

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY

Журнал “Нефрология”

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

SAINT PETERSBURG PAVLOV STATE
MEDICAL UNIVERSITY

NORTH-WEST NEPHROLOGY
AND DIALYSIS ASSOCIATION

SPC «NEPHRON»

NEPHROLOGY

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

Editor-in-Chief

A.V.SMIRNOV

Vice Editors

A.M.Essaian, I.G.Kayukov

Editorial Board

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

Executive Secretary

I.I.Trofimenko

Editorial advisory board

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

Director of enlightening non-commercial
independent organisation «Nephrology»

A.G.KUCHER

Volume 9 • № 1 • 2005

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
ST.PETERSBURG • 2005

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

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ
НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

НПО «НЕФРОН»

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

Главный редактор

А.В.СМИРНОВ

Заместители главного редактора

А.М.Есаян, И.Г.Каюков

Редакционная коллегия

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

Ответственный секретарь

И.И.Трофименко

Редакционный совет

А.Гадаев (Ташкент, Узбекистан), А.И.Гоженко (Одесса, Украина), К.Я.Гуревич (Санкт-Петербург, Россия), Э.Э.Звартау (Санкт-Петербург, Россия), Ф.Клим (Гановер-Мюндер, 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 • 2005

Том 9 • № 1 • 2005

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

ВЫШЛО В СВЕТ РУКОВОДСТВО “НАСТОЛЬНАЯ КНИГА ПО ПИТАНИЮ ДЛЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ”

Авторы: А.Г. Кучер, И.Г. Каюков, А.М. Есаян, Ю.А. Ермаков. Под редакцией профессора
А.В. Смирнова. – СПб: Знание, 2004. – 189 с. ISBN 5-7320-0732-6.

В книге, написанной ведущими специалистами Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, рассмотрены особенности лечебных диет для больных с хронической почечной недостаточностью, в том числе получающих заместительную почечную терапию: гемодиализ и перитонеальный диализ, нефротическим синдромом, диабетической нефропатией и после трансплантации почки. Значительное внимание уделено способам практического контроля за состоянием питания пациентов с хронической почечной недостаточностью. Даны конкретные рекомендации по организации питания больных. В книге приведено большое количество меню-раскладок соответствующих лечебных диет с рецептурой блюд.

Издание рассчитано в основном на пациентов с хронической почечной недостаточностью и их близких. Оно также может быть полезным для нефрологов, эндокринологов, диетологов, врачей общей практики, врачей-интернов и студентов старших курсов медицинских вузов.

Стоимость книги вместе с пересылкой – 120 руб. Для приобретения необходимо перевести указанную сумму почтовым переводом по адресу: 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17, НИИ нефрологии, Вещевой Людмиле Юрьевне.

Возможны оптовые поставки.

Дополнительную информацию можно получить:

Телефон (812) - 234 - 35 - 20

Факс (812) - 234 - 91 - 91

E-mail: kaukov@pochtamt.ru

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

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации
по печати. Свидетельство № 016290 от 30.06.97.
Сдан в набор 28.01.2005. Подписан в печать 28.02.2005.
Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 7,25. Тираж 450 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@omnisp.ru

© НЕФРОЛОГИЯ, 2005

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.

НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО НЕФРОЛОГОВ РОССИИ

119992, Москва
ул. Россолимо, 11, строение 4

тел. (095) 248-56-08, 248-53-11, 248-59-55,
тел/факс (095) 241-33-59, 248-41-66, 248-59-59

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО №2

Глубокоуважаемые коллеги!

Сообщаем вам, что запланированный ранее на 2004 г. очередной 6-й съезд научного общества нефрологов России переносится на 14–19 ноября 2005 г. и состоится в Москве на базе НИЦ ММА им. И.М. Сеченова. На съезде будут рассмотрены организационные вопросы, а также обсужден ряд научных проблем.

Проведение съезда запланировано МЗ РФ.

Предполагается обсуждение следующих проблем:

1. *Физиология и патофизиология почки.*
2. *Образ жизни и болезни почек:*
Экологические проблемы в нефрологии.
3. *Возрастные проблемы:*
педиатрические;
геронтологические.
4. *Первичные и вторичные (СКВ, системные васкулиты, гепатит В и С) гломерулонефриты:*
Морфопатологические механизмы развития и прогрессирования.
Клинические особенности. Методы диагностики.
Лечение.
5. *Сосудистые и метаболические поражения почек:*
кардиоренальные взаимоотношения;
почки и ремоделирование сердечно-сосудистой системы;
атеросклероз и ХПН;
артериальная гипертензия, генетика и АГ;
ишемическая нефропатия;
тромботические микроангиопатии;
диабетическая нефропатия;
подагрическая нефропатия;
амилоидоз почек.
6. *Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.*
7. *Тубулоинтерстициальные поражения.*
8. *Инфекция мочевых путей.*
9. *Острая почечная недостаточность.*
11. *Хроническая почечная недостаточность:*
Эпидемиология;
Механизмы прогрессирования;
Фармакокинетика лекарств;
Почечная анемия;
Нарушение фосфорно-кальциевого обмена.
12. *Заместительная почечная терапия: гемодиализ, перитонеальный диализ:*
Трансплантация. Терапевтические проблемы трансплантации почек.

см. оборот

*Ежегодный членский взнос в общество составляет 350 рублей.
Оргвзнос съезда 150 руб.*

Оплата организационного взноса может быть осуществлена:

1) почтовым переводом по адресу: 119121, Москва, 1-й Вражский переулок, д. 4, кв. 150, на имя Ставровской Екатерины Викторовны;

2) наличными по прибытии – в кассу съезда;

3) по безналичному расчету:

СБЕРБАНК РОССИИ,

Вернадское отделение № 7970 г. Москва

ИНН 7707083893

БИК 044525225

р/с 30301810638000603818 в Сбербанке России

К/с 30101810400000000225 в ОПЕРУ Московского ГТУ Банка России

ОГРН 1027700132195

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

КУЧЕР А.Г., СМІРНОВ А.В., КАЮКОВ І.Г.,
ДОБРОНРАВОВ В.А., ЯКОВЕНКО А.А.
Лептин - новый гормон жировой ткани: значение в
развитии ожирения, патологии сердечно-сосудистой
системы и почек

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

АНТОНОВА Т.В.
Лептоспироз и острая почечная недостаточность

КИРЧЕВА А.В., ПАСКАЛЕВ Д.Н.
Нозокомиальная инфекция мочевого тракта

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

ДОБРОНРАВОВ В.А., СМІРНОВ А.В.,
БАБАРЬКИНА Е.В., БОРОВСКАЯ Е.А.,
ВЛАДИМИРОВА Ю.В., КОНОШКОВА Р.В.,
КУЗНЕЦОВ А.А.
Возраст и артериальное давление у больных
на гемодиализе

СИНЯЧЕНКО О.В., ИГНАТЕНКО Г.А., МУХИН И.В.
Анализ эффективности и безопасности неиммунных
методов лечения хронического гломерулонефрита,
протекающего без нефротического синдрома

САХАУ Н.Р., МИРСАЕВА Г.Х., КАМИЛОВ Ф.Х.,
ФАЗЛЫЕВА Р.М.
Клинико-диагностическая оценка состояния мембран
эритроцитов у больных первичным хроническим
пиелонефритом

ЛУКЬЯНОВ А.В., ЧЕСНОКОВА М.Г., КОРАБЛЁВА О.А.,
ПАРИКИНА Е.И., ТУРИЦА А.А.
Инфекции мочевой системы у детей промышленного
центра Западной Сибири: заболеваемость, этиология

КОРЯКОВА Н.Н.
Патогенетические особенности различных
клинико-морфологических вариантов хронического
гломерулонефрита

Экспериментальные исследования

БАРАБАНОВА Т.А., МИХАЙЛОВА И.А.
Особенности действия излучения He-Ne лазера
на механическую активность и ритмоинотропные
отношения в миокарде крыс, получавших воду
с различным содержанием минеральных веществ

САЕНКО Ю.В., НАПАЛКОВА С.М., ШУТОВ А.М.,
БРЫНСКИХ Г.Т.
Фармакологическая коррекция оксидативного стресса,
индуцированного доксорубицином, в почках крыс

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ**Актуальные проблемы урологии**

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., АНТОНОВ А.В., РАДОМСКИЙ Ю.А.,
ИШУТИН Е.Ю.
К вопросу о выборе метода лечения кист почек

LEADING ARTICLE

8 KUCHER A.G., SMIRNOV A.V., KAYUKOV I.G.,
DOBRONRAVOV V.A., YAKOVENKO A.A.
Leptin - a new adipose tissue hormone: significance
in the development of obesity, diseases of the
cardiovascular system and kidneys

REVIEWS AND LECTURES

20 ANTONOVA T.V.
Leptospirosis and acute renal failure

29 KIRCHEVA A.V., PASKALEV D.N.
Nosocomial infection of the urinary tract

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

34 DOBRONRAVOV V.A., SMIRNOV A.V.,
BABARYKINA E.V., BOROVSKAYA E.A.,
VLADIMIROVA Yu.V., KONOSHKOVA R.V.,
KUZNETSOV A.A.
Age and arterial pressure in
hemodialysis patients

39 SINYACHENKO O.V., IGNATENKO G.A., MUKHIN I.V.
Analysis of the effectiveness and drug safety of non-
immune methods of treatment of chronic
glomerulonephritis without nephrotic syndrome

47 SAKHAU N.R., MIRSAEVA G.Kh., KAMILOV F.Kh.,
FAZLYEVA R.M.
Clinico-diagnostic assessment of the state of chronic
membranes in patients with primary chronic
pyelonephritis

52 LUKIYANOV A.V., CHESNOKOVA M.G., KORABLEVA O.A.,
PARIKINA E.I., TURITSA A.A.
Infections of the urinary system in children of the
industrial center of West Siberia: morbidity, etiology

58 KORYAKOVA N.N.
Pathogenetical features of different
clinico-morphological variants of chronic
glomerulonephritis

Experimental investigations

63 BARABANOVA T.A., MIKHAILOVA I.A.
Specific effects of He-Ne laser irradiation on mechanical
activity and rhythmoinotropic relations in the myocardium
of rats given water with different content of mineral
substances

69 SAENKO Yu.V., NAPALKOVA S.M., SHUTOV A.M.,
BRYNSKIKH G.T.
Pharmacological correction of doxorubicin-induced
oxidative stress in kidneys of rats

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

75 AL-SHUKRI S.Kh., ANTONOV A.V., RADOMSKY Yu.A.,
ISHUTIN E.Yu.
On a decision for the method of treatment of kidney cysts

ТКАЧУК В.Н., ГРЕБЕНКИНА А.Г.

Оценка эффективности и безопасности длительного лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы препаратами растительного происхождения

КОРНЕЕВ И.А.

Прогностическое значение анализа эффекторов стромы переходноклеточных карцином мочевого пузыря

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

ЛУКИЧЕВ Б.Г., ПАНИНА И.Ю.

Прогнозирование эффективности энтеросорбции при хронической почечной недостаточности

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

СТРОКОВА Л.А.

Случай ультразвуковой диагностики некротического папиллита

ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

РУМЯНЦЕВ А.Ш.

Особенности врачебной тактики при лечении преренальной острой почечной недостаточности

ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

ЧУПРАСОВ В.Б.

Кратность диализа. Новое или... хорошо забытое старое?

Список диссертационных работ по нефрологии и смежным областям за 2004 год

Книги по нефрологии за 2003 – 2004 годы

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

КАЛИНИН С.В.

А.М. Балабанов – создатель отечественной гемодиализной техники.

ЮБИЛЕЙ

Владимир Николаевич Ткачук
(к 75-летию со дня рождения)

79

TKACHUK V.N., GREBENKINA A.G.

The assessment of effectiveness and safety of continuous treatment of patients with benign hyperplasia of the prostate with medicines of vegetable origin

83

KORNEEV I.A.

Prognostic value of an analysis of the effects of stroma of transitional cell carcinomas of the urinary bladder

PROGRAMME OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

89

LUKICHEV B.G., PANINA I.Yu.

Prognosis of the effectiveness of enterosorption in chronic renal failure

PRACTICAL NOTES

95

STROKOVA L.A.

A case of ultrasound diagnosis of necrotic papillitis

QUESTIONS AND ANSWERS

98

RUMYANTSEVA A.Sh.

Specific features of medical strategy in the treatment of acute renal failure

DISCUSSION AND INFORMATION

101

CHUPRASOV V.B.

Multiples of dialysis. The new or... the forgotten old?

106

The list of dissertations on nephrology and adjacent fields for 2004

107

Books on nephrology published in 2003-2004

HISTORY OF MEDICINE

108

KALININ S.V.

A.M. Balabanov – a founder of national hemodialysis technology

JUBILEE

111

Vladimir Nikolaevich Tkachuk
(to his 75th birthday)

© А.Г. Кучер, А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов, А.А. Яковенко, 2005
УДК [616-056.52+616.12+616.61]-02:612.018

А.Г. Кучер, А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов, А.А. Яковенко

ЛЕПТИН – НОВЫЙ ГОРМОН ЖИРОВОЙ ТКАНИ: ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ, ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ПОЧЕК

A.G. Kucher, A.V. Smirnov, I.G. Kayukov, V.A. Dobronravov, A.A. Yakovenko

LEPTIN - A NEW ADIPOSE TISSUE HORMONE: SIGNIFICANCE IN THE DEVELOPMENT OF OBESITY, DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM AND KIDNEYS

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

Ключевые слова: лептин, функции, ожирение, сердечно-сосудистая система, почки.

Key words: leptin, functions, obesity, cardio-vascular system, kidneys.

Исследования последних десятилетий произвели коренные изменения в современной эндокринологии. Сформировавшаяся классическая номенклатура эндокринных желез включала гипофиз, поджелудочную, щитовидную и паращитовидную железы, надпочечники и гонады. Однако, как стало известно позже, и другие органы обладают способностью секретировать в кровь большое количество разнообразных пептидных гормонов. К таким органам можно отнести гипоталамус, сердце, желудок, почки, кишечник, а также подкожную жировую клетчатку, секретирующую в кровь несколько важных гормонов.

Интересной точки зрения придерживается академик РАМН Ю.А. Панков, который считает, что все органы и ткани животных и человека являются эндокринными и способны выделять в кровь пептидные гормоны, многие из которых науке еще предстоит открыть [1]. Обнаружение лептина – пептидного гормона адипоцитов, некоторых других биологически активных веществ – адипонектина, резистина, фактора некроза опухоли, ингибитора-1 активатора плазминогена и прочих подтверждает эту оригинальную концепцию.

Настоящее сообщение посвящено гормону жировой ткани – лептину.

Первые исследования, предвосхитившие открытие лептина, были проведены более полувека назад, когда G. Kennedy предложил свою «теорию липостата» [2]. Она гласила, что в гипоталамус постоянно поступает информация о массе жировой ткани в организме. Переносчиком этой информации является неизвестный фактор, циркулирующий

в крови. Гипоталамус, получая информацию из крови, подает импульсы в отделы мозга, ответственные за изменения аппетита.

