД и ПД.

Особенности лечебного питания больных с сахарным диабетом с диабетической нефропатией в додиализном периоде

Принципы лечебного питания у пациентов с доказанной диабетической нефропатией (III – начало V стадии диабетической нефропатии по классификации С.Е. Mogensen) сходны [11]. При выявлении признаков ДН необходимо ограничивать поступление белка с пищей. В отношении данных категорий больных используются подходы к лечебному питанию, характерные для додиализного периода ХБП. Доза протеина обычно составляет 0,6 г/кг массы тела в сутки. При этом общая энергообеспеченность рациона должна достигать примерно 35 ккал/кг массы тела в сутки [12]. Несоблюдение требования по энергоемкости через некоторое время может привести к развитию гипокалорийности и недостаточности питания, основным проявлением которой является снижение веса. Для обеспечения надежного состояния питания, учитывая уменьшенное поступление белка, в рационе приходится увеличивать долю либо углеводов, либо жиров. Для энергвозмещения предпочтительнее углеводы. Повышение количества углеводов содействует улучшению эффекта инсулина и снижению инсулинорезистентности. Напротив, увеличение в рационе насыщенных жиров способствует угнетению действия инсулина, хотя преобладание в рационе полиненасыщенных жиров ингибирующим влиянием на эффект этого гормона не обладает.

Таким образом, больным диабетом с наличием ДН следует рекомендовать диету с ограничением белка. Дефицит энергии необходимо компенсировать за счет не жиров, а углеводов. Уровень гликемии должен регулироваться адекватной дозой инсулина или увеличением приема пероральных антидиабетических средств.

В лечебном питании больных с инсулинозависимым сахарным диабетом количество потребляемых углеводов принято оценивать по хлебным единицам (ХЕ). Одна ХЕ соответствует 12 г углеводов. Она представляет собой кусочек черного ржаного хлеба грубого помола или специального хлеба для диабетиков, содержащего добавки овса. В реальности ХЕ примерно равна куску кирпичика черного хлеба, разрезанного вдоль пополам и потом еще раз разрезанного на кусочки толщиной около 1 см. Масса такого кусочка хлеба составляет около 25 г. В питании пациентов с СД типа II необходимости в учете потребления углеводов по ХЕ нет. В этом случае важнее подсчитывать калорийность (энергообеспеченность) пищи по общим принципам. При «сгорании» в организме 1 г белка получается 4 ккал, 1 г жира – 9 ккал, углеводов – 4 ккал, 1 г алкоголя – 7 ккал.

Заметим, что в реальности назначение МБД пациентам с сахарным диабетом представляет очень большую сложность. Особенно это касается больных с СД типа I. Эти люди иногда с детства воспитаны на необходимости соблюдения совсем других принципов питания. Зачастую такая точка зрения поддерживается и врачами-эндокринологами, плохо знакомыми с теми возможностями, которые может дать МБД для контроля за течением ДН.

Практика применения МБД, причем не только пациентам с СД, свидетельствует о том, что использование данного вида терапии требует очень тесного сотрудничества между врачом и больным. При этом пациент должен доверять лечащему доктору, осознавать тяжесть своего состояния и свои перспективы. *Если больной не настроен на соблюдение рекомендаций по лечебному питанию, то лучше не настаивать на применении МБД.*

Наш опыт использования малобелковых диет у пациентов с ХБП свидетельствует о том, что наиболее четко склонны выполнять соответствующие предписания женщины, имеющие малолетних детей, которых они хотят «дотянуть» до более-менее зрелого возраста, пока им самим не окажется абсолютно необходимой заместительная почечная терапия. Эти же пациентки обычно очень строго соблюдают и рекомендации по приему соответствующих лекарственных препаратов. Второй ка-

тегорией больных с ХБП, готовых выполнять соответствующие диетические предписания, нередко являются военнослужащие, обычно уже находящиеся в отставке. Эти люди в силу воспитания склонны к порядку и дисциплине. Очень сложно добиться исполнения рекомендаций по лечебному питанию у подростков или молодых пациентов с ХБП, которые долгое время не понимают тяжести своего состояния и возможных последствий.

Рассматривая проблемы лечебного питания при ХБП нельзя обойти вниманием один спорный момент, касающийся целесообразности применения МБД. Некоторые нефрологи, обычно узкие специалисты в области заместительной почечной терапии, возражают против назначения малобелковых рационов пациентам в додиализной стадии ХБП [13]. При этом они обычно опираются на результаты некоторых исследований, показавших, что наличие гипоальбуминемии увеличивает риск смерти на гемодиализе [14–16]. Не оспаривая самого факта негативного влияния низкого уровня сывороточного альбумина на течение терминальной почечной недостаточности, заметим, что ни в перечисленных выше статьях, ни в других доступных нам литературных источниках не приводится данных о том, что гипоальбуминемия развилась в результате использования малобелковой диеты в додиализном периоде. Низкая концентрация альбумина в сыворотке крови больных с ХБП не обязательно определяется малым потреблением белка с пищей. Гипоальбуминемия, как известно, может быть связана со многими другими причинами (заболевания печени, системные заболевания соединительной ткани, нефротический синдром и т.д.). Мы, ссылаясь на собственный опыт и данные зарубежных авторов, можем высказаться о положительном влиянии МБД на течение ХБП. Эту точку зрения подтверждают результаты ряда исследований [17–19]. Например, в обстоятельной работе D. Fouque и соавт. [19] показано, что диета с содержанием белка в количестве 0,6 г на 1 кг массы тела в сутки замедляла скорость прогрессирования почечной недостаточности и не вызывала других побочных эффектов, в том числе и гипоальбуминемии. Особо хотелось бы заметить, что наряду с количеством и качеством белка необходимо очень строго контролировать уровень энергонасыщенности рациона. Он не должен быть ниже, чем 35 ккал на 1 кг массы тела в сутки. При дефиците калорий белок будет использоваться как «энергетический» материал, а не как пластический. Кроме того, диета должна быть сбалансированной по основным ингредиентам (белкам, жирам, углеводам).

Как уже отмечалось ранее, крайне важным вопросом диетотерапии больных с ХБП является дисциплинированность пациентов в отношении соблюдения требований к основным составляющим пищевого рациона. Огромную помощь в решении этого вопроса оказывают врачи-диетологи или врачи-нефрологи, серьезно знающие суть этой проблемы. К большому сожалению, отсутствие таких специалистов резко снижает эффективность данного вида лечения. Эта проблема значима не только для России. Например, в США только треть больных, поступающих на заместительное лечение, в додиализном периоде получали консультации от квалифицированных врачей-диетологов [20, 21].

В заключение вновь следует обратить внимание на некоторые организационные моменты, которые должны учитываться при планировании и проведении лечебного питания. Крайне важно, чтобы эту работу возглавлял врач-диетолог, контролирующий клинические проявления белково-энергетической недостаточности, состав пищевого рациона и пересмотр его как минимум 1 раз в 3–4 месяца. Также необходимо обращать внимание на выраженность физических нагрузок, их переносимость, руководствуясь общим состоянием пациента, изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы (пульс, артериальное давление), анализом состава тела, особенно мышечной массы. Чтобы результаты были более качественными, следует практиковать обучение больных правилам рационального питания, выбора продуктов, контролировать дисциплинированность пациентов, правильность заполнения пищевых дневников и подсчета главных ингредиентов (белков, жиров, углеводов). Всегда нужно помнить о социальной защищенности больных, включающей организацию транспорта, помощь в трудоустройстве, предоставлении льгот на приобретение кетостерила, соевых изолятов, других пищевых добавок.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ishimura E, Okuno S, Kim M et al. Increasing body fat mass in the first year of hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (9): 1921-1926
2. Кучер АГ. Лечебное питание у больных с хронической почечной недостаточностью. Автореф дисс... докт. мед. наук, СПб., 2000; 31
3. National Kidney Foundation. K/DOKI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [suppl 1]: S1-S 266
4. Wiecek A. How does leptin contribute to uraemic cachexia? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (12): 2620-2622
5. Кучер АГ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Ермаков ЮА. Настольная книга по питанию больных с хронической почечной недостаточностью, ред. АВ Смирнов. Знание, СПб, 2004; 189
6. Кучер АГ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Ермаков ЮА. Влияние количества и качества белка в рационе на деятельность почек. *Нефрология* 2004; 8(2): 14-34

7. Trujillo Y, Ramirez V, Perez Y et al. Renal protection by a soy diet in obese Zucker rats is associated with restoration of nitric oxide generation. *Am J Physiol Renal Physiology* 2005; 288 (1): F108-F116
8. Teplan V. Pharmacological features of a keto amino acid therapy. *Am J Kidney Dis* 2005; 25 (1): 13-15
9. Szeto C-C, Chow KM. Metabolic acidosis and malnutrition in dialysis patients. *Semin Dial* 2004; 17 (5): 371-375
10. Draibe S. Nutritional requirement during long-term dialysis treatment and nutritional status of dialysis patients – what is the optimal amount of protein? *Am J Kidney Dis* 2005; 25 (1): 26-27
11. Teplan V. Standards of care for diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 25 (1): 18-21
12. Zakar G. Clinical studies on keto/amino acid supplementation of dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 25 (1): 27-28
13. Стецюк ЕА. Малобелковая диета приказывает долго жить. *Нефрология* 2004; 8 (1): 103-105
14. Barret BS, Parfrey PS, Morgan S et al. Prediction of early death in end-stage renal disease patients starting dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 29 (2): 214-222
15. McCusker F, Teehan BP, Thorpe KE et al. How much peritoneal dialysis is required for the maintenance of a good nutritional state? *Kidney Int* 1996; 50 [Suppl 56]: S56-S61
16. Held PJ, Port FK, Garcia JR et al. Hemodialysis prescription and delivery in the US. Results from the USRDS case mix study. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 328
17. Aparicio M, Chauveau, DePrecigout V et al. Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal disease treated by a supplemented very low protein diet. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 708-716
18. Kopple JD, Levey AS, Chumlea WC et al. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. *Kidney Int* 2000; 57: 1688-1703
19. Fouque D, Wang P, Laville M et al. Low protein diets for chronic renal failure in non-diabetic adults (Cochrane Review). In: Cochrane Database of Systematic Reviews. Cochrane Library. 2003, Issue 1. Oxford: Update Software, CD 011892: 1-18.
20. United States Renal Data System: The USRDS Morbidity and Mortality Study Wave 2. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 [Suppl 1]: S67-S85
21. Mehrotra R, Nolph KD. Treatment of advanced renal failure: low-protein diets optimally initiation of dialysis? *Kidney Intl* 2000; 58 (4): 1381-1388

Поступила в редакцию 10.06.2006 г.

© Б.И.Шулутко, С.В.Макаренко, 2006
УДК 616.61-002.3-036.12

Б.И. Шулутко, С.В. Макаренко

ХРОНИЧЕСКИЙ ПИЕЛОНЕФРИТ – ОН ЕСТЬ ИЛИ ЕГО НЕТ?

B.I. Shulutko, S.V. Makarenko

CHRONIC PYELONEPHRITIS – WHETHER IT EXISTS OR NOT?

Санкт-Петербургский медицинский институт Международного университета фундаментального обучения, Россия

Ключевые слова: пиелонефрит, определение, диагностика.

Key words: pyelonephritis, definition, diagnosis.

Начнем с цитат: «Хронический пиелонефрит – самое частое (!) заболевание почек, этой теме посвящена специальная лекция в программе обучения студентов... Несмотря на это, распознать хронический пиелонефрит сложно. Частота диагностических ошибок достигает 50%, т.е. запоздалая диагностика имеет место у каждого второго больного.

Причины трудностей диагностики: часто протекает латентно (у 1/3 больных); часто на ранних стадиях – длительная ремиссия; часто (!) АГ – единственный или ведущий симптом; физикальное исследование не выявляет характерных признаков.

Информативные признаки – обнаружение факторов риска: сахарный диабет, аденома предстательной железы, аднексит, подагра, прием нефротоксических лекарств (фенацетин, сульфаниламиды и т.п., кортикостероиды); выявление в анамнезе: в детстве так называемый пиелит, в период замужества – дефлорационный цистит (пиелит «медового месяца»), в период беременности – пиелит беременности; дизурические расстройства; так называемая немотивированная субфебрильная температура; умеренная стабильная АГ, но уменьшающаяся на фоне антибиотикотерапии (!); сравнительно частое злокачественное течение АГ; при **повторных многократных** исследованиях мочи – лейкоцитурия, незначительная протеинурия, реже – гематурия; бактериурия;...» [1].

Поскольку цитируемая статья написана не нефрологом, ее автору пришлось обращаться за материалом к специалистам. Источники этих сведений очевидны. В 2000 году в монографии С.И.Рябова «Нефрология» [2] раздел, посвященный пиелонефриту, написан в традициях А.Я.Пытеля [3]. Поскольку сделано это экс-главным нефрологом Санкт-Петербурга (в 2000 году), что автоматически является руководством к дей-

ствию, то можно считать, что проблема существует. Напомним основные положения (цитируем С.И. Рябова): «...Хронический пиелонефрит – инфекционно-воспалительное заболевание слизистой оболочки мочевыводящих путей и тубулоинтерстициальной ткани почек. ... на долю пиелонефрита приходится 55,2% всех больных с заболеванием почек». По-прежнему пиелонефрит делится на первичный («гематогенные очаги распространения инфекции») и вторичный – восходящий – урогенный. Далее: «... микробные тела проникают с током крови в перитубулярные капилляры, где оседают и вызывают очаговое воспаление».

Первое желание авторов было обвинить всех в консерватизме и недостаточной компетентности, но позже стало ясно, что сегодняшние представления о пиелонефрите – зеркало нашей медицины в целом. Здесь и нежелание раздумывать над прочитанным, и слепая вера в авторитеты («а если это перевод с!»), и наша всеобщая нищета – кому все это нужно, если главная забота – выжить. Объяснений найти можно много. Хуже другое. Авторы прекрасно понимают, что многолетние попытки предложить новое видение старых представлений – не что иное, как война с ветряными мельницами.

Хочется выразить обиду и в адрес редколлегии журнала «Нефрология». Большинство наших статей [4 и др.] содержат конкретные предложения, хотя и носят дискуссионный характер (их и помещают в соответствующий раздел). А что дальше? Для чего это делается? Давайте обсуждать, если высказанное нами на страницах уважаемого журнала действительно носит дискуссионный характер! Почему мысли о генетической природе артериальной гипертензии, высказанные одним из авторов в нефрологической аудитории в начале 80-х годов (!) прошлого столе-

тия сегодня являются аксиомой, но пришедшей с Запада? То же самое касается и пиелонефрита¹.

Все, что вы найдете в этой статье, сказано и написано нами в конце 70-х. Может быть, редколлегия откроет дискуссию по данному вопросу? Мы никогда не претендовали на роль оракула – давайте спорить! Ведь только так можно двигаться вперед.

Итак, попробуем еще раз разобраться.

Первое «осознанное» описание пиелонефрита приписывают M.Lohlein (1917) [5], хотя историю, по-видимому, нужно отсчитывать от 1882 г., когда E.Wagner [6] при изучении 150 аутопсийных сморщенных почек в 5 случаях (сразу же отметьте, что эти 5 случаев составляют 3,3%) обнаружил изменения, принципиально отличные от остальных и характеризующиеся меньшей зернистостью и неравномерным сморщиванием почек, уменьшением числа клубочков, появлением необычных кистозных расширений канальцев, сопутствующими изменениями лоханки и мочеточников.

Впервые описание воспаления почечной лоханки было сделано в 1894 г. T.Escherich. В 1899 г. [7] К.Я.Степанов (цит. по О.Л.Тиктинскому) [8] и в 1913 г. М.Н.Москалев создали экспериментальную модель пиелонефрита. В 1910 г. M.Thiemich [9] сделал важное наблюдение, что воспаление почечной лоханки сопровождается изменениями паренхимы почек. Указанные морфологические изменения, особенно распространенное рубцевание почечной ткани, сопровождались отчетливыми клиническими проявлениями со снижением функции почек [10]. Последний описал трех молодых женщин, умерших при явлениях уремии и артериальной гипертензии. Диагноз пиелонефрита был подтвержден на аутопсии.

Поразительно, но в классическом труде F.Volhard и T.Fahr (1914) «Брайтова болезнь почек» [11] пиелонефрит не упомянут. Клиническая картина пиелонефрита максимально полно для того времени была описана W.Longcope и W.Winkenwerder в 1933 г. [12]. В последующем наиболее интересные описания пиелонефрита были сделаны J. Brod [13] и хорошо всем нам известным Р. Kimmelstiel [14]. В 1988 г. в Англии была опубликована прекрасная книга R.Maskell,

специально посвященная воспалительным процессам в почках [15].

Очевидно, что пиелонефрит рассматривается как один из видов тубуло-интерстициального воспалительного процесса. Однако сказать это – значит, не сказать ничего. Далее начинаются терминологические проблемы, влекущие за собой смешение понятий, что, в свою очередь, не дает возможности должным образом разграничить разные воспалительные патологические состояния. До недавнего времени пиелонефрит был если не единственным, то, бесспорно, доминирующим заболеванием в группе неиммунных воспалительных болезней почек. В последние годы стали смотреть шире, и пиелонефрит уже стал **одной из форм** тубуло-интерстициального патологического процесса. Причем описание некоторых заболеваний, относящихся к группе тубуло-интерстициальных болезней, до боли напоминает то, что мы всегда считали собственно пиелонефритом.

Сказанное вынуждает нас взглянуть на проблему пиелонефрита, не ограничиваясь узкими рамками одного заболевания. Нужно, наконец, определиться в терминах и понять, что мы имеем в виду, когда говорим о пиелонефрите или ставим такой диагноз пациенту.

Каждый нефролог по-своему трактует тубуло-интерстициальные болезни, большинство рассматривают объединенную группу, включающую в себя преимущественное поражение интерстиция, вовлечение в процесс канальцев. Причем до недавнего времени многономенклатурная группа тубуло-интерстициальных болезней рассматривалась достаточно узко. В нее включали: приобретенные тубулопатии (некротический нефроз, миеломная и подагрическая почка), наследственные канальцевые ферментопатии, пиелонефрит. Далее идут почечнокаменная болезнь и нефросклероз [16].