Еще более приблизили открытие лептина исследования G. Hervey [3] на парабриотических крысах с перекрестным кровообращением. Кровь, поступающая от опытной крысы (с разрушенными ядрами гипоталамуса), у здорового животного вызывала ощущение сытости, приводила к уменьшению потребления пищи и резкому похуданию. В то же время у прооперированной крысы развивались гиперфагия и ожирение. Было сделано предположение, что кровь крысы с поврежденным гипоталамусом содержит некий фактор, который, попадая в организм здорового животного, вызывает анорексию и похудание.

Наиболее убедительные данные об участии неизвестного кровяного фактора в регуляции пищевого поведения были получены после выделения особых генетических линий мышей с ожирением ob/ob и db/db [4, 5]. Эти животные, кроме избыточного веса, характеризовались гиперфагией, гиподинамией, сниженным энергетическим обменом, повышенным отложением липидов в жировой ткани и развитием сахарного диабета II типа, что было вызвано рецессивной мутацией. При перекрестном кровообращении обычных мышей и мышей линии ob/ob наблюдалось снижение потребления пищи, увеличение энергетического обмена и уменьшение энергетических запасов у мутантных животных (ob/ob); какие-либо изменения у нормальных мышей отсутствовали. Полученные данные

позволили заключить, что в крови здоровых животных циркулирует гуморальный фактор, стимулирующий энергетический обмен. Гуморальный фактор отсутствует (или его содержание значительно меньше) в крови мышей линии ob/ob, поэтому они страдают ожирением, диабетом II типа и бесплодием.

Первое сообщение об открытии гена ожирения (ob) с использованием позиционного клонирования было опубликовано в 1994 г. Y. Zhang и соавт. [6]. Для позиционного клонирования использовали искусственные хромосомы дрожжей. Белку было присвоено название «лептин» от греческого слова «leptos» (тонкий) и сформулировано определение: продукт экспрессии гена ob – лептин является гормоном, который секретируется адипоцитами в кровь в изменяющихся количествах и контролирует массу жировой ткани путем стимуляции обмена липидов в организме.

Лептин состоит из 167 аминокислот, молекулярная масса 16 кДа. По пространственной структуре этот пептид относится к группе α -спиральных белков, в которую входят также гормоны роста, пролактин, а также цитокины [7]. Подавляющее количество лептина секретируется белой жировой тканью (подкожный жир), в небольшом количестве – бурой (внутренний жир) [8, 9]. Адипоциты выделяют лептин в кровь прямо пропорционально массе жировой ткани и состоянию питания [10]. Экспрессия и секреция лептина регулируется также посредством многообразия других факторов. Образование лептина увеличивается под влиянием инсулина, глюкокортикоидов, TNF- α , эстрогенов, а снижается посредством β 3-адренергической активности, андрогенов, свободных жирных кислот, гормона роста, грелина [11].

В 1995 и 1996 гг. были идентифицированы рецепторы лептина [12–14]. Они являются членами суперсемейства рецепторов цитокинов 1-го класса и характеризуются экспрессией как в центральной нервной системе, так и на периферии [15]. В органах лептин связывается со специфическими рецепторами (ob-R) [12]. До сих пор было идентифицировано не менее 6 изоформ рецепторов лептина (ob-Ra, ob-Rb, ob-Rc, ob-Rd, ob-Re, ob-Rf) [13,14]. Полнофункциональной является единственная удлиненная форма ob-Rb, именно посредством которой и действует лептин [12]. У человека и животных рецепторы ob-Rb были обнаружены в гипоталамусе, надпочечниках, поджелудочной железе и жировых тканях. Функции остальных коротких изоформ до сих пор еще точно не определены [16]. Из числа различных коротких изоформ рецептора лептина лучше изучена ob-Ra. Наибольшая концентрация рецептора отмечена в

почках (в мезангиуме и сосудах), что может иметь далеко идущие последствия в развитии нефросклероза, о чем будет сказано ниже [17, 18]. Рецепторы лептина взаимодействуют с внутриклеточными мессенджерами, а именно с киназой митоген-активированного белка (MAP), инсулин-рецепторным субстратом (IRS-1 и IRS-2), Yanus-киназой (YAK), оксидом азота (NO) и сигнальным трансдуктором и фактором активации транскрипции (STAT) [15]. Обнаружено тесное взаимодействие между передачей сигналов лептина и инсулина или между гиперлептинемией и гиперинсулинемией [18].

Различные биологические эффекты лептина проявляются через его связывание с рецепторами на нейронах. Гормон вызывает снижение аппетита, связываясь с рецепторами на нейронах гипоталамуса, в которых нейромедиаторами являются α -меланостимулирующий гормон (α -МСГ) и нейропептид Y [18]. α -МСГ синтезируется в виде предшественника проопиомеланокортина (ПОМК), из которого освобождается после протеолитического расщепления. Помимо α -МСГ, из ПОМК образуется АКТГ и β -эндорфин. В настоящее время открыто пять различных рецепторов α -МСГ: МК1-Р, МК2-Р, МК3-Р, МК4-Р и МК5-Р [19]. Ген МК1-Р экспрессируется только в меланоцитах кожных покровов, и связывание его с МСГ стимулирует пигментацию кожных покровов и окраску волос. Ген МК2-Р проявляется главным образом в коре надпочечников, являясь проводником биологического действия АКТГ (стимулирует выработку кортикостероидов), ген МК3-Р – в гипоталамусе и желудке, ген МК4-Р – в гипоталамусе и МК5-Р – практически во всех тканях, в том числе и в почках [19].

Лептин тормозит экспрессию гена нейропептида Y в нейронах гипоталамуса. Повышенное потребление пищи, вызванное нейропептидом Y, подавляется лептином. Таким образом, лептин не только снижает синтез нейропептида Y, но и тормозит его физиологический эффект.

Еще одним медиатором действия лептина является меланинконцентрирующий гормон (МКГ). Действие МКГ противоположно влиянию α -МСГ. МКГ вызывает усиление аппетита и потребления пищи [19].

Следующим посредником биологического действия лептина является CART (cocaine amphetamine regulated transcript), содержание которого увеличивается после введения животным кокаина и амфетамина. Лептин стимулирует экспрессию гена CART и вызывает увеличение содержания мРНК CART в гипоталамусе [19]. Эксперименты по введению CART в желудочек мозга крыс выявили уменьшенное потребление пищи, стимулированное нейропептидом Y [19].

Таким образом, лептин может как стимулировать аппетит через подавление экспрессии генов и биосинтеза нейропептида Y и МКГ, так и снижать потребление пищи через активацию экспрессии генов POMC (MCH) и CART в нейронах [19].

Содержание лептина в крови человека увеличивается параллельно возрастанию массы жировой ткани [20]. Концентрация гормона после наступления половой зрелости в 2–3 раза выше у женщин, чем у мужчин [21]. В фертильном возрасте снижается содержание лептина у мужчин и увеличивается у женщин из-за более выраженного подавляющего воздействия андрогенов на синтез лептина, чем стимулирующего – эстрогенов [22, 23]. Кроме того, на концентрацию лептина в крови оказывает влияние большее содержание общего жира в организме у женщин, чем у мужчин [23]. Подкожные адипоциты продуцируют в два раза больше лептина из расчета на клетку, чем внутриабдоминальные клетки, возможно отчасти по причине большего объема подкожных, нежели висцеральных адипоцитов [23].

Снижение продукции лептина происходит спустя 18–24 часа после ограничения поступления пищи [20]. Такие изменения могут быть опосредованы снижением концентрации в плазме инсулина и увеличением концентрации эpineфрина. Инсулин увеличивает экспрессию гена лептина, тогда как катехоламины снижают ее [24]. Концентрация циркулирующего лептина может значительно различаться среди лиц с одной и той же массой жира, что может быть следствием воздействия на экспрессию гормона (лептина) инсулина, глюкокортикоидов и половых гормонов [25].

При голодании уровень лептина в плазме крови снижается. Этот спад обычно сочетается с адаптивными физиологическими реакциями на голодание в виде увеличения аппетита и снижения расходования энергии. Такие реакции наблюдались у мышей с недостаточностью лептина и у людей с выраженным ожирением. Следует отметить, что терапия малыми дозами лептина приводила к уменьшению гиперфагии и потере массы тела у экспериментальных животных. Напротив, обычные (не связанные с генетическими дефектами) формы ожирения характеризовались повышенным содержанием циркулирующего лептина. Ни эндогенно высокие уровни лептина, ни лечебные мероприятия при помощи введения экзогенного лептина не оказывали влияния на снижение количества жира в организме. Высказывается предположение, что это связано с развитием лептинорезистентности [7].

Механизмы лептинорезистентности пока не вполне ясны. Она может являться результатом

дефектов в передаче сигналов лептина или его транспорта через гематоэнцефалический барьер [26, 27].

Стало известно, что имеющееся увеличение уровня гипоталамического SOCS3 (супрессор передачи сигналов цитокина) может рассматриваться в качестве молекулярного медиатора приобретенной резистентности к лептину [26, 27]. SOCS3 сдерживает передачу сигналов на рецептор лептина и на другие рецепторы семейства цитокинов посредством подавления активности SAK2 (следовательно, STAT-активации) [26].

Одной из первых была установлена функция лептина по его влиянию на энергетический метаболизм – прием пищи и расходование энергии, связанные с действием гормона в гипоталамусе. Со временем было установлено, что действие лептина намного разнообразнее. Кроме центральной нервной системы, он действует на поджелудочную железу, почки, иммунную и симпатическую нервную системы, оказывает влияние на ангиогенез, гематопоз и, вероятнее всего, на рост опухолей, а также, по-видимому, принимает участие в процессах фетального развития, стимулирует рост костей и их плотность (таблица) [20].

Лептин и сердечно-сосудистая система

Взаимосвязь между лептином, ожирением, сердечно-сосудистым тонусом и артериальным давлением. Лептин, высвобождаемый жировой тканью, является гормональным переносчиком сигнала от периферической жировой ткани к центральной нервной системе (ЦНС) для контроля аппетита и расходования энергии. Лептин поддерживает баланс энергии через увеличение тонуса симпатической нервной системы [28, 29].

Наличие рецепторов лептина во многих органах и тканях организма, кроме ЦНС, позволяет предполагать и его периферическое воздействие [30]. Показано, что внутривенное введение лептина усиливает обмен эpineфрина и стимулирует активность симпатической нервной системы [31].

Уровень лептина в крови тесно коррелирует с

Таблица

Физиологические эффекты лептина

1	Снижение приема пищи
2	Повышение расходования энергии
3	Снижение секреции инсулина поджелудочной железой
4	Повышение натрийуреза и диуреза
5	Повышение активности симпатической нервной системы
6	Стимуляция ангиогенеза
7	Стимуляция гематопоза
8	Повышение экспрессии и действия TGFβ1
9	Влияние на рост опухолей и инвазию
10	Влияние на репродуктивную систему
11	Стимуляция иммунной системы
12	Воздействие на рост кости и ее плотность

выраженностью ожирения. Как недостаточность лептина, так и дефект его рецептора могут быть причиной ожирения генетического происхождения [32]. Однако наиболее распространенным пусковым механизмом ожирения являются не генетические дефекты синтеза лептина или его рецептора, а, скорее всего, переедание с преобладанием в рационе продуктов, содержащих жиры и углеводы [33]. Общеизвестным фактом является то, что у подавляющего числа людей с ожирением развивается так называемый метаболический синдром (сахарный диабет, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гиперлипидемия, гиперурикемия).

Не существует единообразия во взглядах на вопрос, каким образом гиперлептинемия и/или нарушение передачи сигналов на рецепторы лептина затрагивают сердечно-сосудистые функции. Литературные данные указывают по крайней мере на несколько факторов, участвующих в регуляции синтеза и высвобождения лептина. Это симпатическая нервная система, концентрация инсулина в сыворотке крови и, наконец, ожирение [28].

Полагают, что симпатическая нервная система является ключевым ингибитором высвобождения лептина. Катехоламины, в том числе норэпинефрин, эпинефрин и изопреналин, непосредственно ингибируют синтез лептина [34, 35]. В свою очередь лептин может активизировать симпатическую нервную систему как через гипоталамус, так и путем стимуляции высвобождения эпинефрина в мозговом слое надпочечников. Такая «раздвоенность» в действии лептина очень важна, так как происходит формирование отрицательной петли обратной связи между лептином и симпатической нервной системой [36].

Анализ литературных данных позволяет утверждать, что лептин обладает мощным сосудистым воздействием и участвует в регуляции симпатического тонуса и артериального давления [31]. Регуляторное воздействие на сосудистый тонус и кровяное давление наглядно показано посредством вливания внутривенно или внутрь желудочков мозга животных лептина, что указывает как на центральное, так и на периферическое воздействие гормона. Введение лептина внутрь желудочков мозга вызывает у кроликов повышение артериального давления [37]. Прессорный эффект пропорционален уровню гормона в спинно-мозговой жидкости [38]. Интересно, что доза лептина, необходимая для усиления выброса катехоламинов, по меньшей мере в 100 раз выше для внутривенного, чем для введения внутрь желудочков мозга, что подтверждает взгляд о преобладании центрального механизма в стимуляции симпатической нервной

системы и сосудистого тонуса над периферическим [39, 40].

Периферическое воздействие лептина на сосудистый тонус реализуется через некоторые вазоактивные медиаторы, а именно NO и эндотелин-1 (ЭТ-1) [41]. Показано, что лептин стимулирует синтез NO и продукцию ЭТ-1 и способствует накоплению активных форм кислорода (АФК) в эндотелиальных клетках пупочной вены у человека [42, 43]. Также известно, что лептин непосредственно индуцирует расширение кровеносных сосудов через NO-независимые пути метаболизма у здоровых мужчин [44].

Таким образом, интегрирующий механизм действия лептина на регуляцию сосудистого тонуса и артериального давления носит, скорее всего, комплексный характер, если учитывать прессорные воздействия (симпатическая активация) и депрессорные воздействия (увеличение NO).

Лептин и сердечная недостаточность. Внутривенное введение лептина животным в течение 90 минут не вызывало увеличения числа сердечных сокращений [45], в то время как недельная внутрисосудистая инфузия или введение гормона в желудочки мозга вызывали тахикардию параллельно с активацией симпатической нервной системы [40]. Следует также отметить, что была обнаружена высокодостоверная позитивная корреляция между гиперлептинемией и тахикардией у лиц с избыточной массой тела (за счет жира) и умеренной гипертензией [46]. Длительная гиперлептинемия может способствовать развитию застойной сердечной недостаточности и инфаркта миокарда у людей и животных с ожирением [47, 48]. Обнаружена прямая корреляция между индексом массы тела (ИМТ) и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) на моделях у животных и человека [47, 48]. Механизм воздействия лептина на сердце, по всей видимости, носит смешанный характер – через симпатическую стимуляцию, а также за счет воздействия на кардиальные рецепторы лептина [49]. Однако следует заметить, что влияние лептина на проводящую систему сердца и гипертрофию миокарда требует дальнейшего изучения.