Сейчас уже понятно, что все далеко не так просто. И круг заболеваний расширился, и представления о них во многом изменились. Каков же сегодняшний взгляд на проблему тубуло-интерстициального воспаления? Обратимся к мнению наших ведущих отечественных нефрологов.

В 1987 г. в журнале «Терапевтический архив» проблема хронического пиелонефрита обсуждалась за «круглым столом». И хотя прошло уже почти 20 лет, стоит напомнить основные положения, сформулированные тогда. В.В.Серов на том этапе, отметив существующую путаницу определений и сославшись на грозящую нам вульгаризацию понятия, представил необструктивный пиелонефрит как инфекционно-опосредованное тубуло-интерстициальное воспаление при персистировании инфек-

¹ Редколлегия журнала «Нефрология» полностью разделяет замечание в отношении отсутствия или слабости дискуссий по целому ряду актуальных проблем современной нефрологии на страницах отечественной медицинской периодической печати. Однако полагаем, что обиды следует адресовать не Редколлегии нашего издания, которая делает все возможное для усиления дискуссионного раздела журнала, доказательством чему служат и многие работы Б.И. Шулуто и С.В. Макаренко, опубликованные в нем, а потенциальным участникам таких обсуждений. Для серьезных дискуссий страницы журнала «Нефрология» всегда открыты.

та. Однако вне пиелонефрита остались тубуло-интерстициальный нефрит (ТИН) и тубуло-интерстициальный компонент (ТИК) при гломерулярных и других заболеваниях почек. А вот дальше уже понять трудно. Судите сами, цитируем: «Вот я пытался сформулировать, что можно считать ТИН или ТИК'ом другого заболевания. Это (что именно? – *Авт.*) такое заболевание или такой патологический процесс, в основе которого лежит иммунное воспаление в строме почек с деструкцией канальцев, возникающее в ответ на первичное повреждение базальной мембраны. Следовательно, тубулярная базальная мембрана становится объектом иммунного реагирования (и при ТИН, и при ТИК? – *авт.*). Здесь все сложно – перекрестный антиген тубулярной базальной мембраны, антиген гломерулярной базальной мембраны, антиген щеточной каймы, перекрестно реагирующие антигены, перекрестно реагирующие антитела. Запустить этот механизм могут разные факторы: при пиелонефрите – это те инфекции, которые персистируют в тканях почки (так и осталось неясным, по-видимому, речь идет о ТИК при пиелонефрите. – *Авт.*)). Далее, В.В.Серов, так и не сформулировав понятие пиелонефрита, подчеркнул неспецифичность иммунологических тубуло-интерстициальных реакций, а также важную особенность пиелонефрита – преимущественную вовлеченность в процесс чашечно-лоханочной системы, в поражении которой кроются его морфогенез и патогенез.

Экскурс в «живую» историю не случаен. Вы сами можете убедиться в том, что у наших корифеев ясности по данному вопросу не было. И это в то время, когда учение о пиелонефрите казалось стройным и ясным.

Для дальнейшего разговора необходимо четко обозначить суть заболевания. Посмотрим, как его верифицируют ведущие нефрологи. Пусть вас не смущают повторы – гораздо важнее ухватить нюансы различия.

Хронический пиелонефрит – *воспалительное поражение лоханки, чашечек, очаговый фиброз и рубцовая деформация прилегающей ткани почек* [17].

Другие авторы повторяют с разными вариациями это же положение. Например, пиелонефрит – *воспаление почки и верхних отделов мочевого тракта, которое обычно является результатом неконтагиозной бактериальной инфекции из пузыря (цистита)* [18]. В данном определении хотелось бы подчеркнуть очень важную деталь – участие комменсалов и незаразность заболевания. Следующее описание: «*Хронический пиелонефрит – патологический процесс, возникающий в*

результате нарастающего повреждения почек при рецидивирующей мочевой инфекции» [19]. Медицинское руководство Harvard Medical School [20]: «*Пиелонефрит – инфекционное воспаление почек, вызванное бактериями, из мочевого пузыря*». «*Хронический пиелонефрит – почечное воспаление, вызванное текущей или персистирующей почечной инфекцией. Это возможно почти исключительно у пациентов с анатомическими аномалиями, в т.ч. имеющих обструкцию, кристаллы солей, с гипоплазией почек, или, чаще всего, при везикоуретральном рефлюксе (ВУР) у маленьких детей*» [21].

Особняком стоит описание пиелонефрита в руководстве Merck: «*Пиелонефрит – бактериальная инфекция одной или обеих почек. Обычно инфекция «поднимается» из гениталий или мочевых путей* [22]. В руководстве подчеркивается исключительно высокая (90%) встречаемость комменсала *Escherichia coli* и большая частота заболеваемости лиц, совместно проживающих».

Ну и, наконец, приведем ссылку на В.М.Ермоленко: «*Пиелонефрит – неспецифический инфекционно-воспалительный процесс, развивающийся первоначально в чашечно-лоханочной системе и распространяющийся в дальнейшем на тубуло-интерстиций и корковое вещество почек*». [Ермоленко В.М. – персональное сообщение, 2006].

Подведем итог. Описания схожие, различия касаются частностей. Подавляющее большинство называет инфекцию как причину (этиологию) пиелонефрита. Практически все указывают на урогенный путь вовлечения почечной ткани. У В.М. Brenner этого упоминания нет, но само определение исходного поражения лоханки и далее... чашечек и прилегающей ткани почек говорит исключительно об урогенном пути развития патологического процесса. [17]. Далее, заметьте, В.М. Brenner не произносит слова «инфекция» или «бактерии». Это что, забывчивость? Нет, конечно. Уж кто-кто, а он знает, что высеивать из очага воспаления получить не удастся. Нами это было установлено еще в конце 60-х годов. Тогда же мы обсуждали данную проблему (а это проблема, так как отсутствует кардинальнейший признак инфекционного заболевания, а пиелонефрит всю жизнь считали именно инфекционным процессом) с А.Я. Ярошевским. Он тоже попробовал сеять ткань биоптата почек с картиной воспаления, соответствующей пиелонефриту (на взгляд того времени). И также ничего не высаял.

Какие же выводы можно сделать из приведенного обзора? Трудно в описаниях найти указание на точную локализацию процесса (как, например,

клубочки при гломерулонефрите). При наличии в почках и мочевыводящих путях обилия зон, подверженных воспалению, естественно, очень трудно выделить какую-то конкретную зону. Тем более что поражение почек любым патологическим процессом неизбежно ведет к вовлечению всех структур нефрона. Не случайно еще в начале прошлого столетия прозекторы упорно отказывались дифференцировать первичный и вторичный нефросклероз. Напомним для тех, кто в последние годы этих терминов не слышал. Под первичным понимали сосудистый нефросклероз, под вторичным – нефросклероз, возникший на воспалительной основе.

С неопределенностью локализации мириться еще можно. Хуже обстоит дело с соответствием названия сущности патологического процесса. Если даже отойти от формального подхода к соответствию, то ситуация, когда разным (с точки зрения определения) заболеваниям соответствует один и тот же, по сути, патологический процесс, совсем неприемлем. Формально за почками «числятся» следующие тубуло-интерстициальные заболевания: инфекция мочевых путей (ИМП), острый и хронический тубуло-интерстициальные нефриты (ТИН), рефлюкс-нефропатии (РН). И это не считая циститов, пиелитов, сосочковых нефрозов, папиллитов.

В нашу задачу ни разбор, ни обозначение всех названных заболеваний не входит, но одно из них требует внимания. Речь идет о **рефлюкс-нефропатии (РН)**. Формально данное заболевание может рассматриваться как *повреждение почечной ткани забросом в нее мочи из лоханки (инфицированной или неинфицированной)*. К нему может привести пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Очевидно, что условием развития рефлюкса является повышение внутрилоханочного давления. Возможные варианты рефлюкса: пиелоинтерстициальный, пиелосинусный с форникальными руптурами, пиелопараваскулярный, пиеловенозный, пиелолимфатический и пиелосубкапсулярный. Наличие того или иного варианта и определяет особенности клинической картины и морфологии у каждого пациента. Тяжесть процесса обуславливает его распространенность и вовлеченность различных структур почки.

Формально РН оценивалась как сочетание везикоуретерального рефлюкса и рубцов почечной ткани [23]. Подобное толкование РН принадлежит знаменитому С. Hodson [24]. Представление о РН рождалось из прекрасно воспроизводимого экспериментального исследования.

В работе, выполненной по международной программе [25], прослежено течение РН III–IV стадии у 132 детей. Обращало на себя внимание

снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в среднем до 70 мл/мин. У 93% больных имели место эпизоды острого тубуло-интерстициального воспаления, у 67% обнаружены рубцы и (или) истончение паренхимы. Примечательно, что АГ не было ни у одного ребенка. Полное исчезновение РН имело место только у 8% больных. Спустя 3 года признаки РН имелись у 75%. Нам эти данные представляются очень важными. R.A. Risdon [26] приводит впечатляющий показатель: у 2/3 детей в сосочке видны те или иные следы рефлюкса.