Лептин и атерогенез. Еще одно важное направление в действии лептина, которое необходимо отметить, связано с повреждающим влиянием его на внутреннюю структуру сосудистой стенки. Это действие заключается в снижении релаксации артерий [50], усилении кальцификации сосудов [51] и в потенцировании протромботической агрегации тромбоцитов [52]. Все эти воздействия могут быть отнесены к факторам, способствующим развитию атеросклеротического повреждения сосудов и фор-

мированию атеросклеротической бляшки. Их значимость возрастает еще больше у пациентов с ожирением, у которых регистрируются повышенные плазменные уровни многих протромботических факторов, а именно фибриногена, фактора Виллебранда, фактора VII и ингибитора-1 активатора плазминогена. Эффективному снижению этих связанных с ожирением протромботических рисков могут способствовать диетические рекомендации, направленные против ожирения, – гипокалорийная и содержащая мало жира диета, питание с большим содержанием клетчатки, а также преобладание в рационе рыбных продуктов [53].

Лептин, ожирение и лептинорезистентность

Анализируя литературные данные о «взаимоотношении» лептина и избыточной массы тела, нельзя не коснуться факта лептинорезистентности, который часто имеет место при этом состоянии. Хотя лептин рассматривается как гормон, противодействующий ожирению, при этом состоянии нередко наблюдается гиперлептинемия, как возможное следствие развития лептинорезистентности. В то же время некоторые авторы считают, что вследствие незначительного проникновения лептина через гематоэнцефалический барьер гиперлептинемия не в состоянии эффективно передавать сигнал в ЦНС, чтобы в достаточной степени инициировать подавление обратной связи сигналов лептина [54].

Повышение уровня лептина в плазме и выраженная резистентность к лептину и инсулину развивается только после трех дней перекармливания животных [33]. Напротив, голодание на протяжении нескольких дней индуцировало снижение веса тела на 10% в сочетании с редукцией на 53% лептина в плазме [55]. Снижение уровня лептина может быть реакцией выживания, чтобы свести до минимума расходование энергии во время потери веса. Поэтому снижение уровня лептина в плазме может означать ключевой механизм краткосрочной адаптации к голоданию или к ситуации, связанной с голоданием [33].

Как уже подчеркивалось, гиперфагия и повышение уровня лептина вместе с повышением инсулина являются обычными признаками ожирения. Но в то же время лептин сам по себе является мощным ингибитором потребления пищи и предполагает снижение уровня инсулина путем подавления его секреции и более качественного расходования [56].

Складывается впечатление, что лептин не выполняет своей функции как метаболический гормон, ограничивающий избыточную прибавку в весе. Однако видно, что на самом деле лептин не

может достигнуть этой цели при гиперлептинемии и лептинорезистентности.

Оригинальное объяснение этой проблемы предложено А. Mark и соавт. [57]. Исследователи предложили объяснение этого феномена с позиции понятия «селективной лептинорезистентности», которое основано на сохранении симпатовозбуждающего действия лептина, несмотря на резистентность к потреблению пищи (пресыщению) и на способность гормона снижать массу тела [57]. Если селективная лептинорезистентность имеет место у тучных людей, то лептин может способствовать избыточной симпатической активности и гипертензии, несмотря на резистентность к его метаболическому воздействию. Однако за счет каких механизмов это происходит, неизвестно. Требуются дополнительные исследования для разрешения этого вопроса.

Лептин и почки

Почки являются органом, в котором происходит основная часть процесса деградации эндогенного лептина [58]. Наблюдалась более низкая его концентрация в почечной вене по сравнению с почечной артерией [59]. Величина экскреции гормона почками не зависит от концентрации лептина в крови, артериального давления, наличия или отсутствия стеноза почечной артерии [60–62]. Следует отметить, что лептин в моче не обнаруживался вообще или определялся в следовых количествах, что позволило высказать предположение о внутриканальцевых превращениях гормона [61, 62].

Как уже ранее отмечалось в этой статье, в почках чаще всего определяется рецептор лептина *ob-Ra*. Внутривенное введение лептина крысам приводило к повышению объема мочи и экскреции натрия, по всей видимости, действуя опосредованно, через стимуляцию симпато-адреналовой системы [58, 61, 62]. Важно, что уровень лептина в крови повышается у пациентов с заболеваниями почек и особенно при хронической почечной недостаточности (ХПН) [58].

Эту проблему мы предлагаем обсудить чуть позже, уделив вначале внимание следующим наблюдениям.

Лептин и гломерулосклероз. Как выяснилось, кроме влияния на функцию почек, лептин может участвовать и в формировании морфологических изменений, приводя к развитию гломерулосклероза, особенно у индивидуумов с ожирением [63]. Остановимся на этой проблеме более подробно.

Учитывая тесную связь лептина с ожирением, важно знать, какое влияние на изменение в почках может оказывать гиперлептинемия. В новейшей литературе появились сведения об увеличении ча-

стоты гистологически доказанных почечных заболеваний у больных с ожирением при отсутствии диабета [64], нарастании скорости их прогрессирования [65, 66], а также более выраженной послеоперационной дисфункции почечного трансплантата у пациентов с избыточной массой тела [67]. Интересные данные представлены Е. Morales и соавт. (2003), которые сообщили об уменьшении протеинурии при гломерулярных повреждениях только лишь на фоне снижения массы тела за счет диетических воздействий [68].

Следует еще раз напомнить, что в почках (в эндотелиальных клетках и мезангиуме) определяются только укороченные формы рецептора лептина (ob-Ra) при отсутствии полномасштабного рецептора (ob-Rb) [69]. В 1999 г. G. Wolf и соавт. показали, что лептин стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток клубочков и экспрессию TGF- β , который в свою очередь активирует механизмы, участвующие в продуцировании внеклеточного матрикса, а именно коллагена типа IV [63]. Увеличение отложения коллагена и повреждение эндотелиальных клеток может в конечном счете привести к гломерулосклерозу, протеинурии и к ХПН.

Позже этой же группой ученых было показано, что в культуре мезангиальных клеток мышей db/db (с ожирением) лептин увеличивает поглощение глюкозы и экспрессию T β R II типа и стимулирует продуцирование коллагена I типа [70] через вовлечение PI-3K-зависимой активации 2'-3'-циклонуклеотид – 3'-фосфодиэстеразы 3В, которая ингибирует секрецию инсулина в β -клетках поджелудочной железы [71]. D. Nan и соавт. (2001) обнаружили, что 100 нг/мл лептина были эквивалентны 2 нг/мл TGF- β 1 в отношении увеличения синтеза белка коллагена I типа [70]. Экзогенно вводимый лептин и TGF- β 1 в этих индивидуальных концентрациях оказывали аддитивный эффект на продукцию коллагена I типа [70].

Таким образом, лептин стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток клубочков и внеклеточного матрикса вследствие повышения регуляции T β R II рецептора, аналогично известному влиянию высокого содержания глюкозы в окружающей среде на T β R II в культивируемых клетках мезангия [72]. Такое действие лептина может стимулировать синтез коллагена в клетках мезангиума с развитием в последующем гломерулосклероза.

Остается еще один неразрешенный вопрос о фиброгенной роли лептина в формировании диабетической нефропатии. Пока же можно остановиться на следующих литературных данных. Известно, что у больных с ожирением и гиперлептеинемией регистрируется повышенная частота очагового гломерулосклероза [73]. Уровни лептина были увели-

чены у больных сахарным диабетом II типа с микро- и макроальбуминурией. Отмечено тесное взаимодействие во внутриклеточной передаче сигналов лептина и инсулина (реакция с IRS-1 и IRS-2). Однако эти немногочисленные на сегодняшний день сообщения не могут однозначно подтвердить, что гиперлептеинемия участвует в процессах склерозирования при диабете.

Лептин и хроническая почечная недостаточность. Элиминация лептина происходит главным образом почками [10, 59, 74]. В результате концентрация лептина в плазме заметно выше у больных при ХПН [60, 75]. Успешная трансплантация почек приводит к нормализации концентрации лептина [75]. Также известно, что уровни лептина в сыворотке остаются повышенными независимо от того, получает ли больной лечение консервативной терапией [76–78], гемодиализом (ГД) [60, 79–82] или перитонеальным диализом (ПД) [59, 77, 78, 80, 83, 84]. Гиперлептеинемия, в основном, связана со снижением клиренса лептина [10]. Лептин, как и β 2-микроглобулин, плохо проникает через перитонеальную мембрану [59, 85] и через низкопроницаемые диализные мембраны [86, 87].

Уровни лептина обычно выше у больных, получающих ПД, нежели ГД или консервативную терапию [84]. Такая зависимость связана с более высоким содержанием жировых масс у больных, находящихся на ПД, преобладанием в исследовании женщин, имеющих в составе тела больший процент жировой составляющей, а также с гиперинсулинемией, связанной с постоянной абсорбцией глюкозы из перитонеального диализата [59, 88], которая может снизить ингибирующее воздействие жировой массы на секрецию лептина. Более высокие уровни инсулина натошак отмечены у больных на ПД, нежели у гемодиализных пациентов [84].

Представляют интерес и другие механизмы, при помощи которых гиперлептеинемия преобладает в плазме ПД больных. Следует отметить точку зрения J. Wang и соавт. (1998), которые показали, что секреция лептина может быть стимулирована непрерывной абсорбцией глюкозы из перитонеального диализата [89], и исследования О. Heimbürger и соавт. (1997), отметивших большую активность провоспалительных цитокинов у больных на ПД, чем на ГД [80]. Нельзя оставить без внимания данные Y. Tsujimoto и соавт. (1999), которые показали, что висцеральный (внутренний) жир также продуцирует лептин [90]. Ради справедливости отметим, что не у всех больных при ХПН имеет место повышение уровня лептина [91]. Некоторые пациенты, особенно мужчины при небольшом содержании жира и при низком уровне инсулина в

плазме, имеют нормальные или даже пониженные уровни гормона [92].

Лептин и недостаточность питания

Как известно, анорексия является частым симптомом у больных, находящихся в терминальной стадии ХПН, а также получающих заместительную терапию (ГД или ПД). Анорексия во многом обуславливает развитие у этих пациентов белково-энергетической недостаточности (БЭН) [93].

Как уже указывалось выше, для ХПН в целом характерна гиперлептинемия [74, 94]. Ввиду того, что лептин обладает функциями, влияющими на прием пищи и расходование энергии, были сделаны предположения, что гиперлептинемия у больных с ХПН может являться одним из факторов, опосредующих анорексию и развитие БЭН (или истощения) [82, 95–98]. Хотя эти взаимосвязи и кажутся вполне логичными, однако на сегодняшний день имеются противоречивые взгляды в отношении взаимосвязи гиперлептинемии и выраженности БЭН.

Так, в исследовании М. Bossola и соавт. (2004) у больных с анорексией и гиперлептинемией по сравнению с пациентами без анорексии с гиперлептинемией были обнаружены достоверно сниженные уровни альбумина, массы тела, абсолютного количества лимфоцитов и других предикторов недостаточности питания. В то же время, корреляционные зависимости между концентрацией лептина в плазме крови и предикторами питания (альбумин, кожно-мышечные складки, абсолютное количество лимфоцитов и прочие) отсутствовали [74]. Также известно, что лептин активно участвует в иммунологических реакциях. Он оказывает непосредственное воздействие на пролиферацию CD4⁺ Т-лимфоцитов, фагоцитоз макрофагов и на секрецию воспалительных цитокинов типа IL-1 и фактора некроза опухоли [16]. Повышение активности провоспалительных цитокинов стимулирует продуцирование циркулирующего острофазового белка (С-реактивного белка), фибриногена, снижение содержания альбумина в сыворотке крови. Однако связь между уровнями циркулирующего лептина, цитокинами, показателями БЭН до настоящего времени практически не изучалась. Хотя в работе М. Bossola и соавт. (2004) показано, что уровни СРБ составили на 79% выше у ГД больных с анорексией по сравнению с ГД больными без анорексии, но эти различия были недостоверными [74]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы прийти к более взвешенному решению этого вопроса.

Лептин как фармакологический препарат

Учитывая роль лептина в поддержании массы тела и энергии, правомерен вопрос: может ли леп-

тин служить эффективным методом лечения ожирения у человека?

Уже отмечалось, что у большинства тучных животных и людей имеется сравнительно высокий уровень циркулирующего в крови лептина [99]. Очень часто ожирение является лептинорезистентным состоянием [100]. При лептинорезистентности, наряду с высокой концентрацией лептина в плазме крови, в спинно-мозговой жидкости уровень гормона остается минимальным, что позволило высказаться в пользу недостаточного поступления гормона в мозг через гематоэнцефалический барьер [101].

Существование лептинорезистентности вначале породило сомнение относительно способности экзогенно вводимого лептина к преодолению лептинорезистентности и к эффективному снижению массы тела у тучных людей. Однако появились данные, указывающие на то, что периодическое введение лептина в высоких дозах может блокировать насыщенную лептином транспортную систему и ведет к повышению уровня лептина в спинно-мозговой жидкости [102].

В 1999 г. I. Farooqi и соавт. опубликовали данные о лечении 9-летней девочки рекомбинантным лептином по поводу лептинонедасточности [103]. Ежедневное лечение подкожными инъекциями лептина в течение 12 месяцев привело к снижению содержания жира в организме на 15,6 кг при сохранении обезжиренной массы тела и отсутствии очевидных системных и местных побочных эффектов. Терапия сопровождалась резким снижением аппетита, потребления пищи, в то время как интенсивность обмена веществ и профиль липидов не были затронуты.

Во втором исследовании, опубликованном в том же году, 54 пациентам худощавого телосложения (ИМТ от 20 до 27,5 кг/м²) и 73 больным с ожирением (ИМТ от 27,6 до 36 кг/м²) рекомбинантный метиониллептин вводили подкожно ежедневно в нескольких дозах (0 – плацебо, 0,01, 0,03, 0,1 и 0,3 мг/кг), в течение 4–24 недель (1-я фаза лечения – 4 недели, 2-я фаза – 20 недель). Лечение удовлетворительно переносилось обеими группами больных и сопровождалось значимым и зависимым от дозы снижением массы тела: от 1,3 кг в группе плацебо и 1,4 кг – в группе 0,03 мг/кг, до 7,1 кг – в группе 0,3 мг/кг [104].

Еще в одном исследовании с применением pegylated-лептина, вводимого ежедневно, не было наглядно показано наличие эффектов в отношении снижения массы тела и обмена веществ [105]. Pegylated-лептин в дозе 20 мг в неделю вводился в течение 12 недель. В группе плацебо лептин сни-

жался к концу исследования с 20,4 нг/мл до 13,6 нг/мл, а масса тела – с 108,6 кг до 102,2 кг. В группе, получавшей лептин, отмечалось увеличение уровня гормона с 21,9 нг/мл до 25,7 нг/мл и снижение массы тела с 107,3 кг до 103 кг. Исследование было прервано. Изменение вышеуказанных результатов было статистически недостоверным [105].

Полученные первые результаты [103–105] оказались обнадеживающими, так как показали, что лечение лептином безопасно, оно хорошо переносится и имеется определенный эффект у лиц с ожирением. Наиболее эффективным является лечение с использованием высоких доз лептина. В то же время лептинотерапия ожирения не может быть признана вполне эффективной из-за невозможности полного преодоления лептинорезистентности. Не всегда эффективны даже высокие дозы экзогенного лептина. Необходимо помнить и о побочных реакциях на введение больших количеств гормона. Сообщалось о развитии эритемы, воспаления и кожного зуда на месте подкожной инъекции, выраженность которых зависела от дозы [104]. У мышей повышенные дозы лептина, вводимые внутривенно, способствовали повышению тромбообразования [106]. Следует иметь в виду стимулирующее влияние лептина на симпатическую нервную систему, возможность развития гипертензии, так как в опытах *in vitro* показано повышение продукции эндотелина-1 (мощного сосудосуживающего фактора) в эндотелиальных клетках почечной вены [107].

Таким образом, на сегодняшний день будущее для большого числа больных с избыточной массой тела за счет жировой составляющей остается сомнительным, пока не будут найдены пути улучшения транспорта лептина в спинно-мозговую жидкость. Единственная область, где лептинотерапия может быть благотворной, – это лечение больных с липодистрофией [99].

Липодистрофические синдромы включают в себя гетерогенную группу редких нарушений, характеризующихся частичной или полной утратой депо жировой ткани [108]. У таких больных развивается тяжелая инсулинорезистентность, жировая инфильтрация печени и гипертриглицеридемия в результате избытка жира, депонированного в печени и мышечной ткани. Вследствие уменьшения емкости традиционных жировых депо уровни лептина оказываются низкими, отмечается выраженная гиперфагия. В возникновении липодистрофии решающая роль принадлежит жировой ткани, особенно ее вкладу в метаболизм углеводов и липидов. При отсутствии адекватной функциональной активности адипоцитов избыток энергоносителей

не может накапливаться в физиологических депо. Взамен этого их содержание возрастает в виде растущих запасов триглицеридов в печени, в скелетной и сердечной мышцах и в β -клетках поджелудочной железы. Это накопление липидов вне жировой ткани сочетается с недостаточностью действия инсулина и зачастую с диабетом.

Е. Oral и соавт. (2002) обследовали 9 больных женщин с липодистрофией, у которых уровни лептина сыворотки составляли <4 нг/мл [109]. Больные получали ежедневно п/к инъекции лептина в течение 4 месяцев. Уровни гормона увеличились от $1,3 \pm 2,3$ нг/мл до $11,1 \pm 2,5$ нг/мл. На фоне лечения гемоглобин A1C снижался на 1,9%, уровень триглицеридов – на 60%, уменьшались размеры печени, также отмечалось снижение потребления питательных веществ, исчезала гиперфагия. Аналогичные результаты получены и другой группой исследователей [110].

Заключение

Традиционные представления о жировой ткани как о пассивном энергетическом резерве организма канули в Лету. Исследования последних лет и выделение из жировой ткани многих биологически активных пептидов (половых стероидных гормонов, адипонектина, резистина, цитокинов и, наконец, лептина) позволили твердо установить роль жировой ткани в качестве эндокринного органа. Большое внимание уделяется особенно активно изучаемому в последнее время лептину, ответственному за прием пищи и энергетический баланс. Показана тесная зависимость концентрации лептина от массы жировой ткани в организме. Гиполептинемия, или дефект рецепторов лептина, приводящий к нарушению передачи сигнала от адипоцитов в ЦНС, способствует гиперфагии и развитию ожирения. Однако при ожирении в большинстве случаев регистрируется гиперлептинемия и развивается лептинорезистентность, патофизиологические механизмы которой пока не вполне ясны.

Лептин элиминируется почками, почти полностью инактивируясь в канальцах. При ХПН обычно регистрируется повышение его концентрации в плазме крови. Способ лечения ХПН (консервативная терапия, ГД, ПД) не оказывает существенного влияния на уровень гормона в плазме, так как лептин плохо проникает через перитонеальную и диализную мембраны.

Ввиду того, что лептин оказывает влияние на прием пищи и расходование энергии, высказывается предположение о гиперлептинемии у больных с ХПН как об одном из факторов, приводящих к анорексии и развитию БЭН. Кроме того, участие лептина в регуляции артериального давления, на-

трий- и диуреза позволяет считать лептин причастным и к возникновению других почечных симптомов, в частности артериальной гипертензии. Однако исследования, касающиеся взаимоотношений концентрации лептина в плазме и предикторами БЭН у больных с почечной патологией, мало изучены, и требуется дальнейшее изучение данной проблемы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Панков ЮА. Все органы, ткани и клетки животных и человека являются эндокринными. *Вестник РАМН* 2001;5:14-19
2. Kennedy G. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc London* 1953;140:578-592
3. Hervey G. The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J Physiol* 1959;145:338-352
4. Coleman G, Hummel K. Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice. *Am J Physiol* 1969;217:1298-1304
5. Coleman G. Effects of parabiosis with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 1973;9: 294-298
6. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1995;372:425-432
7. Kershaw ES, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2548-2556
8. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697-738
9. Fain JN, Madan AK, Hiler ML et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of obese humans. *Endocrinology* 2004;145:2273-2282
10. Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M. The adipose tissue – a novel endocrine organ of interest to the nephrologists. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(2):191-195
11. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1407-1433
12. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83:1263-1271
13. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996;84:491-495
14. Lee GH, Proenca R, Montez JM et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996;379:632-635
15. Bjorback C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:305-331
16. Le Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med* 2004;82(1):4-11
17. Serradeil-Le Gal C, Raufaste D, Brossard G et al. Characterization and localization of leptin receptors in the rat kidney. *FEBS Lett* 1997;404:185-191
18. Wolf G, Hamann A, Han DC et al. Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999;56(3):860-872
19. Панков ЮА. Лептин – новый гормон в эндокринологии. *Успехи физиологических наук* 2003;34(2):3-20
20. Zeibel RL. The role of leptin in the control of body weight. *Nutrition Reviews* 2002;60 (10, pt2):s15-s19
21. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J et al. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3424-3427
22. Horlick M, Rosenbaum M, Nicolson M et al. Effect of puberty on the relationship between circulating leptin and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2509-2518
23. Harmelen VV, Reynisdottir S, Eriksson P et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes* 1998;47:913-917
24. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000;62:413-437
25. Rosenbaum M, Pietrobello A, Vasselli J et al. Sexual dimorphism in circulating leptin concentrations is not accounted for by dimorphism in adipose tissue distribution. *Int J Obes* 2001;25:1365-1371
26. Bjorback C, Elmquist JK, Frantz JD et al. Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Mol Cell* 1998;1:619-625
27. Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 2004;116:337-350
28. Havel PJ. Role of adipose tissue in body – weight regulation: mechanisms regulating leptin production and energy balance. *Proc Nutr Soc* 2000;59:359-371
29. Hall JE, Crook ED, Jones DW et al. Mechanisms of obesity – associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sciences* 2002;324:127-137
30. Jequier E. Leptin signaling. *Cellular Signaling* 2002;14:655-663
31. Hayness WG, Morgan DA, Walsh SA et al. Receptor mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997;100:270-278
32. Unger RH, Orci L. Lipoapoptosis: its mechanism and its diseases. *Biochem Biophys Acta* 2002;1585:202-212
33. Wang J, Obici S, Morgan K et al. Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance. *Diabetes* 2001;50:2786-2791
34. Trayhurn P, Duncan JS, Hoggard N, Rayner DV. Regulation of leptin production: a dominant role for the sympathetic nervous system. *Proc Nutr Soc* 1998;57:413-419
35. Evans BA, Agar L, Summers RJ. The role of the sympathetic nervous system in the regulation of leptin synthesis in C57BL/6 mice. *FEBS Letters* 1999;444:149-154
36. Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A et al. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension* 2003;41:1072-1079
37. Matsumura K, Abe I, Tsuchihashi T, Fujishima M. Central effects of leptin on cardiovascular and neurohormonal responses in conscious rabbits. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comparative Physiol* 2000;278:R1314-R1320
38. Shirasaka T, Takasaki M, Kannan H. Cardiovascular effects of leptin and orexins. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comparative Physiology* 2003;284:R639-R651
39. Satoh N, Ogawa Y, Katsuura G. et al. Sympathetic activation of leptin via the ventromedial hypothalamus: leptin-induced increase in catecholamine secretion. *Diabetes* 1999;48:1787-1793
40. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998;31:409-414
41. Kimura K, Tsuda K, Baba A. et al. Involvement of nitric oxide in endothelium-dependent arterial relaxation by leptin. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;273:745-749
42. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R et al. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circul Res* 2002;90:711-718
43. Vecchione C, Maffei A, Colella S et al. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway. *Diabetes* 2002;51:168-173
44. Nakagawa K, Higashi Y, Sasaki S. et al. Leptin causes vasodilatation in humans. *Hypertension Research* 2002;25:161-165
45. Fruhbeck G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. *Diabetes* 1999;48:903-908

46. Narkiewicz K, Somers VK, Mos L et al. An independent relationship between plasma leptin and heart rate in untreated patients with essential hypertension. *J Hypertension* 1999;17:245-249
47. Sowers JR. Obesity and cardiovascular disease. *Clin Chem* 1998;44:1821-1825
48. Ren J. Leptin and hyperleptinemia from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrinol* 2004;181(1):1-10
49. Winnicki M, Phillips BG, Accurso V et al. Independent association between plasma leptin levels and heart rate in heart transplant recipients. *Circulation* 2001;104:384-386
50. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ et al. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002;106:1919-1924
51. Parhami F, Tintut Y, Ballard A et al. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circ Res* 2001;88:954-960
52. Konstantinides S, Schafer K, Kaschnick S, Zoskutoff DJ. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest* 2001;8:1533-1540
53. Winnicki M, Somers VK, Accurso V et al. Fish-rich diet, leptin and body mass. *Circulation* 2002;106(3):289-291
54. Bjorback C, El-Haschimi K, Frantz JD, Flier JS. The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance. *J Biol Chem* 1999;274:30059-30065
55. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997;46:3-10
56. Wang J, Liu R, Liu L et al. The effect of leptin on Lep expression is tissue-specific and nutritionally regulated. *Nature Med* 1999;5:895-899
57. Mark AL., Correria ML, Rahmouni K, Haynes WG. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J Hyper* 2002;20:1245-1250
58. Kobot F, Chudek J, Adamczak M, Wiecek A. Interrelationship between plasma leptin concentration and severity of metabolic acidosis in hemodialysed patients with chronic renal failure. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(7):370-373
59. Stenvinkel P, Heimbürger O. The Enigma of increasing serum leptin levels during peritoneal dialysis. *Am J Kidn Dis* 1999;34(5):947-950
60. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:847-850
61. Cumin F, Baum HP, Levens N. Mechanism of leptin removal from the circulation by the kidney. *J Endocrinol* 1997;155:577-585
62. Meyer C, Roson D, Rackovsky N et al. Role of the kidney in human leptin metabolism. *Am J Physiol* 1997;273:E903-E907
63. Wolf G, Hamann A, Han DC et al. Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999;56(3):860-872
64. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001;59:1498-1509
65. Praga M, Hernandez E, Morales E et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1790-1798
66. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am Kidney Dis* 2001;37:720-727
67. Meier-Krische HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 2002;73:70-74
68. Morales E, Valero A, Leon M et al. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003;41:319-327
69. Wolf G. After all those fat years: renal consequences of obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(12):2471-2474
70. Han DC, Isono M, Chen S et al. Leptin stimulates type I collagen production in db/db mesangial cells: glucose uptake and TGF- β type II receptor expression. *Kidn Int* 2001;59(4):1315-1323
71. Zhao AZ, Bornfeldt KE, Beavo JA. Leptin inhibits insulin secretion by activation of phosphodiesterase 3B. *J Clin Invest* 1998;102:869-873
72. Isono M, Mogyrosi A, Han DC et al. Stimulation of TGF- β type II receptor by high glucose in mouse mesangial cell and in diabetic kidney. *Am J Physiol* 2000;278:F830-F838
73. Kasiske BL, Crosson T. Renal disease in patients with massive obesity. *Arch Intern Med* 1986;146:1105-1109
74. Bossola M, Muscaritoli M, Valenza V et al. Anorexia and serum leptin levels in hemodialysis patients. *Nephrol Clinical Practice* 2004;97(3):76-82
75. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A. Plasma leptin concentration in kidney transplant patients during the early post-transplant period. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2276-2280
76. Shoji T, Nishizawa Y, Emoto M et al. Renal function and insulin resistance as determinants of plasma leptin levels in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1997;40:678-679
77. Howard JK, Lord GM, Clutterback EJ et al. Plasma immunoreactive leptin concentration in end-stage renal disease. *Clin Sci Colch* 1997;93:119-126
78. Young GA, Woodrow G, Kendall S et al. Increased plasma leptin fat ratio in patients with chronic renal failure: it cause of malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2318-2323
79. Iida N., Murakami T., Yamada M. et al. Hyperleptinemia in chronic renal failure. *Horm Metab Res* 1996;28:724-727
80. Heimbürger O, Lonnqvist F, Danielsson et al. Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1423-1430
81. Nakazono H, Nagake Y, Ichikawa H et al. Serum leptin concentrations in patients on hemodialysis. *Nephron* 1998;80:35-40
82. Nishizawa Y, Shoji T, Tanaka S et al. Plasma leptin level and its relationship with body composition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;31:655-661
83. Cumin F, Baum HP, Levens N. Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:1120-1126
84. Perez Fontan M, Rodriguez-Carmona A, Cordido F et al. Hyperleptinemia in uremic patients undergoing conservative management, peritoneal dialysis and hemodialysis: A comparative analysis. *Am J Kidney Dis* 1999;34(5):824-831
85. Kagan A, Haran N, Leschinsky L et al. Leptin in CAPD patients: Serum concentrations and peritoneal loss. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:400-405
86. Dagogo-Jack S. Uremic hyperleptinemia: Adaptive or maladaptive. *Kidn Int* 1998;54:997-998
87. Wiesholzer M, Harm F, Hauser AC et al. Inappropriately plasma leptin levels in obese hemodialysis patients can be reduced by high flux haemodialysis and haemofiltration. *Clin Sci Colch* 1998;94:431-435
88. Wideroe TE, Smeby L, Myking O. Plasma concentrations and transperitoneal transport of native insulin and C-peptide in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1984;25:82-87
89. Wang J, Liu R, Hawkins M et al. A nutrient-sensing pathway regulates leptin expression in muscle and fat. *Nature* 1998;393:684-688
90. Tsujimoto Y, Shoji T, Tabata T et al. Leptin in peritoneal dialysate from CAPD patients. *Am J Kidney Dis* 1999;34:823-838
91. Fongue D, Juillard L, Lasne Y et al. Acute leptin regulation in end-stage failure: The role of growth hormone and IGF-1. *Kidney Int* 1998;54:932-937
92. Garibotti G, Russo R, Franceschini R et al. Inter-organ leptin exchange in humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247:504-509
93. Mamoun AH. Anorexia in patients with chronic renal failure: Progress towards understanding the molecular basis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2460-2463

94. Plata-Salaman CR. Leptin and anorexia in renal insufficiency. *Nephron Clinical Practice* 2004;97(3):73-75
95. Yohansen KL, Mulligan K, Tai V et al. Leptin, body composition, and indices of malnutrition in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1080-1084
96. Don BR, Rosales LM, Levine NW et al. Leptin is a negative acute phase protein in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;59:1114-1120
97. Stenvinkel P, Lindholm B, Lonngvist F et al. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 2000;1:1303-1309
98. Odamaki M, Furuga R, Yoneyata T et al. Association of the serum leptin concentration with weight loss in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:361-368
99. Savage DB, O'Rahilly S. Leptin: a novel therapeutic role in lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002;109(10):1285-1286
100. Mantzoros CS, Flier JS. Editorial: Leptin as a therapeutic agent-trials and tribulations. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4000-4002
101. Ahima R, Osei SY. Editorial: Leptin and appetite control in lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4254-4257
102. Fujioka K, Patane J, Lubina J, Lau D. CSF leptin levels after exogenous administration of recombinant methionyl human leptin. *J Am Med Assoc* 1999;282:1517-1518
103. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999;341:879-884
104. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999;282:1568-1575
105. Hukshorn CJ, Saris WHM, Westerter-Plantenga MC et al. Weekly subcutaneous pegylated recombinant native human leptin (PEG-OB) administration in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;46:249-256
106. Konstantinides S, Schafer K, Loskutoff DJ. The prothrombotic effects leptin possible implications for the risk, of cardiovascular disease in obesity. *Ann N Y Acad Sci* 2001;947:134-141
107. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R et al. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circ Res* 2002;90:711-718
108. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med* 2000;108:143-152
109. Oral EA, Simha V, Ruiz E et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 2002;346:570-578
110. Petersen KF, Oral EA, Dufour S et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002;109:1345-1350

Поступила в редакцию 20.01.2005 г.