При РН возможно распространенное рубцевание. Прогноз зависит от тяжести инициального повреждения. Важным прогностическим показателем является наличие протеинурии, что может быть клиническим эквивалентом формирующегося гломерулосклероза. Последний достоверно коррелирует с тяжестью тубуло-интерстициальных изменений. Об этом же говорит возникновение артериальной гипертензии.

В работе R.A. Risdon [26] исследованы эктомированные по поводу РН почки у 42 детей. Нужно иметь в виду, что данная выборка характеризуется тяжелым клиническим течением заболевания, так что удивляться тому, что авторы нашли значительное рубцевание почечной ткани, не приходится. Существенно, что у 63% обнаружены признаки почечной дисплазии. Авторы считают, что врожденные аномалии являются решающим фактором в развитии РН. Сам везикоуретеральный рефлюкс и наложившаяся инфекция носят вторичный характер.

Показательно, что при исследовании ткани 85 нефрэктомированных у детей почек наряду с опухолью (у 25 детей) у 36 из 37 случаев необструктивных воспалительных поражений имела место РН.

В 1930 г. Gruber [цит. по 21] в серии экспериментов на животных сумел воспроизвести рефлюкс в везикоуретеральном соединении. Эти наблюдения позволили спустя много лет сформировать концепцию РН (последнюю диагностировали у детей с рефлюксом и выявленными при цистоскопии анатомическими изменениями).

РН имеет одну важную патогенетическую особенность. В условиях рефлюкса инфицирование почечной ткани может вызывать значительные повреждения, в том числе выраженные рубцовые. В то же время после хирургической коррекции рефлюкса процесс может остановиться, рецидивов бактериального воспаления может не быть. Поясним мысль: РН, в отличие от любого хронического заболевания не имеет механизма самопрогрессирования (самовозбуждения), присущего большинству хронических воспалительных заболеваний, может, тем не менее, не сказываться на рецидивах инфек-

ции в почке. Риск развития рубцов в почке особенно велик у новорожденных и детей, а также у детей старше 5 лет. Тем не менее, после 5 лет рефлюкс имеет тенденцию к самостоятельному выздоровлению. Инфекция мочевых путей при отсутствии рефлюкса, как правило, не приводит к поражению почек.

По-видимому, РН имеет тенденцию к самоизлечению. Этот феномен показан в работе итальянских нефрологов, наблюдавших более 1000 детей [21], имевших в раннем детстве эпизоды нарушения уродинамики. Так, проспективные наблюдения за детьми, страдающими РН, показали, что со временем происходит спонтанное излечение у 46%, возможно выздоровление только с одной стороны, такой исход имеет место у 14% и персистенция заболевания у 40%. Осложненное течение имеет место у взрослых и преимущественно при двусторонней тяжелой РН. При тяжелом двустороннем поражении возможно снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 5–10 мл/мин, протеинурия в таких случаях вариабельна и может меняться по мере прогрессирования заболевания, особенно при исходе в прогрессирующую почечную недостаточность.

Возможно развитие одностороннего сморщивания почки независимо от одно- или двустороннего процесса. Протеинурия у таких больных ассоциируется с формированием гломерулосклероза или гиалиноза, и при изучении морфологии выявляется картина преимущественного поражения дистального нефрона или вторично прогрессирующей гиперплазии интимы афферентных артериол.

Развитие артериальной гипертензии (АГ) не характерно для этого заболевания, однако при тяжелой двусторонней РН возможно снижение функции почек, развитие АГ, а у части больных даже злокачественной гипертензии, осложненной расстройствами зрения, а также сердечной недостаточностью. Показательно, что уровень ренина у подавляющего числа больных оставался в пределах нормы.

Нужно иметь в виду, что нелеченная РН чревата развитием воспалительных изменений в почках с возможным возникновением почечной недостаточности. Однако и при спонтанном выздоровлении сохраняется серьезный риск развития прогрессирующего склерозирования, артериальной гипертензии и почечной недостаточности в случае, если РН протекала с захватом больших пространств почечной ткани. В целом у 1/3 больных с прогрессирующей РН возможен исход в хроническую почечную недостаточность. Обычно последняя формируется на 2–3-м десятилетии жизни. В

таких случаях РН осложняется наслоением инфекции. Возможно формирование почечной недостаточности и при длительной стерильной РН.

РН чаще обнаруживается у детей на фоне множественных врожденных аномалий и отчетливых расстройств водного и электролитного обмена, рано проявляющихся дефектом концентрирования мочи. Последний является вторичным в связи с поражением мозгового слоя. В большинстве случаев присутствует инфекция мочевого тракта и у детей, и у взрослых. Верификация самого рефлюкса наиболее надежна при использовании рентгенологического и ультразвукового методов исследования.

У детей чаще, чем у взрослых, имеют место неспецифические симптомы, такие как лихорадка, ознобы, неопределенные боли в животе, хотя возможны и безболевые варианты. С другой стороны, классические симптомы, такие как дизурия и локальное периренальное воспаление, встречаются достаточно редко, не чаще чем у 15% этих больных. Ранние симптомы инфекции мочевых путей часто остаются непроявившимися, и заболевание течет как периодически повторяющееся обострение болевого и дизурического синдромов. У взрослых женщин заболевание может проявляться как осложнение беременности с развитием рецидивирующей токсемии, после родов возможна ремиссия заболевания. Другой вариант – развитие осложнений и прогрессирование в почечную недостаточность. Обнаружение симптоматической протеинурии при обычном исследовании мочи указывает, особенно у взрослых мужчин, на вероятное развитие мочевой инфекции. Постоянная протеинурия возможна при присоединении различных осложнений. АГ развивается, как правило, на 4-м десятилетии жизни, обычно за несколько лет до развития почечной недостаточности. При быстро формирующейся уремии возможно развитие злокачественной АГ. Для диагностирования заболевания большое значение имеет выяснение семейного анамнеза. Очень часто, особенно при врожденной РН, удается проследить аналогичные заболевания в семье у родственников.

Все, кто хорошо помнит описание пиелонефрита, наверняка скажут, что описанное и есть пиелонефрит, и зачем называть это заболевание РН, если есть пиелонефрит? И будут неправы.

Если исходить из представления, что хронический пиелонефрит – прогрессирующее, самогенерирующее заболевание, в основе которого лежат генетические дефекты, способствующие в условиях наслоившейся инфекции и нарушенной уродинамики его возникновению, то тогда останется открытым ряд вопросов. Практически никто от пи-

елонефрита не умирает. Генетические дефекты носят системный характер и не могут объяснить очаговый процесс, характерный для пиелонефрита. «Сработавший» генетический дефект, как правило, «вцепляется» и доводит «свое дело» до конца. Это хорошо просматривается на примере эссенциальной гипертензии. В то же время при заболевании, которое мы расцениваем как пиелонефрит, такой закономерности нет. При нем «ремиссия» может длиться всю оставшуюся жизнь.

В то же время РН прогрессирует только при сохранении рефлюкса. Все осложнения РН четко связаны с характером течения заболевания. Инфицированная моча, попавшая при рефлюксе в почечную ткань, вызовет бактериальное воспаление. Асептическая моча – асептическое воспаление. Естественно, что повторяющиеся инфицированные рефлюксы будут способствовать рубцовой деформации почек, нарастанию склерозирования и при двустороннем поражении привести к почечной недостаточности.

Теперь обратимся к МКБ-10. Все тубуло-интерстициальные болезни рассматриваются как:

ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (МКБ-10, Москва 1993 г.)

N10 Острый тубуло-интерстициальный нефрит: инфекционный интерстициальный нефрит, пиелит, пиелонефрит.

N11 Хронический тубуло-интерстициальный нефрит: инфекционный интерстициальный нефрит, пиелит, пиелонефрит.

N12 Тубуло-интерстициальный нефрит, пиелит БДУ, пиелонефрит БДУ.

N13 Обструктивная и рефлюкс-уропатия,

N14 Тубуло-интерстициальные и тубулярные поражения, вызванные лекарствами и тяжелыми металлами,

N15 Другие тубуло-интерстициальные болезни почек,

N16* Тубуло-интерстициальные поражения почек при болезнях, классифицированных в других рубриках.

Создавался этот документ в конце 80-х годов, тогда отказаться от пиелонефрита было невозможно – никто бы не понял. Но все равно, отдельные рубрики не дали и включили в группу тубуло-интерстициальных болезней. Причем только проявления инфекционного ТИН.

Так как же быть с пиелонефритом? Да и вообще, существует ли он? Вопросы не риторические. Так, по материалам прообраза «стандартов» L.Tierney и St.McPhee [25], на аутопсии группа всех тубуло-интерстициальных воспалительных заболеваний составляет всего лишь 1,9% всех нефропа-

тий, из этих 1,9–1,7%% составил острый ТИН и только 0,2% – хронический. В этом документе хронического пиелонефрита нет вовсе! Но потеряли хронический пиелонефрит не вчера.