© Т.В.Антонова, 2005
УДК 616.986.7+616.61-008.64-036.11

Т.В. Антонова

ЛЕПТОСПИРОЗ И ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

T.V. Antonova

LEPTOSPIROSIS AND ACUTE RENAL FAILURE

Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: лептоспироз, зооноз, полиорганный недостаток, острая почечная недостаточность, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение.

Keywords: leptospirosis, zoonosis, polyorganic insufficiency, acute renal failure, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment.

Возникновение синдрома острой почечной недостаточности (ОПН) в первую очередь ассоциируется с токсическими (действие различных нефротоксических ядов) и инфекционными причинами. Среди инфекций особое место занимает лептоспироз, при котором многофакторное поражение почек тесно связано с патогенезом инфекции, а клинично-лабораторные проявления поражения почек являются закономерными (почти обязательными) признаками заболевания.

Лептоспироз – одно из самых распространенных зоонозных заболеваний, регистрируемых более чем в 80 странах мира, включая Россию. Эта инфекция привлекает к себе внимание исследователей и практиков здравоохранения в связи со склонностью к тяжелому течению и развитию угрожающих жизни больного осложнений, таких как инфекционно-токсический шок, массивный геморрагический синдром, гемолитическая анемия, тяжелый миокардит, печеночная недостаточность и др. Особенно часто как изолированно, так и в сочетании с другими органами и системными поражениями при этой инфекции встречается ОПН. Следует отметить, что, несмотря на разработанные методы диагностики, этиотропной и патогенетической терапии, летальность при лептоспирозе остается высокой, причем существенная роль в неблагоприятном исходе заболевания принадлежит острой почечной недостаточности.

Эпидемиология

Лептоспироз по эпидемиологическим проявлениям представляет собой классический зооноз. Резервуарами инфекции в природе служат разнообразные животные, обитающие в различных климатогеографических зонах. Болеют лептоспирозом хищники, насекомоядные, домашние (собаки) и сельскохозяйственные животные (крупный и мел-

кий рогатый скот, свиньи). Важное значение в поддержании инфекции в природных и антропоургических очагах принадлежит грызунам (серые и черные крысы, полевые мыши и др.). Среди животных периодически возникают эпизоотии, во время которых заболевания могут проявляться в острой форме с возможным тяжелым течением и гибелью животных. Однако чаще инфекция приобретает хроническую форму, что сопровождается длительным выделением лептоспир во внешнюю среду [1]. В организме животных микробы накапливаются преимущественно в почках (в извитых канальцах) и выделяются с мочой, интенсивно инфицируя окружающую среду. Длительность лептоспирии у животных различна и составляет, например, у грызунов от 1 месяца до 1 года. Во влажных биотопах возбудители продолжительное время сохраняют жизнеспособность во внешней среде. Лептоспиры являются гидробионтами: они устойчивы к действию низких температур окружающей среды и длительно выживают в воде, что обеспечивает широкое инфицирование животных и, следовательно, постоянное поддержание инфекции в природном очаге.

Важно напомнить, что, как при любом зоонозе, больной лептоспирозом человек источником инфекции не является.

Заражение людей осуществляется разными путями: через инфицированную выделениями животных воду – при употреблении ее для питья, хозяйственных нужд, при купании (лептоспиры способны внедряться через неповрежденные кожные покровы и слизистые оболочки). Имеет значение употребление в пищу контаминированных лептоспирами продуктов питания (загрязненных выделениями животных), возможно заражение человека при использовании в пищу мяса или молока

больных животных. Инфицирование людей происходит также контактным путем при уходе за животными, убой и обработке животного сырья, что формирует группу профессионального риска заражения, в которую входят работники животноводческих хозяйств, мясокомбинатов и т.п. Кроме того, профессиональный риск заражения имеют работники коммунального хозяйства, дератизаторы, работники сельского хозяйства (рисоводы, заготовители сена и др.). Болеют преимущественно взрослые. Заболевание регистрируется как в виде вспышек, так и в виде спорадических случаев. Заражение, связанное с природными очагами инфекции, обычно происходит в летний и осенний сезоны.

Среди городского населения лептоспироз регистрируется чаще в виде спорадических случаев или профессиональных вспышек. Заражение горожан обычно обусловлено контактами с природными очагами (посещение садоводческих и дачных участков, лесов и т.п.), либо с наличием синантропных грызунов в жилищах, в последнее время – широким распространением инфекции среди домашних собак.

Состояние заболеваемости лептоспирозом в Санкт-Петербурге нельзя признать удовлетворительным. В 90-е годы в городе возникла эпизоотия среди собак: зараженность лептоспирами домашних животных составила около 16% (от 2,6 до 28,2%), что превысило показатели в популяции серых крыс – в среднем 11,3% (от 7,6 до 19,3%), которые ранее служили основным резервуаром инфекции в городе [2]. Установлено, что продолжительность лептоспирурии у собак может достигать 700 дней, что способствует формированию стойких очагов инфекции. Важно отметить, что инфицированность домашних собак лептоспирами признается объективным интегральным показателем санитарно-эпидемиологического неблагополучия мегаполиса. В Санкт-Петербурге, несмотря на невысокий уровень заболеваемости этой инфекцией (1999 г. – 0,8 случаев на 100 тыс. населения, 2000 г. – 1,3 на 100 тыс. нас., 2001 г. – 1,6 на 100 тыс. нас., при показателях по РФ соответственно от 0,82 до 0,99 на 100 тыс. нас.), летальность при лептоспирозе составляла в эти годы 10 – 25%.

Объяснение высокой летальности при этом зоонозном заболевании в Санкт-Петербурге может быть связано с неполной регистрацией лептоспироза – выявление и регистрация лишь манифестных, наиболее тяжелых форм инфекции. Так, в 2000 году было зарегистрировано 60 случаев, в 2001 г. – 74 случая лептоспироза, причем только тяжелые и среднетяжелые формы. Следует отметить также преобладание среди циркулирующих в регионе

возбудителей серогрупп, вызывающих преимущественно тяжелое течение заболевания (доминируют *L. Icterohaemorrhagiae* и *L. Canicola* – 81%) [2]. Кроме того, важную роль в неблагоприятном течении инфекции играют диагностические ошибки, поздняя клиническая и лабораторная верификация диагноза в условиях спорадической заболеваемости, что определяет несвоевременность и неадекватность проводимой терапии [3, 4]. В ряде случаев ведущие клинические синдромы, например почечный или неврологический, приводят больных в соответствующие профильные стационары, где несвоевременность установления правильного диагноза может быть объяснена лишь недостаточной подготовкой врачей.

Этиология и патогенез

Рассматривая различные аспекты поражения почек при лептоспирозе, необходимо остановиться на вопросах этиологии и патогенеза этой инфекции. Возбудителей заболевания относят к роду *Leptospira* (ранее были описаны как спирохеты), причем известно около 200 патогенных их серотипов и 23 серогруппы, разграниченные в зависимости от антигенной структуры микроорганизмов. В России циркулируют лептоспиры 13 серогрупп, основное значение среди которых имеют *L. grippothyphosa*, *L. pomona*, *L. icterohaemorrhagica*, *L. canicola*, *L. hebdomadis*, *L. tarassovi*.

Микроорганизмы небольших размеров спиралевидной формы с мелкими завитками (длина 6 – 15 мкм, толщина – 0,15 – 0,2 мкм) обладают способностью к движению. Небольшие размеры этих спирохет объясняют возможность их накопления в просвете извитых канальцев почек, а способность возбудителей к активному движению обеспечивает преодоление барьеров кожных и слизистых покровов при их проникновении в организм человека.

При разрушении лептоспир выделяется эндотоксин, имеющий существенное значение в патогенезе инфекции. К факторам патогенности также относят способность (и склонность) микроорганизмов к адгезии на эндотелии капилляров и эритроцитах. Кроме того, патогенные лептоспиры в процессе жизнедеятельности выделяют агрессивные субстанции: гиалуронидазу, фибринолизин, гемолизин, лецитиназу, цитопатогенные факторы, термолабильные и термостабильные токсические вещества, которые чаще обозначаются как токсические метаболиты.

Лептоспироз – острая циклическая инфекция, протекающая с закономерной сменой периодов заболевания: инкубационного, начального, разгара и реконвалесценции. Периоды заболевания соответствуют фазам патогенеза.

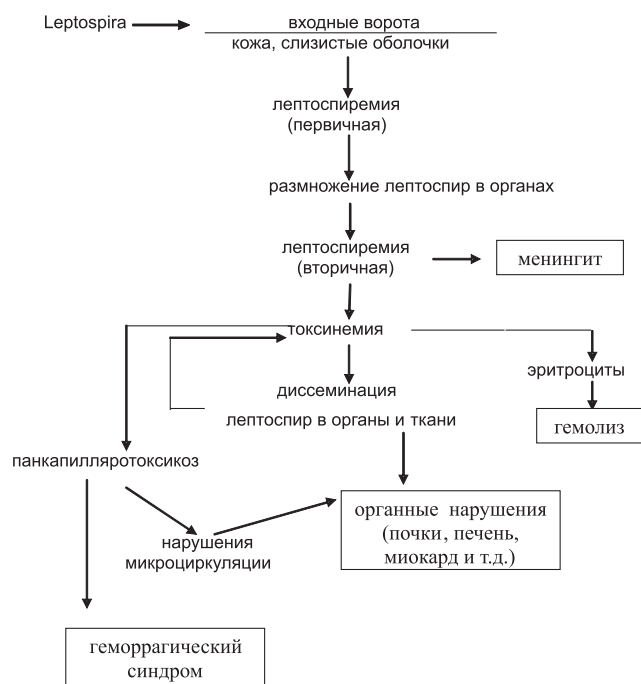


Схема 1. Патогенез лептоспироза.

Известно, что возбудители внедряются в организм человека через кожные покровы или слизистые оболочки, не вызывая воспаления в месте входных ворот инфекции (отсутствует первичный аффект), с током крови (первичная лептоспиремия) заносятся во внутренние органы, такие как печень, почки, легкие, селезенка и др. (схема 1). Вслед за адгезией лептоспир к поверхности клеток происходит их размножение и накопление в межклеточном пространстве, причем наиболее значительно в тканях печени и почек. Эта фаза патогенеза соответствует инкубационному периоду заболевания и продолжается обычно 6 – 14 дней.

Вторая фаза патогенеза начинается с вторичной лептоспиремии, сопровождающейся массивным поступлением в кровь возбудителей и генерализацией инфекции. Прорыв большого количества лептоспир в кровоток совпадает с внезапным и значительным повышением температуры тела больного, а эта фаза патогенеза соответствует начальному периоду заболевания, характеризующемуся выраженным синдромом интоксикации. Наряду с возбудителями в крови быстро накапливаются токсические метаболиты и продукты их распада, увеличивается концентрация эндотоксина в крови. В этот период возможно проникновение лептоспир через гематоэнцефалический барьер и развитие лептоспирозного менингита, который может быть основным клиническим проявлением заболевания при безжелтушных формах инфекции.

Третья фаза патогенеза соответствует периоду разгара заболевания и характеризуется развитием максимальной степени выраженности

токсинемии и, что определяет своеобразие клинических проявлений, тяжелыми полиорганными нарушениями. В результате повреждения эндотелия капилляров (основной точки приложения действия эндотоксина) и повышения их проницаемости закономерно развивается панкапилляротоксикоз, который сопровождается возникновением геморрагического синдрома и служит дополнительным механизмом повреждения различных органов. В этот период возможно развитие инфекционно-токсического шока. Под действием лептоспир, эндотоксина и токсических продуктов метаболизма возбудителей формируются дегенеративные и некротические изменения в печени, почках, мышцах и др. Вследствие этого в период разгара заболевания создаются условия для появления тяжелых полиорганных поражений, приводящих к осложнениям, угрожающим жизни больных. Среди них особое место занимает ОПН – как наиболее частое осложнение заболевания, которое как изолированно, так и в сочетании с другими осложнениями обычно определяет летальный исход заболевания.

При благоприятном течении период разгара лептоспироза сменяется периодом реконвалесценции, что соответствует патогенетической фазе формирования сначала нестерильного, затем стерильного, стойкого типоспецифического иммунитета. В санации организма от возбудителя имеют значение как гуморальные факторы иммунитета – выработка специфических IgM, затем IgG, а также клеточные – активация фагоцитоза.

Поражение почек при лептоспирозе

Поражение почек при лептоспирозе следует признать обязательным с патогенетической точки зрения проявлением инфекционного процесса. Ранее была предложена классификация, учитывающая ведущий синдром заболевания с выделением общетоксического, менингеального, геморрагического и почечного клинического варианта лептоспироза. Однако теснейшая патогенетическая связь как минимум трех из названных синдромов – общетоксического, геморрагического и почечного, закономерное их сочетанное развитие при тяжелом течении инфекции делает затруднительным и нецелесообразным подобное деление лептоспироза. В практике в настоящее время широко используется клиническая классификация, подразумевающая выделение желтушных и безжелтушных форм инфекции (по наличию важного и легко регистрируемого клинического признака органной патологии – желтухи). По тяжести выделяют легкие, средней тяжести и тяжелые формы, по течению заболевания разделяют лептоспироз с осложнениями и без осложнений, с обострениями

и рецидивами. Желтушные формы, как правило, отличаются более тяжелым течением.

Поражение почек имеет место у большинства больных лептоспирозом, однако спектр проявлений и их масштаб колеблется в широких пределах. При легких формах заболевания клинические признаки поражения почек могут отсутствовать или быть незначительно выраженными, но, как правило, функциональные нарушения удается обнаружить при лабораторном обследовании. Вместе с тем, имеются сведения о наличии морфологических признаков поражения почечной ткани по данным прижизненной пункционной биопсии у больных легкой формой лептоспироза без каких-либо признаков нарушения функции органа. При тяжелых формах инфекции развитие синдрома ОПН становится не только частым проявлением заболевания, но и обязательным, нередко приобретая значение угрожающего жизни больного осложнения.

Изучение различных аспектов поражения почечной ткани при лептоспирозе привлекает внимание многих исследователей, однако полученные результаты в основном имеют фрагментарный характер. В связи с доступностью моделей этой зоонозной инфекции получены интересные экспериментальные данные.