В монографии С.С. Tisher и В.М. Brenner (1994) [17] пиелонефрит (без подразделения на острый и хронический) рассматривается вместе с рефлюкс-нефропатией (РН). Это не случайно. Действительно, на каком альтернативном симптоме в реальной практике врача строится дифференциальная диагностика РН и пиелонефрита? Только не говорите о данных ультразвуковой диагностики (УЗД). Если верить заключениям большинства УЗД-специалистов, пиелонефрит встречается чаще атеросклероза.

Мы осознаем, что смириться с нереальностью самого факта существования пиелонефрита – это уже перебор. Ну как же так? Мы столько писали, учили, лечили... и вдруг – его нет! А как быть с программами? А как объяснить студентам и врачам, что мы, такие всезнающие, многие годы заблуждались? Ну, так и скажите! Это лучше, чем упорствовать в заблуждении. Действительно, прежде чем сесть за эту статью, авторы много думали, неоднократно выступали по проблеме пиелонефрита. Если внимательно почитать эти статьи, то станет очевидным, что сегодняшние взгляды не выскочили, как черт из табакерки, а стали результатом эволюции.

Более того, мы обсуждали эту проблему со знающими нефрологами и нашли полное понимание! Только это позволило нам предложить вам подобное видение вопроса.

Итак, чтобы концовка статьи выглядела логичной, представим структуру тубуло-интерстициальных заболеваний в целом в том виде, как нам это кажется правильным на сегодняшний день.

– Острый тубуло-интерстициальный нефрит, обычно аллергический, но возможно и инфекционный (апостематозный нефрит).

– Хронический тубуло-интерстициальный нефрит обычно токсический, радиационный.

– Инфекция мочевых путей (возможны варианты: цистит, пиелит).

– Обструктивная и рефлюкс-уропатия.

– Вторичные тубуло-интерстициальные поражения почек при болезнях, классифицированных в других рубриках.

За рамками этой схемы остались типично урологические болезни.

Очень трудная для авторов была работа. Все время нужно было дуть против ветра. Работа оказалась полезна и тем, что пришлось собирать по

крохам все новые сведения, которые легли в основу данной статьи. Поскольку тема пиелонефрита уже давно никого не волнует, к ней никто с анализом не обращается. Сравните с темой ИБС – что ни день, то пересмотр. Для нас был важен и еще один вывод. Сколько бы мы не кричали о нашей самостоятельности, самым большим авторитетом для нас остается слово, сказанное «из-за бугра». Что бы не быть голословным – посмотрите, что собой представляют наши новые последние методические рекомендации: это все перепевы с западных документов. А эти документы заказываются фармацевтическими фирмами. Но стоит копнуть – глупостей не меньше, чем у нас. Нужно все обдумывать самим. Многие проблемы стоит прочесть заново, естественно, не с чистого листа, но с незамутненной головой и опираясь на свой опыт. Вспомним А.И.Райкина: «Все, чему тебя учили раньше..., забудь как страшный сон».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Минеев ВН. Дифференциальная диагностика артериальных гипертензий. *Новые СПб врач вед* 2005; (4): 77–83
2. Рябов СИ. *Нефрология (руководство для врачей)*. СпецЛит, СПб, 2000; 672
3. Пытель АЯ. *Пиелонефрит*, 2-е изд. Медицина, М., 1977
4. Шулуток БИ, Макаренко СВ. Хронический пиелонефрит: мифы и реальность. *Нефрология* 2002; 6(4):101–107
5. Lohlein M. Uber Schrumpfnieren. *Beitr Path Anat* 1917; 63: 570-578
6. Wagner EL. Handbuch der Krankheiten des Harnapparates : I. Hälfte der Morbus Bright II. in von Ziemssen, HW, ed., *Handbuch der Speciellen Pathologie und Therapie*, 3rd edition, vol. 9, Vogel, Leipzig, 1882, part. 1; 309
7. Escherich T. Ueber Cystitis bei Kindern hervorgerufen durch das Bact. coli commune: Vortrag geh. am 26. Februar 1894 im Verein der Aerzte in Steiermark. Quoted by Trumpp., Ueber Colicystitis in Kindersalter. *Jb. Kinderheilk.*, 44, 268 (1897)
8. Тиктинский ОЛ. *Воспалительные неспецифические заболевания мочеполовых органов*. Медицина, Л., 1984; 304
9. Thiemich M. Ueber die eitrigen Erkrankungen der Nieren und Harnwege im Sauglingsalter. *Jb. Kinderheilk.*, 72, 243 (1910)
10. Шулуток БИ. *Воспалительные заболевания почек*. Ренкор, СПб., 1996; 248
11. Volhard F, Fahr T. *Die Brightsche Nierenkrankheit*. Springer, Berlin, 1914
12. Longcope WT, Winkenwerder WL. Clinical features of the contracted kidney due to pyelonephritis. *Bull Johns Hopk Hosp* 1993; 52: 255
13. Brod J. *The kidney*. Butterworth, London, 1973; 183
14. Kimmelstiel P, Kim OJ, Beres JA, Wellmann K. Chronic pyelonephritis. *Am J Med* 1961; 30: 589-595
15. Maskell R. *Urinary tract infection in clinical and laboratory practice*. Edward Arnold, Baltimore, 1988; 268
16. Струков АИ, Серов ВВ. *Патологическая анатомия*. Медицина, М., 1979; 528
17. Tisher C, Brenner BM. *Renal pathology with clinical and functional correlations*. Lippicott Company, Philadelphia, 2002; 1694
18. Pyelonephritis. This article was updated on 04/22/2004. www.healthatoz.com/healthatoz/Atoz/ency/pyelonephritis.jsp
19. Medical Encyclopedia. Page last updated: 01 March 2006. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus>
20. Harvard Medical School Last updated May 20, 2004. www.intelihealth.com/IH/ih/IH/WSIHW000/9339/10227.html
21. Gowda A, Nzerue Ch, M. *Pyelonephritis Chronic*. Last Updated: September 14, 2005. www.emedicine.com/med/topic2841.htm
22. Kidney Infection (Pyelonephritis). Merck and the Merck Manuals 2006. <http://www.merck.com/mmhe/index.html>
23. Шулуток БИ. *Нефрология* 2002. Ренкор, СПб., 2002; 780
24. Hodson CJ. Radiology of the kidney. In: Black D., ed., *Renal disease*. Blackwell, Scientific Publications, Oxford, 1972; 213
25. Tierney L, McPhee S. Current medical diagnosis and treatment. *Lange medical book*, NY., 2002; 1886
26. Risdon RA, Shaw AB. Which urine sample for detection of proteinuria? *Brit J Urol* 1989;463: 209–210

Поступила в редакцию 16.03.2006 г.

© В.В.Архипов, 2006
УДК 616.61-036.12-053.2

В.В. Архипов

КОНЦЕПЦИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК В ПЕДИАТРИИ – СЛЕДОМ ЗА ВЗРОСЛЫМИ, ИЛИ ПОСМОТРИМ, ЧТО НАМ ПРЕДЛАГАЕТСЯ

V.V. Arkhipov

CONCEPTION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PEDIATRICS – FOLLOWING THE ADULTS OR WHAT ELSE IS PROPOSED?

Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, дети, диагностика, концепция.

Key words: chronic kidney disease, children, diagnosis, conception.

Концепцию хронической болезни почек (ХБП), предложенную специалистами Национального Почечного Фонда США (National Kidney Foundation – NKF, 2002) для взрослой практики [1], рекомендуется использовать в детской и подростковой нефрологии [2].

Редакция журнала «Нефрология» в статье «Концепция хронической болезни почек в педиатрии» взяла на себя труд обосновать целесообразность введения основных положений концепции (рекомендаций, указаний) в детскую практику [3]. Благодарю авторов статьи за содержательное изложение и предложение высказать мнение по этому вопросу.

Рекомендации открываются положением о том, что ХБП – серьезная общественная проблема, обусловленная высокой распространенностью болезней почек. Обращается также внимание на то, что отсутствуют общепринятый комплекс исследований по оценке функции почек и простая классификация стадий ХБП. По этой причине не удастся стандартизировать подход к оценке состояния детей и подростков по риску почечной патологии, планировать профилактические и лечебные мероприятия.

Указания предназначены педиатрам, семейным врачам, педиатрам-нефрологам, урологам и организаторам здравоохранения, которые занимаются диагностикой ХБП на ранних стадиях болезни, предотвращением осложнений и прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН). При этом отмечается, что неблагоприятное развитие ХБП можно предотвратить или отсрочить при раннем обнаружении и лечении, а начальные

стадии болезней почек диагностировать с помощью общепринятых исследований.

Целесообразность постановки проблем, представленных в концепции, не вызывает сомнения, но принять основные ее положения нельзя без анализа разделов документа.

Первый раздел посвящен критериям диагностики ХБП и стадиям ее развития.

Основные положения раздела трудно оспорить: «Неблагоприятное развитие ХБП можно предотвратить или отсрочить при раннем обнаружении и лечении. Начальные стадии ХБП могут быть диагностированы при доступных исследованиях».