В экспериментальных исследованиях показано, что уже через 3 часа после заражения лептоспирами восприимчивых животных почечные клубочки становятся застойными, а через 9 часов выявляют изменения интерстициальной ткани почек [5]. В дальнейшем, наиболее постоянно у животных обнаруживают интерстициальный отек почек и интерстициальный нефрит [6, 7]. Известен тропизм лептоспир к эндотелию капилляров, тканям почек и печени. Почки всегда становятся местом адгезии микроорганизмов [8, 9]. Лептоспиры накапливаются в интерстиции и колонизируют эндотелий проксимальных извитых канальцев – прилипают к базальным мембранам нефротелия канальцев и капиллярных петель клубочков. При этом установлено, что экзотоксиноподобные вещества, выделяемые лептоспирами, оказывают прямой цитотоксический эффект, эндотоксиноподобные имеют лишь дополнительное значение в повреждении эндотелия почек [10, 11]. Это положение подтверждают эксперименты, в которых показано, что все штаммы патогенных лептоспир оказывают выраженное деструктивное действие на культуры клеток почек животных, причем без проникновения микроорганизмов внутрь клеток, что позволяет судить о повреждающей роли токсических веществ, продуцируемых микроорганизмами [12]. Специфичность морфологических изменений в поч-

ках была доказана в этих исследованиях отчетливым нейтрализующим действием гомологичных антилептоспирозных сывороток в разведении 1:10. Подтверждая существенную роль лептоспир, их метаболитов и эндотоксинов в повреждении нефротелия, экспериментальные данные свидетельствуют о дополнительном значении микроциркуляторных нарушений, способствующих некробиозу почечного эпителия [11].

Со 2-х по 7-е сутки от момента инфицирования экспериментальных животных установлено быстрое накопление лептоспир в почках, а затем на фоне выработки специфических антител к возбудителям значительное уменьшение их количества [10]. В то же время с помощью чувствительных методов (ПЦР) удалось доказать возможность длительной персистенции лептоспир в нефротелии млекопитающих [13].

Изучение почечных повреждений при лептоспирозе у людей подтверждает закономерное их вовлечение в патологический процесс как компонента полиорганной патологии, а также как результата агрессии возбудителя на орган-мишень. Следовательно, поражение почек при лептоспирозе обусловлено различными факторами: прямым действием на почечную ткань лептоспир и их токсинов, иммунопатологическими и аутоиммунными реакциями [8, 10], а также включением опосредованных механизмов повреждения, связанных с прогрессированием инфекции – ИТШ, гемолиз, капилляротоксикоз и геморрагический синдром [14].

Первые клинические признаки поражения почек можно обнаружить уже в начальном периоде заболевания (соответствует фазе вторичной лептоспиремии, токсинемии). Заболевание всегда начинается остро. На фоне выраженного синдрома интоксикации и внезапного повышения температуры тела до 39-40°C больные отмечают мышечные, суставные боли, боли в поясничной области, головную боль. Характерен внешний вид больного – лицо и шея гиперемированы, инъецированы сосуды склер и конъюнктив, лицо несколько одутловато, на губах и крыльях носа часто появляются герпетические высыпания, нередко с геморрагическим пропитыванием. Кардинальным диагностическим признаком уже в первые дни заболевания, сохраняющимся и в период разгара, становятся сильные боли в мышцах, особенно икроножных. В ряде случаев из-за болевого синдрома больные не могут самостоятельно передвигаться, определяется резкая болезненность мышц при пальпации. Следует отметить, что подобное начало заболевания в сочетании с любыми признаками пораже-

ния почек может быть достаточным для провизорного диагноза «лептоспироз».

У многих больных признаки поражения почек выявляются в начале заболевания. Типичны болезненность при поколачивании по поясничной области, снижение суточного диуреза, изменение общего анализа мочи. Характерной «триадой» считают протеинурию, цилиндрурию, микрогематурию, которые у многих больных при нетяжелом течении заболевания отличаются умеренной выраженностью и быстротечностью. Следует подчеркнуть, что «почечная» симптоматика может маскироваться выраженным синдромом интоксикации в первые дни заболевания и требует повышенного внимания врачей для ее выявления. В случаях тяжелого течения лептоспироза, особенно с летальным исходом, отчетливая манифестация поражения почек закономерно происходит уже в ранние сроки заболевания у большинства больных (73% случаев) [15].

Максимально выражены признаки поражения почек в период разгара заболевания с 7-го – 10-го дня болезни (фаза полиорганных нарушений) [16, 17]. Клиническая картина заболевания становится очень яркой с характерным многообразием симптомов. На фоне снижения температуры тела самочувствие больных обычно не улучшается. Появляется или значительно нарастает геморрагический синдром – как следствие панкапилляротоксикоза, причем некоторые исследователи именно поражение капилляров считают ведущей причиной поражения почек при лептоспирозе [8]. На коже и слизистых оболочках появляются или увеличиваются геморрагические высыпания, возникают кровотечения (носовые, легочные, маточные, желудочно-кишечные, повышенная кровоточивость десен). У погибших от лептоспироза практически во всех внутренних органах и мышцах обнаруживают кровоизлияния. Массивные кровоизлияния в ткани почек способствуют развитию почечной недостаточности. Возможно появление или прогрессирование лептоспирозного менингита. В этот период манифестируют клинические проявления полиорганных поражений: возникает или существенно нарастает желтуха кожных покровов (гепатит), возможно появление признаков инфекционно-токсического миокардита, гемолитической анемии. При тяжелом течении заболевания в конце начального периода или в начале периода разгара развивается инфекционно-токсический шок (ИТШ), респираторный дистресс-синдром взрослых.

Как правило, в период разгара заболевания прогрессирует ОПН: развивается олигоанурия, в кро-

ви повышается уровень мочевины, креатинина, остаточного азота, нередко при лептоспирозе имеет место острая почечно-печеночная недостаточность всегда с преобладанием почечной. Сочетанное нарушение функции почек и печени требует учета при проведении терапии [18]. У больных лептоспирозом с ОПН отсутствуют периферические отеки и артериальная гипертензия. ОПН сопровождается значительными метаболическими нарушениями, существенно отягощающими состояние больных (нарушения кислотно-основного, электролитного баланса) [19]. У всех больных тяжелой формой заболевания при ультразвуковом исследовании обнаруживают увеличение почек, утолщение паренхимы и повышенную ее эхогенность, исчезновение границы между корковым и мозговым слоями [20]. Анализ полученных морфологических данных при лептоспирозе свидетельствует о том, что большинство исследователей рассматривают изменения в почках как нефроз, а не как нефрит, с преимущественными дегенеративными процессами в эпителии канальцевого аппарата [16].

Необходимо отметить, что при лептоспирозе ОПН имеет четкую стадийность развития. Выделяют начальную, олигурическую или олигоанурическую стадию, стадии восстановления диуреза и выздоровления. Клинико-лабораторные проявления стадий ОПН при лептоспирозе существенно модифицируются другими проявлениями инфекции. Механизмы возникновения и прогрессирования ОПН также дополняются патогенетическими компонентами, обусловленными реализацией инфекционного процесса на полиорганном и тканевом уровне.

Характерным проявлением лептоспироза является внутрисосудистый гемолиз, который вносит вклад в развитие ОПН. Гемолизины, выделяемые лептоспирами, приводят к гемолизу эритроцитов. Более чем в половине случаев тяжелых желтушных форм лептоспироза имеет место гемоглобинурия и соответствие между степенью снижения уровня гемоглобина и эритроцитов в периферической крови и уровнем повышения содержания мочевины и креатинина [14].

ОПН при лептоспирозе может быть связана с эндотоксинемией. Попадание липополисахаридов в системный кровоток способно инициировать комплекс биохимических и патофизиологических процессов, приводящих к развитию ОПН [21]. Системную эндотоксинемию относят к значимым факторам, приводящим к повреждению почек [22, 23]. Наиболее убедительно доказана ее роль в повреждении почек в условиях шока. Ранее установ-

лено, что характер изменения почек у больных, умерших вследствие тяжелых форм лептоспироза, имеет сходство с поражением почек при шоке [24]. Не случайно обсуждается значение в тана-тогенезе иктерогеморрагического лептоспироза системного воспалительного ответа, участвующего в развитии полиорганной недостаточности [25]. Есть наблюдения, прослеживающие закономерные изменения цитокинового каскада при тяжелых формах лептоспироза, сходные с таковыми при ИТШ, при этом выявлен дисбаланс в системе образования и обезвреживания продуктов эндогенной интоксикации [26–28]. Значительное снижение выведения почками веществ средней и низкой молекулярной массы и олигопептидов, а следовательно и усиление интоксикации в разгар лептоспироза, связывают с отеком интерстиция, снижением клубочковой фильтрации [29], гипоксией почечной паренхимы, наступающими из-за патологии капилляров и резкого снижения почечного кровотока [30], а также с непосредственным поражением нефротелия канальцев.

При лептоспирозе, особенно осложненном ИТШ, в развитии ОПН имеет значение почечная гипоперфузия (преренальная форма ОПН). Изменения гемодинамики микроциркуляторного русла, гемореологические нарушения, проявления ДВС при лептоспирозе с ОПН напоминают гемодинамические и коагуляционные нарушения при шоке. При тяжелых формах лептоспироза с геморрагическим синдромом установлена важная роль ДВС-синдрома в прогрессировании заболевания и ОПН [32].

В развитии ОПН при лептоспирозе обсуждается роль циркулирующих иммунных комплексов. Есть указания на то, что повреждение нефротелия при прогрессировании заболевания определяется не только лептоспирами, но и действием иммунных комплексов [15]. По-видимому, этот механизм повреждения наиболее существенное значение приобретает на относительно поздних сроках заболевания. При электронной микроскопии биоптата почки больного лептоспирозом на 16-й день после появления симптомов ОПН были обнаружены мезангиальные, субэпителиальные и интрамембранные электронноплотные преципитаты [33], которые при наличии циркулирующих иммунных комплексов в крови, по мнению авторов, подтверждают их участие в повреждении почечной ткани.

Установлено значение в патогенезе поражения почек при лептоспирозе высокой степени сенсибилизации иммунных клеток к почечному антигену, более выраженной при тяжелой форме заболе-

вания, что согласуется с известными аутоиммунными механизмами органических повреждений [34]. Обнаружено значительное потребление комплемента со снижением гемолитической активности крови при тяжелых и летальных случаях лептоспироза, что отражает участие гипериммунных реакций в развитии заболевания [35].

Поражение почек при лептоспирозе не ограничивается непосредственным воздействием на орган лептоспир и иммунных комплексов [36]. В последнее время установлено значение в повреждении почечной ткани и развитии ОПН миоглобина – белка, который образуется в результате специфического лептоспирозного рабдомиолиза. Показано, что при этой инфекции, осложненной ОПН, нарастание уровня креатинина в крови значительно опережает увеличение уровня мочевины. При этом имеется связь между содержанием креатинина и миоглобина в крови и интенсивностью болей в мышцах – одного из ключевых клинических синдромов лептоспироза [37]. Миоглобин – мышечный белок, обладающий выраженным токсическим действием, при лептоспирозе накапливается в почках, приводит к миоглобинурийной нефропатии, способствует развитию ОПН [38, 39]. При лептоспирозе высокая концентрация миоглобина в сыворотке крови оказалась тесно связана с уровнем билирубина и креатинина в крови [40]. Как показано в экспериментах, отложение миоглобина в почечных канальцах влечет за собой нарушение фильтрационной способности почек с последующим развитием уремии [41]. Кроме того, установлено цитотоксическое действие миоглобина на эндотелий проксимальных почечных канальцев [42].

С появления на 2-й неделе заболевания специфических антител и в связи с нарастанием их титра происходит освобождение от лептоспир печени и других органов, но не почек. Фильтруясь из крови в мочу, они проникают в интерстициальную ткань почек, затем в проксимальные извитые канальцы, причем эта локализация делает микроорганизмы недоступными действию специфических антител [15]. Вследствие этого лептоспиры длительно со-

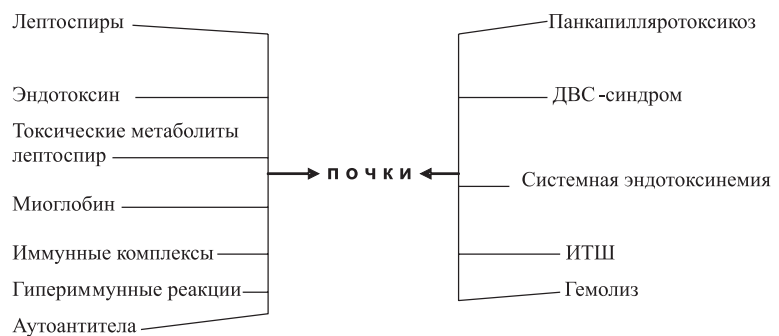


Схема 2. Факторы, повреждающие почечную ткань при лептоспирозе.

храняются на почечном эпителии и могут обнаруживаться в почечной ткани до 40-го дня болезни. В определенной степени с этим можно связать развитие рецидивов заболевания.

Таким образом, при лептоспирозе в начальный период и разгар заболевания включаются множественные механизмы повреждения почечной ткани, которые непосредственно связаны с патогенезом инфекции (схема 2). Исходя из патогенеза инфекции, нельзя представить развитие лептоспироза без реакции почек на инфицирование. Это положение не исключает возможности при легкой форме заболевания реакции почек на субклиническом уровне. В то же время в большинстве случаев имеется манифестация поражения почек, а при тяжелой форме – развитие ОПН, специфика которой определяется инфекционной интоксикацией и сочетанием с другими органами нарушениями, способными усиливать и модифицировать ее проявления.

При благоприятном течении заболевания вслед за периодом разгара наступает период реконвалесценции. Следует подчеркнуть, что лептоспироз – это острая инфекция, не имеющая хронического течения. Между тем, можно предположить, что тяжелые поражения различных органов, характерные для разгара заболевания, имеют какие-либо последствия. Целенаправленное обследование больных на диспансерном этапе позволило выявить частые признаки поражения почек после перенесенного лептоспироза. Так, у больных в период ранней реконвалесценции нередко выявляют умеренно выраженную протеинурию, лейкоцитурию, цилиндрурию и микрогематурию. По мнению Г.В. Мельника и Л.Д. Дегтярь [43], в восстановительном периоде лептоспироза имеет место тубулоинтерстициальный нефрит и частое присоединение вторичной бактериальной инфекции – пиелонефрит. При оценке функционального состояния почек нарушения перфузии выявлены у 20,5%, фильтрационной способности – у 35,9%, экскреторной деятельности – у 46,1% реконвалесцентов. Наблюдение в течение полутора лет за пациентами, перенесшими лептоспироз, позволило обнаружить у 67,6% обследованных признаки хронической патологии почек с латентной стадией хронической почечной недостаточности без тенденции к переходу в терминальную стадию [44]. Из этого следует, что роль лептоспироза в развитии хронической почечной патологии нуждается в дальнейшем изучении.

Диагностика и лечение

Диагностика лептоспироза на основании клинических проявлений заболевания при манифестных формах инфекции не вызывает больших затрудне-

ний. Сочетание в разгар заболевания таких ярких клинических проявлений, как интоксикация, геморрагический синдром, желтуха, боли в мышцах (особенно икроножных), увеличение размеров печени и селезенки, при закономерном наличии признаков поражения почек требуют обязательного обследования для исключения лептоспироза. Сложнее распознать заболевание на ранних сроках его развития, в начальном периоде и в случаях легкого течения. В этих обстоятельствах следует считать безусловно наводящими признаками острое начало заболевания, высокую лихорадку, мышечные боли, нередко – конъюнктивит и любые признаки поражения почек. Помощь в правильной диагностике может оказать тщательно собранный эпидемиологический анамнез.

Важную помощь в диагностике оказывают результаты общеклинических лабораторных данных. В гемограмме уже на первой неделе заболевания, наряду с нейтрофильным лейкоцитозом, обращает на себя внимание увеличение СОЭ (50-70 мм/ч), позднее присоединяются признаки гемолитической анемии (снижение уровня гемоглобина и уменьшение количества эритроцитов). В моче определяется белок (чаще 1 – 3 г/л, возможно – больше), в осадке – эритроциты, цилиндры. При наличии менингита в спинномозговой жидкости обнаруживают умеренный, преимущественно лимфоцитарный, плеоцитоз и незначительное увеличение содержания белка. Нарушение функции печени регистрируют по повышенному уровню билирубина в крови при нормальной или умеренно повышенной активности АлАТ и АсАТ, повышению активности холе-статических ферментов (щелочной фосфатазы и 5-нуклеотидпептидазы).

Верификация диагноза предусматривает проведение бактериологических, серологических исследований, по показаниям – ПЦР-диагностики. В крови, моче и спинномозговой жидкости можно обнаружить лептоспиры при микроскопии в темном поле (ориентировочный экспресс-метод) или при посеве на специальные питательные среды (фосфатно-сывороточные и др.). Культивирование возбудителей осуществляется медленно, результаты можно получить через месяц и более. В связи с этим, широкое применение в практике получили серологические методы диагностики (РСК, реакция микроагглютинации – РМА). Специфические антитела можно обнаружить в крови больных уже в конце первой – начале второй недели заболевания, их концентрация значительно нарастает к концу болезни. Наиболее специфичной является РМА, диагностическим считают титр 1:100 при его обязательном нарастании в сыворотке, взятой через

10-14 дней. У лиц с отягощенным преморбидным фоном, вторичными иммунодефицитными состояниями выработка специфических антител замедлена, что требует повторного исследования их концентрации в более поздние сроки от начала заболевания.

Исходя из понимания патогенеза заболевания, становится очевидной необходимость как можно более раннего применения средств терапии, направленных на подавление возбудителя. Наиболее эффективно применение антибиотиков, а также средств специфической иммунотерапии в начальном периоде инфекции – в фазе лептоспиремии. На поздних сроках заболевания, когда включаются различные механизмы органных повреждений, исход заболевания во многом определяется адекватностью и эффективностью патогенетических средств.

Этиотропная терапия включает препараты пенициллинового ряда (бензилпенициллин внутримышечно или внутривенно 6 раз в сутки в дозе 6 – 12 млн, при наличии менингита – 24 млн/сутки). Показана эффективность внутривенного введения достаточной дозы пенициллина при тяжелых формах заболевания даже при позднем поступлении больных в стационар. Лептоспиры чувствительны к препаратам тетрациклинового ряда (доксидиклин по 0,1 г два раза в сутки), однако его применение ограничено гепатотоксичностью и допустимо лишь при легких формах инфекции. Резервными препаратами служат цефалоспорины и левомицетин-сукцинат.

Введение гипериммунного противолептоспирозного иммуноглобулина обеспечивает хороший лечебный эффект, особенно при использовании в ранние сроки заболевания. В настоящее время препарат не производится. Проведение своевременной и достаточной этиотропной терапии позволяет предотвратить развитие и прогрессирование ОПН при лептоспирозе.

Патогенетическая терапия обязательно включает дезинтоксикацию, коррекцию метаболических нарушений и поддержание функций печени, сердечно-сосудистой системы, профилактику и лечение геморрагического синдрома. При лечении больных учитывается закономерное поражение почек при этой инфекции. Следует исключить нефротоксические средства, проводить строгий учет суточного баланса жидкости, на ранних сроках заболевания подключают медикаментозную стимуляцию диуреза. С этой целью используют салуретики (фуросемид), в начальной стадии ОПН – осмотические диуретики (маннитол).

Многие больные лептоспирозом нуждаются в проведении неотложных мероприятий в условиях отделения интенсивной терапии. Так, по мнению

R.W. Farr [45], 70% госпитализированных больных нуждаются в интенсивном лечении. При лечении лептоспироза успешно используют методы эфферентной терапии (гемосорбция, аппаратная плазмасорбция, плазмаферез в сочетании с плазмасорбцией, плазмообмен) [46]. Как правило, трудности в осуществлении методов интенсивной терапии при лептоспирозе обусловлены полиорганными и полисистемными повреждениями при этой инфекции, сочетанием синдромов, требующих разнонаправленных лечебных мероприятий, например ОПН и гемолитическая анемия, гемолитическая анемия и значительная кровопотеря вследствие геморрагического синдрома и т.п.

Среди критических состояний при лептоспирозе первое место занимает ОПН, которая изолирована или в сочетании с другими осложнениями, определяет летальный исход при этой инфекции [46]. Развитие анурической стадии ОПН требует применения больших доз салуретиков, анаболических гормонов, коррекции метаболических нарушений. Многими исследованиями подтверждена целесообразность проведения гемодиализа при лептоспирозе, осложненном ОПН [31, 37, 47]. Используя достижения медицинской практики постоянно разрабатываются новые приемы оказания помощи тяжелым больным. Так, при развитии острой почечно-печеночной недостаточности успешно используют гемодиализ с гемосорбцией в одном контуре, в случаях сочетания ОПН с артериальной гипотонией и сердечно-сосудистой недостаточностью применяют продленную гемофильтрацию на специальной аппаратуре [46].

Таким образом, лептоспироз – инфекция, имеющая яркую клиническую картину, закономерную смену периодов заболевания, строго соответствующую фазам патогенеза, что обеспечивает реальную возможность клинической диагностики. При этом важное значение приобретает наличие симптомов поражения почек разной степени выраженности, которые могут быть ведущими или дополнять основные синдромы заболевания. Настороженность в отношении этой инфекции должна быть у врачей разного профиля, что позволит своевременно выявлять больных и оказывать им адекватную помощь.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мусабаев ИК, Мецкан ТИ. Лептоспирозы. В: Мусабаев ИК. (ред.) *Руководство по зоонозным и паразитарным заболеваниям*. Медицина, Ташкент, 1987; 173-199
2. Трифонова ГФ. *Заболеваемость лептоспирозом в Санкт-Петербурге. Здоровье населения и среда обитания* 2003; 12: 22-26
3. Беляева ТВ, Антонова ТВ. Принципы современной

диагностики лептоспироза. *Новые Санкт-Петербургские ведомости* 2003; 2: 71-73

4. Мамедова НИ, Амбалов ЮМ, Акопов ВИ и др. Ошибочные и неправомерные действия врачей при распознавании и лечении лептоспироза. *Мат. VI Рос. съезда врачей-инфекционистов*. СПб.; 2003: 235

5. Sitprija V, Pipatanagul V, Mettowidjojo K. et al. Pathogenesis of renal disease in leptospirosis. Clinical and experimental studies. *Kidney Int* 1980; 17: 827-836

6. Marshall RB. The route of entry of leptospirosis in the kidney tubules. *J Med Microbiol* 1976; 9: 149-152

7. Alves VA, Gayotto LC, Yasuda PH et al. Leptospiral antigens (L.interrogans serogroup icterohaemorrhagiae) in the kidney of experimentally infected guinea pigs and their relation to the pathogenesis of the renal injury. *Exp Pathol* 1991; 42 (2): 81-93

8. Калинос ВЛ, Нерпеску ВЯ, Пунга ВК. Поражение почек при лептоспирозе. *Здравоохранение* 1983; 2: 11 – 14

9. Poonacha KB, Donahue JM, Giles RC. Leptospirosis in equine fetuses stillborn foals and placentas. *Vet Pathol* 1993; 30 (4): 362-369

10. Семенович ВН, Полоцкий ЮЕ. Патогенные свойства лептоспир в связи с патологией лептоспироза. *Ж микробиол* 1983; 2: 13 – 17

11. Семенович ВН, Полоцкий ЮЕ, Дайтер АБ. Взаимодействие лептоспир с организмом хозяина при инфекционном процессе у морских свинок. *Ж микробиол* 1987; 12: 81 – 87

12. Рейчук ЕА, Солошенко ИЗ, Чернуха ЮГ. Цитопатогенные свойства лептоспир в культурах клеток почек эмбрионов коров, свиней и морских свинок. *Ж микробиол* 1977; 3: 144-145

13. Ананьина ЮВ, Лебедев ВВ, Самсонова АП, Петров ЕМ. Видовое разнообразие возбудителей лептоспирозов в России: взаимосвязь с клинико-эпидемиологическими особенностями инфекции. *Мат. VI Рос. съезда врачей-инфекционистов*. СПб.; 2003: 10-11

14. Мойсова ДЛ, Лебедев ВВ, Авдеева МГ, Костомаров АМ. Гемоглобинурия у больных лептоспирозом. Клинические перспективы в инфектологии: *Тез. докл. Всеросс. конф. ВМА*. СПб, 2001: 132

15. Пупкевич-Диамант ЯС, Полоцкий ЮЕ, Семенович ВН. и др. Клиника и патоморфология лептоспироза. *Клин медицина* 1987; 4: 102 – 108

16. Дранкин ДИ., Годлевская МВ. *Лептоспироз*. Изд-во Саратов. ун-та, Саратов, 1988

17. Лобзин ЮВ, Иванов КС. Клиника, диагностика и лечение лептоспироза. *Военно-мед журн* 1998; 2: 15-20

18. Шулуто БИ. Гепаторенальный синдром. *Медицина*, Л., 1976; 155-176

19. Жукова ЛИ. Клиническое значение показателей кислотно-основного, газового и электролитного гомеостаза у больных лептоспирозом с острой почечной недостаточностью. *Клиническая и лабораторная диагностика* 2001; 9: 48

20. Арапов ЮП. Ультразвуковая характеристика почек при тяжелом течении иктерогеморрагического лептоспироза. *Мат. VI Рос. съезда врачей-инфекционистов*. СПб, 2003: 13

21. Niebauer J, Volk H, Kemp M. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study (see comments). *Lancet* 1999; 353 (9167): 1838-1842

22. Пермяков НК, Яковлев МЮ, Шляпников ВВ. Острая почечная недостаточность (участие эндотоксина в патогенезе). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 1989; 6: 77-80

23. Branner A, Svenson, Wretling B. Antibody responses to lipid A and core oligosaccharides in patients with bacteraemia. *Seroding Imm* 1987; 1: 431-440

24. Полоцкий ЮЕ, Семенович ВН, Комарова ДВ, Стоянова НА, Удалова ГВ. Клинико-морфологическая характеристика лептоспироза. *Арх патологии* 1983; 5: 48 – 54

25. Авдеева МГ, Стриханова ОВ. Роль системного воспалительного ответа в танатогенезе иктерогеморрагического лептоспироза. *Мат. VI Рос. съезда врачей-инфекционистов*. СПб; 2003: 4

26. Городин ВН. Цитокиновый профиль и клеточные факторы иммунитета у больных лептоспирозом. *Мат. VI Рос. съезда врачей-инфекционистов*. СПб; 2003: 91

27. Городин ВН, Лебедев ВВ, Зотов СВ. Показатели эндогенной интоксикации и оксидантного стресса у больных с тяжелым течением иктерогеморрагического лептоспироза. *Мат. VI Рос. съезда врачей-инфекционистов*. СПб; 2003: 91-92

28. Алексеева ЕА, Антонова ТВ. Поражение почек при безжелтушных и желтушных формах лептоспироза. *Нефрология* 2002; 4: 74-78

29. Arrisga AJD, Rocha AS, Yasude PH, Brito T. Morphofunctional patterns of kidney injury in the experimental leptospirosis of this guinea-pig (L. icterohaemorrhagiae). *J Pathol* 1982; 13 (2): 145-161

30. De Brito T. Electron microscopy of human leptospirosis kidney biopsies. *Am J Trop Med Hyg* 1965; 14: 393-403

31. Соринсон СН. *Неотложные состояния у инфекционных больных*. Медицина, Л., 1990; 92-95

32. Лебедев ВВ., Мойсова ДЛ, Костомаров АМ. Показатели ЭКОГ у больных лептоспирозом. Проблема инфекций в клинической медицине: *Тез. докл. науч. конф.* СПб; 2002: 182

33. Lai KM, Aaronst I, Woodroft AJ, Clarkson AR. Renal lesions in leptospirosis. *Austral NZ J Med* 1982; 12: 276-279

34. Фролов ВМ, Пересадин НА, Бакланова АВ. Клиническая оценка аутоиммунных и иммунокомплексных реакций у больных лептоспирозом. *Клин медицина* 1996; 1: 68

35. Ханферян РА, Арапов ЮП, Лебедев ВВ. Гемолитическая активность комплемента у больных с иктерогеморрагическим лептоспирозом. *Мат. VI Рос. съезда врачей-инфекционистов*. СПб; 2003: 411-412

36. Kang YH, Falk MC, Bentley TB et al. Distribution and role of lipopolysaccharide in the pathogenesis of acute renal proximal tubule injury. *Shock* 1995; 4 (6): 441-449

37. Мельник ГВ. *Неотложные состояния при инфекционных болезнях*. Советская Кубань, Краснодар, 2002; 141-155

38. Martinell R, Luna MA, Rocha H. Is rhabdomyolysis an additional factor in the pathogenesis of acute renal failure in leptospirosis? *Rev Inst Med Trop Sao-Paulo* 1994; 36 (2): 111-114

39. Жукова ЛИ. *Клинико-патогенетическое обоснование гепаторенальных поражений у больных лептоспирозом (диагностика, прогноз, принципы лечения)*. Автореф. дис... докт. мед. наук СПб; 2002

40. Мельник ГВ, Авдеева МГ, Пискунов ОВ. Значение миоглобина в патогенезе лептоспироза. *Тер арх* 1997; 4: 69 – 72.

41. Heyman SN, Rosen S, Fuchs S. et al. Myoglobinuric acute renal failure in the rat: a role for medullary hypoperfusion, hypoxia, and tubular obstruction. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7 (7): 1066-1074

42. Zager RA, Jwata M. Inorganic fluoride. Divergent effects on human proximal tubular cell viability. *Am J Pathol* 1997; 150 (2): 735-745

43. Мельник ГВ, Дегтярь ЛД. Особенности поражения почек у реконвалесцентов после перенесенного иктерогеморрагического лептоспироза. *Клин медицина* 2000; 12: 40-43

44. Авдеева МГ. Исходы и осложнения иктерогеморрагического лептоспироза. Узловые вопросы борьбы с инфекцией: *Мат. конф.* СПб; 2004: 3

45. Farr RW. Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1-8

46. Зубик ТМ, Ковеленов АЮ Основы интенсивной терапии инфекционных больных. В: Лобзин ЮВ. (ред) *Избранные вопросы терапии инфекционных больных: Руководство для врачей*. «Издательство «Фолиант», СПб., 2005; 192-195

47. Владыка АС, Доценко АВ, Михалевская ЛА. Лечение гемодиализом острой почечной недостаточности при лептоспирозе. *Клин медицина* 1976; 2: 131-134

Поступила в редакцию 17.12.2004 г.