Провозгласив эти положения, которые можно считать девизом концепции, авторы предлагают диагностировать ХБП при наличии клиники или лабораторных признаков поражения почек и/или скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин $\times$ 1,73 м² в течение 3 или более месяцев. В эту группу также включаются больные с нормальным уровнем СКФ, что объясняется возможным повреждением почек без снижения этого показателя. Индивидуумы с уровнем СКФ менее 60 мл/мин $\times$ 1,73 м² и отсутствием маркеров повреждения почек также включаются в группу больных ХБП, поскольку снижение клубочковой фильтрации ниже этого показателя указывает на потерю 50% почечной функции и возрастающую опасность осложнений.

Необходимо отметить, что критерии ХБП, приведенные авторами рекомендаций, не одно десятилетие используются в нефрологической практике.

В журнале «Нефрология» читатель имеет возможность познакомиться с классификацией ХБП, в основу которой положен показатель СКФ [3].

Нельзя не согласиться с мнением авторов классификации, рекомендующих проводить оценку СКФ с учетом роста, возраста и пола пациента, что является аксиомой при любом методе оценки этого показателя с использованием уровня сывороточного креатинина.

Второй раздел рекомендаций определяет оценку состояния пациента и подходы к лечению ХБП.

Предложение о включении стадии ХБП в основной диагноз, который указывает не только нозологическую форму болезни, но и течение патологического процесса (хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит), противоречиво, поскольку возникает необходимость совмещать «определенность с неопределенностью».

Проблемой, которая заложена в предлагаемой классификации, является отсчет ХПН с уровня СКФ $15 \text{ мл/мин} \times 1,73 \text{ м}^2$ или начала заместительной терапии. В то же время, если ХПН – нарушение способности почек поддерживать гомеостаз, то началом почечной недостаточности необходимо считать снижение СКФ, что делается в классификациях, предложенных ранее.

Стадию ХПН желательно определять по клиническим проявлениям, определенному диапазону уровней сывороточного креатинина и СКФ. У конкретного пациента даже при наличии этих данных часто трудно определить стадию ХПН (по клиническим данным он один, а по лабораторным другой) и опасность ошибки велика при использовании одного из показателей.

В рекомендациях предполагается выделять осложнения основного заболевания и сопутствующие болезни, которые угрожают функции почек и увеличивают риск поражения сердечно-сосудистой системы. Необходимо отметить, что на практике эти положения оцениваются врачом, и данное пожелание напоминает о важности диагностики этих состояний.

Указания также включают положения по лечению основного заболевания и осложнений, обусловленных снижением почечных функций, мероприятия по замедлению потери функций почек и предотвращению сердечно-сосудистых болезней. Особое внимание уделено подготовке к заместительной терапии, подборке доз лекарственных средств с учетом почечной функции, диагностике потенциально неблагоприятных факторов или осложнений, способствующих снижению почечной функции. При знакомстве с этими положениями читатель обнаружит известные мероприятия, рекомендованные на данном этапе развития теории и практики.

С указанием на необходимость участия нефро-

лога в судьбе больных с ХБП нельзя не согласиться, но отечественный педиатр-нефролог начинает работу с пациентом с момента диагностики заболевания почек, а не только при снижении уровня СКФ менее $30 \text{ мл/мин} \times 1,73 \text{ м}^2$.

Рекомендации содержат много общих положений. Привожу некоторые из них – «...объем терапии определяется диагнозом; диагностику обратимых состояний необходимо проводить у каждого пациента; диагноз основного заболевания должен базироваться на этиологии и патогенезе болезни; при трудностях в трактовке основного диагноза может потребоваться биопсия почки».

Третий раздел рекомендаций посвящен детям и подросткам с повышенным риском ХБП.

Раздел полон известных для детской нефрологии утверждений – «... дети и подростки без признаков заболевания почек и нормальным уровнем СКФ могут иметь риск развития ХБП; при риске ХБП индивидуумы должны обследоваться с определением СКФ; пациентам с факторами риска, но без ХБП, рекомендуется проводить мероприятия по программе сокращения угрозы болезни с повторным обследованием».

Нельзя не согласиться с авторами рекомендаций, что особое внимание необходимо уделять детям с наследственной, врожденной и приобретенной патологией почек, пациентам, рожденным с малым весом, но эти положения считаются законом диагностики в педиатрии.

Четвертый раздел рекомендаций рассматривает методику оценки СКФ.

В разделе приведено положение о том, что СКФ – лучший способ оценки функции почек. В обычной практике предлагается определять этот показатель по формулам Schwartz и Counahan [2, 3]. Методика определения СКФ с использованием формул крайне необходима в педиатрии, поскольку расчеты этого показателя по клиренсу эндогенного креатинина требуют тщательного сбора суточной мочи, что крайне утомительно для ребенка, который в малой степени озабочен этой проблемой.

В рекомендациях излагается известное положение о том, что показатель сывороточного креатинина не может быть использован для оценки функции почек, поскольку его содержание в сыворотке крови обусловлено размером мышечной массы. Важным является замечание о том, что концентрация сывороточного креатинина начинает повышаться после снижения СКФ на 50% от нормы и по этой причине трудно диагностировать ранние стадии ХБП.

Нельзя не согласиться с показаниями к проведению классического определения СКФ по клирен-

су эндогенного креатинина – принятие решения о начале заместительной терапии, вегетарианская диета, снижение мышечной массы (ампутация, недоедание) и в тех случаях, когда сбор суточной мочи проводится по другим причинам (определение экскреции электролитов и др.).

Пятый раздел рекомендаций посвящен оценке протеинурии.

Авторы рекомендаций отвели проблеме протеинурии отдельный раздел, поскольку она является важным маркером повреждения почек.

Заслуживают внимания рекомендации по оценке протеинурии или альбуминурии с использованием тестовых полосок в утренней порции мочи, что позволяет уменьшить трудозатраты. Пациенты, имеющие по тестовым полоскам результат 1+ и более, должны обследоваться с определением протеинурии количественными методиками. Количественной методикой, которая не нашла применения в отечественных лечебных учреждениях, является оценка соотношения белок/креатинин или альбумин/креатинин в разовых порциях утренней мочи. Этот метод оценки протеинурии не требует суточного сбора мочи и обеспечивает более точную оценку выделения белка с мочой.

Шестой раздел рекомендаций посвящен маркерам повреждения почек (кроме протеинурии).

При ХБП важными маркерами патологического процесса являются изменения в анализах мочи и отклонения от нормы в результатах других исследований.

С помощью тестовых полосок рекомендуется проводить исследование мочи на наличие эритроцитов, лейкоцитов, эозинофилов и бактерий у пациентов с ХБП и индивидуумов с повышенным риском развития этих заболеваний. В то же время авторы отмечают, что с помощью полосок в моче нельзя определить цилиндры, кристаллы солей, грибы и паразитов, что требует обычной микроскопии.

Завершаются рекомендации положением о том, что с помощью стандартных исследований можно своевременно диагностировать скрытые формы ХБП. Необходимо отметить, что поставленная

задача решается отечественной детской нефрологической службой и рекомендации Американской академии педиатрии по исследованию общего анализа мочи перед поступлением в школу, а затем в юности, нельзя назвать чем-то новым.

Можно ли считать предложенные материалы концепцией ХБП? Под концепцией понимается система взглядов, то или иное понимание процессов, явлений или единый, определяющий замысел. В данном случае читателю предлагается известный комплекс рекомендаций по диагностике и лечению ХБП, который не может концептуально изменить подход к решению имеющихся проблем.

Заслуга авторов предлагаемых рекомендаций и статьи в журнале «Нефрология» в том, что они привлекли внимание заинтересованных лиц к вопросам ХБП в педиатрии.

В заключение считаю необходимым отметить, что авторы статьи в журнале «Нефрология», обосновывая применение концепции ХБП, широко использовали данные из зарубежных литературных источников. В то же время необходимо обратить внимание на то, что проблемы ХБП у детей отражены в отечественных исследованиях. В Санкт-Петербурге изучались структура и распространенность болезней почек у детей, проводились исследования по этиологии, эпидемиологии и летальности ХПН, что позволит читателю оценить важность и значимость этих проблем не только для стран зарубежья [4, 5].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. National Kidney Foundation. K/DOKI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39[suppl 1]:S1-S266
2. Hogg RJ, Furth S, Lembley KV et al. National Kidney Foundation's kidney disease outcomes quality initiative clinical practice guidelines in children and adolescents: Evaluation, classification and stratification. *Pediatrics* 2003;111: 1416-1421
3. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ и др. Концепция хронической болезни почек в педиатрии. *Нефрология* 2005; 9(4): 7-11
4. Папаян АВ, Дикова НС, Ходырева ГА. Структура и распространенность болезней органов мочевой системы у детей. *Клиническая нефрология детского возраста*. СОТИС, СПб., 1997; 123-134
5. Архипов ВВ, Папаян АВ, Дикова НС и др. Хроническая почечная недостаточность у детей Санкт-Петербурга: эпидемиология, этиология, заместительная терапия, летальность. *Нефрология* 1999; 3 (1): 39-43

Поступила в редакцию 22.05.2006 г.

© Д.Д.Иванов, 2006
УДК 616.61-036.12+616.61-008.64-036.92]-053.2

Д.Д. Иванов

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ДЕТЕЙ

D.D. Ivanov

CHRONIC KIDNEY DISEASE AND CHRONIC RENAL FAILURE IN CHILDREN

Кафедра нефрологии Киевской медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, Украина

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность (ХПН), дети, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II₁

Key words: chronic kidney disease, renal failure, children, ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers.

С 2003 года в детской нефрологии используется понятие «хроническая болезнь почек» – ХБП (CKD). Этот термин заимствован из терапевтической нефрологии и впервые был представлен в журнале «Pediatrics» R.J. Hogg и соавт. в 2003 году [1, 2]. Критерии определения ХБП у взрослых и в детском возрасте идентичны (табл. 1, [3]).

Хроническая болезнь почек может быть как самостоятельным диагнозом, так и обобщающим термином. Например, если у ребенка впервые случайно выявлена протеинурия или эритроцитурия и этот мочевого синдром наблюдается более трех месяцев, то ХБП может рассматриваться как первичный диагноз. В другом случае, при наличии прогрессирующего течения гломерулонефрита или первичного снижения канальцевой функции, диагноз формулируется как: «ХБП: хронический гломерулонефрит (с его расшифровкой) или ХБП: тубулопатия (с возможной расшифровкой)». Таким образом, постановка диагноза «ХБП» проводится независимо от причинного заболевания, подразумеваемая дальнейшее прогрессирование процесса даже при отсутствии снижения уровня СКФ.

Почему необходимо выявление детей и подростков с ХБП? Наличие ХБП несет в себе вероятность развития неблагоприятных исходов, что оценивается рисками. Основные риски при хроническом заболевании почек – это прогрессирование почечного процесса с развитием ХПН. Раннее выявление ХБП позволяет замедлить прогрессирование нефропатии, а в ряде случаев даже предотвратить утрату функции почек. Более того, снижение канальцевой функции у детей может быть восстановлено при длительном использовании органопротекторной терапии [4]. Ренопротекция на ранних этапах может также способствовать увеличению скорости клубочковой фильтрации и, возможно, восстановлению утраченной функции почек [5, 6].

Что приводит к развитию ХБП у детей и как влияет ХБП на прогрессирование почечного процесса в динамике наблюдения за пациентом? Анализ риск-факторов представлен в табл. 2.

Как следует из табл. 2, как на этапе возможного развития ХБП, так и в процессе наблюдения за пациентом и его лечения, существуют вероятность прогрессирования нефропатии и снижения функции почек. Возможность утраты функции почек является важнейшим в понимании термина «ХБП». Однако в определении ХБП существуют две группы критериев. Согласно первой – наличие мочевого синдрома, морфологические или анатомические изменения уже являются основанием для постановки диагноза ХБП. И если результаты нефробиопсии или уменьшенные размеры почек – это очевидные критерии ХБП, то наличие мочевого синдрома несет различную прогностическую значимость. Наиболее неблагоприятным является наличие

Таблица 1

Критерии определения ХБП

Пациент имеет ХБП, если присутствуют следующие признаки:

1. Повреждение почек ≥ 3 мес. характеризующееся структурными или функциональными нарушениями почек, с или без снижения СКФ, проявляющееся 1 или больше из следующих признаков:

- изменения в анализах крови или мочи
- изменения, выявленные при визуализационных исследованиях
- изменения, выявленные при биопсии почки

2. СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² на протяжении ≥ 3 мес. с или без других признаков повреждения почек, приведенных выше.

Таблица 2

Риск-факторы ХБП

Риск-факторы, определяющие возможное развитие ХБП	Риск-факторы, инициирующие ХБП	Риск-факторы, приводящие к прогрессированию ХБП	Риск-факторы конечной стадии ХБП
Семейный анамнез, отягощенный по ХБП, снижение размеров и объема почек, низкая масса при рождении или недоношенность, низкий материальный статус и образовательный уровень	Наличие сахарного диабета 1 и 2 типов, гипертензии, аутоиммунные заболевания, инфекции мочевых путей, мочекаменная болезнь, обструкция мочевых путей, токсическое воздействие препаратов	Высокая степень протеинурии или гипертензии, недостаточный контроль за гипергликемией, курение	Низкая диализная доза, временный сосудистый доступ, анемия, низкий уровень альбумина, позднее начало диализа

протеинурии, которая рассматривается в современной нефрологии как нефротоксический фактор. Именно поэтому, в отличие от эритроцитурии, протеинурия любой степени, начиная с микроальбуминурии, подлежит медикаментозному лечению. Напомним, что у взрослых пациентов препаратами выбора являются ингибиторы АПФ (ИАПФ), сартаны (блокаторы рецепторов к ангиотензину – БРА II) и моксонидин.

На сегодняшний день нами накоплен 7-летний опыт использования ИАПФ и БРА II у детей при прогрессирующих заболеваниях почек [4–6]. Длительное применение ИАПФ в монотерапии и, в большей степени, ИАПФ в сочетании с сартанами, позволяет уменьшить/ликвидировать протеинурию и через 3–4 года восстановить концентрационную функцию почек при приостановлении снижения/восстановлении СКФ. Накопленные нами опыт, а также результаты исследований зарубежных коллег, всесторонне представленные в передовой статье А.В.Смирнова и соавт. [7], позволили рекомендовать ИАПФ и сартаны для лечения детей с прогрессирующими заболеваниями почек в Украине [8, 9].

Учитывая, что протеинурия, наряду со сниженной относительной плотностью мочи, является самым неблагоприятным прогностическим компонентом мочевого синдрома, ее выявлению уделяется огромное значение. При этом наиболее

точным является определение микроальбуминурии в соотношении с креатинином, для чего используются лакмусовые (индикаторные) полоски. Доступными в Украине являются полоски для выявления микроальбуминурии, которую следует исследовать в утренней моче [2]. При наличии микроальбуминурии целесообразным является исследование суточной мочи на белок. Следует отметить, что у подростков особое значение приобретает также систолическая гипертензия, которая является самостоятельным неблагоприятным маркером ХБП [7].

Нами разработан алгоритм назначения ренопротекторной терапии в зависимости от уровня суточной протеинурии (рисунок). При этом длительность назначения терапии окончательно не определена и, как правило, составляет годы.

Второй критерий ХБП – наличие СКФ менее 60 мл/мин. – свидетельствует о возможности развития ХПН без клинико-лабораторных признаков почечного заболевания. Это значение скорости клубочковой фильтрации выбрано ввиду соответствия гибели более 50% нефронов. При этом креатинин крови может находиться в пределах верхней границы нормы. Поэтому, для выявления ХБП следует применять формулы расчета СКФ, например, Шварца и Конегена. Нами наиболее часто применяется формула Шварца (табл. 3).

СКФ является интегральным показателем функции почек. Нормальная СКФ зависит от возраста, пола и поверхности тела поверхности тела (табл. 4) и представлена калькулятором в режиме он-лайн на сайте www.nephrology.kiev.ua.

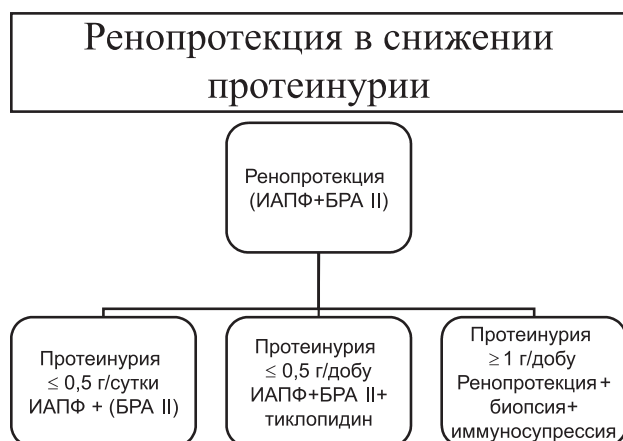
Каким образом соотносятся стадии ХБП и ХПН у детей? На сегодняшний день в Украине мы используем рабочую классификацию, очень похо-

Таблица 3

Расчет СКФ у детей на основании креатинина крови и длины тела

Формула Шварца

СКФ (мл/мин/1,73м²) = [0,0484 × рост (см)] / креатинин крови (ммоль/л)
 Для мальчиков старше 13 лет вместо коэффициента 0,0484 используется 0,0616



Алгоритм назначения ИАПФ и БРА при протеинурии.

Таблица 4
Нормальная СКФ у детей и подростков

Возраст/пол	Средняя СКФ $\pm$ SD (мл/мин/1,73м ²)
1 неделя	41 $\pm$ 15
2–8 недель	66 $\pm$ 25
>8 недель	96 $\pm$ 22
2–12 лет	133 $\pm$ 27
13–21 лет (м)	140 $\pm$ 30
13–21 лет (д)	126 $\pm$ 22

При установлении ХБП предлагается следующий алгоритм действий (табл. 6, [1]).

Лечение ХБП предусматривает [1]:

1. Назначение специфической терапии, направленной на коррекцию первичного заболевания, которое привело к развитию ХБП.

2. Выявление и лечение сопутствующих заболеваний.

Таблица 5

Стадии ХБП и ХПН

Стадия ХБП	Стадия ХПН	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Креатинин сыворотки крови, ммоль/л	Максимальная плотность мочи
I	-	≥ 90	$\leq 0,104$	$>1,018$
II	I (тубулярная)	≥ 90	$\leq 0,104$	$\leq 1,018$
	I (компенсированная)	89-60	0,105-0,176	$<1,018$
III	II (субкомпенсированная)	59-30	0,177-0,351	$<1,018$
IV	III(декомпенсированная)	29-15	0,352-0,440	
V	IV (терминальна или диализная)	< 15	$>0,440$	

3. Замедление утраты функции почек.

4. Профилактику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний.

5. Профилактику и лечение осложнений

жую на таковую у взрослых. Классификация утверждена приказом МЗ Украины (июль 2005) и, позднее, 2-ым съездом нефрологов Украины (сентябрь, 2005) – табл. 5.

Эта классификация делает понятным оценку состояния пациента для всех нефрологов в международном масштабе исходя из понятия ХБП. В отдельную категорию выделена максимальная относительная плотность мочи, подчеркивающая возможность наличия синдрома Фанкони как тубулярной недостаточности у детей. Напомним, что синдром Фанкони характеризуется снижением относительной плотности мочи, аминоацидурией, гипокальциемией, гиперфосфатемией, метаболическим ацидозом и ренальной анемией.

В Украинском варианте классификации термин «ХБП» приравнен термину «хроническое заболевание почек» – ХЗП. Эксперты исходили из того, что заболевание имеет обратимый характер (в отличие от «болезни»), а накопленный нами опыт свидетельствует о возможности обратного развития начальной стадии ХПН как у детей, так и у взрослых.

сниженной функции почек (таких как гипертензия, анемия, ацидоз, задержка физического развития).

6. Подготовку к терапии терминальной почечной недостаточности (креатинин более 0,35 ммоль/л).

7. Замещение функции почек путем диализа или трансплантации при наличии симптомов уремии (креатинин выше 0,44 ммоль/л, олигурия).

На основе стадии ХБП для каждого пациента должен быть разработан план лечебных мероприятий. Среди них принципиально выделить следующие [10-13].

1. Образовательные мероприятия для ребенка и родителей.

2. Коррекция/ликвидация протеинурии: ингибиторы АПФ, сартаны (БРА II₁, моксонидин, фелодипин, дилтиазем, леркандипин; гликозаминогликаны; кетостерил).

3. Коррекция сниженной относительной плотности мочи (синдрома Фанкони): ингибиторы АПФ, сартаны (БРА II₁), моксонидин, фелодипин, дилтиазем, леркандипин; гликозаминогликаны (?).

4. Коррекция гипертензии до нормальных возрас-

Таблица 6

Лечебные мероприятия в зависимости от стадии ХБП

Стадия	СКФ(мл/мин./1.73м ²)	Характеристика	План действий*
1	90	Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ	Лечение основной и сопутствующей патологии, уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений
2	60-89	Повреждение почек с умеренным снижением СКФ	Оценка уровня прогрессирования ХБП
3	30-59	Умеренное снижение СКФ	Оценка и лечение осложнений
4	15-29	Значительное снижение СКФ	Подготовка к заместительной терапии
5	<15 (или диализ)	Почечная недостаточность	Заместительная терапия

Примечание: * – на каждой стадии следует выполнять рекомендации предыдущих стадий.

тных значений: ингибиторы АПФ, сартаны (БРА II), моксонидин, фелодипин, дилтиазем, леркандипин.

5. Коррекция анемии до нормальных возрастных значений (более 120 г/л): препараты железа, фолиевая кислота, эритропоэтин.

6. Коррекция роста до нормальных возрастных значений (гормон роста).

7. Коррекция азотистых шлаков до нормальных значений (сорбенты, кетостерил+низкобелковая диета, последняя только при 4-й степени ХПН).

8. Коррекция кальций-фосфорного обмена и гиперпаратиреозидизма (кальций+активный метаболит витамина D).

9. Коррекция свертывающей системы крови до нормальных значений (тиклопедин, аспирин, клопидогрель).

10. Коррекция уровня холестерина и гипергликемии до нормальных возрастных значений (гипогликемические препараты, статины).

11. Коррекция оксидантного стресса, дефицита карнитина и гипергомоцистенемии (фолиевая кислота, L-карнитин (осторожно в преддиализе)).

Следует отметить, что по мере снижения функции почек требуется уменьшение дозы препаратов в соответствии с их клиренсом, а для ингибиторов АПФ и БРА переход на медикаменты, имеющие преимущественно внепочечный путь выведения (моксиприл, моноприл, квадроприл; телмизартан, эпросартан).

Перечисленные мероприятия выполняются постоянно в возможно более полном объеме в преддиализном периоде и частично после назначения заместительной терапии (диализ, трансплантация почки).

Следует отметить, что каких-либо существенных отличий в выявлении побочных действий перечисленных мероприятий в сравнении со взрослыми пациентами нами не выявлено. Дети легче переносят гипотензивный эффект ИАПФ и сартанов, поэтому применяемые дозы у них обычно выше. Известно, что для достижения антипротеинурического и антисклеротического эффекта требуются более высокие, чем для достижения антигипертензивного эффекта, дозы препаратов. Вместе с тем, продолжается накопление знаний в

лечении ХБП в педиатрии и требуется дальнейшее проведение рандомизированных многоцентровых исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные рекомендации по диагностике ХБП для детей и подростков утверждены МЗ Украины для обязательного использования и предлагаются для повсеместного инициативного использования семейными врачами, педиатрами и детскими нефрологами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Hogg RJ, Furth S, Lemeley KV et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescent: evaluation, classification and stratification. *Pediatrics* 2003; 111 (6): 1416-1421
2. Иванов Д, Акчурин О. Хронічне захворювання нирок у дітей. *Врачебная практика* 2005; 2: 27-33
3. National Kidney Foundation. K/DOKI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [suppl 1]: S17-S31
4. Ivanov D, Kushnirenko S. The effects of ACE inhibitors and receptor antagonists in children with GN. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [suppl 4]: 768
5. Ivanov D, Kushnirenko S, Mehatisvilli N et al. High dosages of ARA 1 and ACE inhibitors in renal protection. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [suppl. 4]: 252
6. Ivanov D, Kushnirenko S. BRA II₁+ACEI vs BRA II₁+ACEI+COX-2 inhibitor vs BRA II₁+ACEI+moxonidin in patients with diabetic nephropathy. *ERA-EDTA Congress 4-7 June, 2005. Abstract Book*: MP 119
7. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ, Кучер АГ. Концепция хронической болезни почек в педиатрии. *Нефрология* 2005; 9 (4): 7-12
8. Про затвердження клінічних Протоколів лікування дітей зі спеціальності «Дитяча нефрологія»: протокол лікування дітей з гострим та хронічним гломерулонефритом. Наказ МОЗ України № 436 від 31.08.04.
9. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія»: протокол лікування дітей з пієлонефритом; протокол лікування дітей з хронічної ниркової недостатністю. Наказ МОЗ України № 365 від 20.07.05.
10. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 [suppl 2]
11. Snively C, Gutierrez C. Chronic kidney disease: Prevention and treatment of common complications. *Am Pharm Physician* 2004; 70 (10): 1921-1928
12. www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bp/index.htm (National Kidney Foundation)
13. www.nephrology.kiev.ua (Перший Український нефрологічний сайт)

Поступила в редакцию 26.03.2006 г.

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

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

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

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

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

Текст и таблицы должны быть продублированы на дискете (3,5 дюйма)! Текстовый файл должен иметь расширение, соответствующее тому редактору, в котором он был набран (ТХТ или DOC), в нем не должно быть переносов, имена файлов должны быть латинскими. Желательно не выравнивать правую границу текста, не делать в набранном тексте никаких выделений (полужирный шрифт, курсив и т.д.). Все выделения следует отмечать в распечатке. Не надо вводить нецифровые символы (квадраты, кружки и т. д.).

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

Для обзоров, лекций, дискуссионных статей наличие реферата не требуется. Рубрикация этих работ может быть произвольной.

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

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

При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки

даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В библиографические списки не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

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

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

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

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

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

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

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

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

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы.

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

Таблицы. Каждая таблица печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упомина-

нию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

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

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

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

Иллюстрации желательно продублировать на дискете в форматах *PCX, *TIF, *BMP, *JPG.

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

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

В библиографическом описании статьи из журнала

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

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

Примеры:

КНИГИ

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

ЖУРНАЛЫ

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер Арх* 1999; (6): 45-49
2. Davis LK, Angus RM, Calverley MA. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonare disease. *Lancet* 1999; 354 (15): 456-460
3. Zucchelli P, Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 2-5

Сведения об авторах печатаются на отдельном листе. Включают: фамилию, имя, отчество (полностью), место работы, должность, ученую степень и звание, полный почтовый адрес, номер телефона (с указанием кода города и, если статья представляется не из России, то и страны) каждого автора. Следует указать, с кем из авторов редакция может вести переписку и по возможности указать номер его факса и E-mail.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

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

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

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

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

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

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

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