© А.В.Кирчева, Д.Н.Паскалев, 2005
УДК 616.63:616.98

А.В. Кирчева, Д.Н. Паскалев

НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВОГО ТРАКТА

A.V. Kircheva, D.N. Paskalev

NOSOCOMIAL INFECTION OF THE URINARY TRACT

Отделение эпидемиологии многопрофильной больницы активной терапии «Св. Анна», клиника нефрологии и гемодиализа университетской больницы «Св. Марина», медицинского университета им. проф. П. Стоянова, г. Варна, Болгария

Ключевые слова: мочевыводящие пути, нозокомиальные инфекции, этиология, патогенез, профилактика.

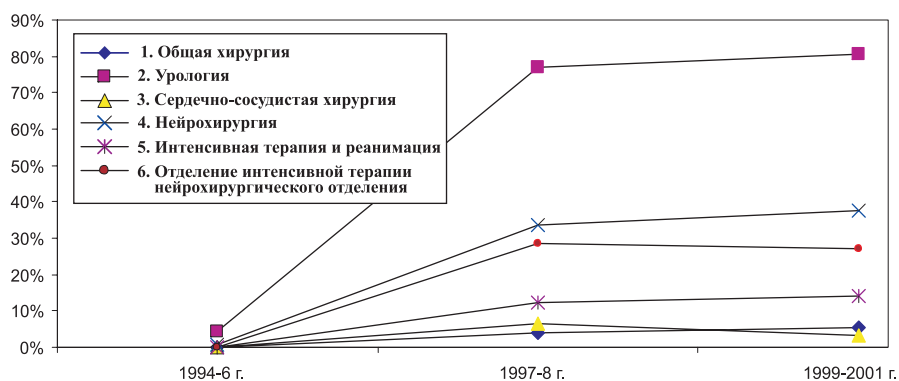
Key words: urinary tracts, nosocomial infections, etiology, pathogenesis, prophylactics.

Внутрибольничные инфекции мочевого тракта являются объектом особого внимания из-за высокого уровня смертности, повышения длительности госпитализации и связанными с этим материальными затратами больниц. Такие инфекции часто встречаются не только в урологических, но и в хирургических, нейрохирургических, неврологических отделениях, а также в отделениях интенсивной терапии, что делает проблему еще более актуальной. По данным доклада Национального Исследования Нозокомиальной Инфекции США (National Nosocomial Infection Study), посвященного разработке, выполненной в период с 1986 по 1996 гг. в 231 больнице, доля инфекции мочевого тракта является самой высокой среди всей нозокомиальной инфекции (НИ) – 34,45% [1]. Анализ результатов исследований на четырех континентах, включая исследование, проводимое под наблюдением Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), ставит нозокомиальную инфекцию мочевого тракта на первое место в структуре НИ – от 23 до 44% [2-5]. В Англии также, более чем треть зарегистрированных НИ – это инфекции мочевого тракта [6]. В нашей стране (Болгарии) информация об этих НИ все еще остается неполной. По итогам, полученным на основании национальной базы данных (AIS-NI), инфекции мочевого тракта занимают стабильно четвертое место среди НИ. Хронологически их относительный вклад колеблется в разные годы: 1994–1996 гг. – 10,8%; 1997–1998 гг. – 8,81%; 1999–2001 – 9,70% [7]. Это в основном связано с отсутствием единых критериев определения «инфекции мочевого тракта» в медицинской практике. После-

дние регулирующие документы в Болгарии включили следующие критерии в понятие «нозокомиальной инфекции мочевого тракта»: наличие бактериурии, которая отсутствовала в момент госпитализации, пиурия, смена микроорганизмов, вызывающих инфекцию, которая может иметь различную локализацию, тяжесть и прогноз [8]. Основное определение включает большой диапазон состояний – от асимптоматической бактериурии до жизненно опасных: уросепсиса и эндотоксического шока.

Основываясь на этом определении и доступных зарегистрированных по стране данных, мы можем оценить серьезность этой проблемы в различных хирургических отделениях (рисунок).

В клинической практике «инфекция мочевого тракта» диагностируется на основе типичных клинических симптомов, параклинических данных и микробиологического анализа мочи. Микробиологический диагноз может считаться достоверным только при соблюдении условий сбора анализа: после тщательного туалета (дезинфекции) наружных гениталий, из первой утренней порции при мочеиспускании, из средней струи при мочеиспускании, при хранении пробы в холодильнике (4°C) до доставки в лабораторию. Анализ на культуру мочи



Нозокомиальная инфекция мочевого тракта в некоторых хирургических отделениях Болгарии (1994-6, 1997-8, 1999-2001).

**Микробная этиология назокомиальной
инфекции мочевого тракта в Болгарии
за период 1997-2001 (AIS-NI)**

Возбудители	1997 г.	1998 г.	1999 г.	2001 г.
<i>E. coli</i>	29,7	29,6	30,0	33,0
<i>Proteus</i>	19,9	14,3	10,0	20,0
<i>Pseudomonas</i>	16,0	22,1	21,0	24,0
<i>Klebsiella</i>	6,8	6,7	4,5	10,0
<i>Enterobacter</i>	6,2	4,9	3,0	5,0
<i>S. aureus</i>	4,2	3,0	4,0	4,0
<i>Candida</i>	4,1	4,5	4,5	6,0
<i>Serratia</i>	3,1	3,0	3,0	3,0
<i>Acinetobacter</i>	3,1	3,5	3,0	3,5

считается положительным при обнаружении значительной бактериурии – $\geq 10^5$ колоний и > 10.000 лейкоцитов/мл в анализе мочи. Возможны исключения при титре $< 10^5$ колоний/мл, есть основания считать, что речь действительно идет об инфекции, а не о контаминации:

- у пациентов, получающих антимикробную терапию;
- у мужчин, когда контаминация как причина проблемы мало вероятна;
- у асимптоматичных пациентов с постоянным катетером и выделением *Ps. Aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter-Serratia* и *Moraxella strains* [9];
- при грибковых инфекциях;
- при надлобковой пункции $=10^2$ /мл.

Во время лечения при последующих контрольных исследованиях анализов мочи возможно выявление нового или еще одного микроорганизма, что указывает на новую нозокомиальную инфекцию мочевого тракта. Одновременное выявление трех типов микробов должно рассматриваться как загрязнение и требует повторного обследования пациента.

Патогенез

Мочевыделительная система, благодаря своим анатомо-физиологическим особенностям, чрезвычайно подвержена инфицированию. Инфекция обычно развивается по восходящему пути – патологическая флора поднимается из уретры в мочевой пузырь и через мочеточники может достигать паренхимы почки. В некоторых случаях, путь инфекции может быть нисходящим, что характерно для инфекций *M. tuberculosis* и *Candida albicans*. К основным барьерам защиты, затрудняющим бактериальную инвазию, относятся: наличие нормальной микрофлоры промежности (лактобактерии, стрептококки, коагулаза-негативные стафилококки), анатомическая целостность мочевого тракта: нормальное мочеотделение, антибактериальные свойства мочи и фагоцитарная активность. Низкий pH влагалища у женщин и перекись водорода, продуцируемая лактобактериями, ингибируют рост боль-

шей части уропатогенной микрофлоры. Антимикробная активность мочи обычно связана с низким pH, высокой осмоляльностью, значительным содержанием органических кислот, а у мужчин, также, с наличием простатического секрета, обладающего бактерицидными свойствами [10]. Гликозаминогликаны эпителия мочевого пузыря препятствуют адгезии бактерий к подлежащим клеткам. Бактерицидные механизмы слизистой мочевого пузыря включают также слизывание эпителиальных клеток, что ускоряет удаление микроорганизмов с мочой. Важными факторами местного иммунитета являются фагоциты. Они обеспечивают свою антибактериальную функцию через абсорбцию и уничтожение бактерий, что в своей основе связано с образованием активных форм кислорода (АФК) [10-12].

Существует ряд факторов риска различными путями и при различных условиях, разрушающих защитный барьер мочевого тракта. Чаще всего эти факторы могут быть разделены на группы: обусловленные особенностями пациента, обусловленные наличием катетеризации уретры и обусловленные вирулентными свойствами бактериальной флоры, вызывающей инфекцию мочевого тракта.

Факторы, связанные с особенностями пациента [13]:

- женский пол;
- сопутствующие заболевания – сахарный диабет, опухоль, СПИД, сердечно-сосудистая патология;
- повышенный уровень креатинина в сыворотке крови;
- выраженная кровопотеря;
- иммуносупрессивная терапия.

Мочевая инфекция, связанная с катетеризацией

Использование катетера является частой практикой во многих клинических подразделениях. Катетеризация может быть однократной – для опорожнения полного мочевого пузыря; повторные катетеризации – при неврологических расстройствах; и постоянная катетеризация – для мониторинга мочеотделения при длительной олигурии. Наибольший риск инфицирования имеет место при наличии постоянного катетера. Многие исследования свидетельствуют о прогрессирующей патогенной колонизации уретры после катетеризации, особенно у женщин [14, 15]. Есть основания полагать, что пространство между наружной поверхностью катетера и слизистой уретры легко преодолимо для бактерий, которые непосредственно проникают в мочевой пузырь с образовавшимся экссудатом. Проспективное исследование продемонстрировало,

что инфицирование этим путем, вне просвета катетера, происходило у 66% обследованных больных [16]. Другие авторы подтверждают тот же путь при эпизодической бактериурии, в основном у женщин – от 70% до 80%, и от 20% до 30% у мужчин [13-15]. Независимо от типа применяемых катетеров, их поверхность становится подходящим местом для бактериальной адгезии, образующей биопленку, что снижает возможность удаления микроорганизмов защитными механизмами макроорганизма. Считается, что пациенты в течение 24 часов после удаления катетера остаются в группе риска из-за усиленной колонизации эпителия мочевого тракта. Ни один из известных способов (тщательное очищение, промывание с антисептическими растворами или местные аппликации антибактериальных мазей в уретру) не уменьшает бактериурию, а промывание мочевого пузыря лишь увеличивает избирательный риск наиболее устойчивыми штаммами патогенной флоры [17]. Антибактериальная профилактика также не является успешным методом [16].

Так как длительность постоянной катетеризации является наиболее важным фактором риска, показания для срока катетеризации должны быть строго определены [13,18]:

- операция – от 1 до 3 суток;
- измерение (контроль) диуреза у крайне тяжелых пациентов – от 7 до 30 суток;
- задержка мочи – более 30 суток;
- недержание мочи – более 30 суток.

Вирулентность бактерий

Развитие инфекции мочевого тракта непосредственно связано с вирулентными свойствами бактерий. К этим свойствам относятся способность к адгезии к слизи и уротелиальным клеткам, что играет решающую роль в развитии инфекции при наличии постоянного катетера. Их гидрофобные свойства также облегчают прилипание к слизистой. Обструкция на уровне мочевого пузыря и последующее увеличение остаточного объема мочи облегчают бактериальную адгезию и восходящий путь для инвазии. Установлено, что микроорганизмы могут распространяться по восходящему пути при скорости тока мочи 25 мл/мин [12,19]. Наличие фимбрий, адгезинов, микроворсинок и продукция ферментов способствуют продвижению патогенных бактерий и являются важными факторами развития инфекции. Патогенность различных штаммов микроорганизмов также определяется их генетическими особенностями.

Этиология

При нозокомиальной инфекции наиболее часто выделяемыми микроорганизмами является Грам(-) флора – около 68%. Встречаемость Грам(+) бак-

терий в среднем составляет 23%, тогда как грибы достигают 9% от всех изолятов. Частота полимикробных образцов варьирует между 14,6% и 19,7% [1,4,16]. Данные, зарегистрированные в Болгарии, приведены в таблице.

По данным исследования, *E.coli*, *Proteus* и *Pseudomonas* являются основными патогенными микроорганизмами при инфекции мочевого тракта. Наиболее частые уропатогенные серотипы *E.coli* – O₁, O₂, O₄, O₆, O₇, O₁₆, O₁₈ и O₇₅. Они являются причиной примерно 80% случаев пиелонефрита, 60% случаев цистита и 30% бессимптомной бактериурии. Из патогенных свойств *Proteus mirabilis* в клинической практике важнейшее значение имеет секрета уреаза. Уреаза представляет собой цитоплазматический фермент, гидролизующий мочевины до аммиака и углекислого газа. В процессе восстановления образуется свободный водородный ион, ощелачивающий мочу до pH – 7,0 и способствующий образованию струвитных камней. Они являются постоянным источником бактерий и ведут к обструкции мочевого тракта [9].

Наряду с высокими относительными долями изолятов *E. coli* и *Proteus*, отмечается несомненный рост инфекций мочевого тракта, вызываемых *Pseudomonas*, *Klebsiella* и *Candida*, которые представлены, в основном, антибиотикорезистентными штаммами. Не так давно существовало представление, что полирезистентные госпитальные штаммы были результатом необоснованной антибактериальной терапии и что они часто вызывали распространение инфекции в группах риска. Недавно мы столкнулись с тревожным явлением в нашей клинической практике. Пациент оказался носителем мультирезистентной уропатогенной микрофлоры уже на момент поступления в госпиталь, что, разумеется, вело к серьезным проблемам. В связи с этим, очень важно с самого начала производить скрининговое микробиологическое обследование пациентов из групп риска. Это позволяет сориентироваться в выборе тактики последующей терапии и принятии необходимых противоэпидемических мер. Растущая встречаемость мочевых инфекций родственных *Candida* наблюдается, в основном, у пациентов с диабетом или иммунодефицитами и является результатом длительной антибактериальной терапии. Наиболее часто изолируемые штаммы – *Candida albicans*, часто приводящие к клинически значимым мочевым инфекциям, и *Torulopsis glabrata*, как правило, связанная с бессимптомной бактериурией [11,12]. Особое клиническое значение имеет выделение у взрослых *Providentia stuarti*. Это важная причина нозокомиальной мочевой инфекции, обычно полирезистентна к антибиотикам, что создает ряд терапевтических проблем [10,20]. Полимикробная бак-

териурия наиболее часто встречается у длительно катетеризированных пациентов, в пожилой популяции и у больных с большими сроками госпитализации [10,21]. Наиболее часто выделяется комбинация *Ps. aeruginosa*, *Proteus*, *Providentia stuarti*, *Klebsiella* и *Morganella morganii*. Такие пациенты имеют более высокий риск развития уросепсиса и связанную с этим большую смертность.

Эпидемиология

Главной популяцией носителей нозокомиальной инфекции являются пациенты с клинической и бессимптомной бактериурией, а наиболее важными факторами в ее распространении служат уретральные катетеры, цистоскопы и руки медицинского персонала. По данным разных авторов, 75-80% нозокомиальной мочевой инфекции – следствие катетеризации мочевого пузыря, около 5% развиваются в результате инвазивных процедур, чаще всего – цистоскопии, а причина оставшихся 15% остается не выясненной [22, 23].

Ряд нозокомиальных инфекций мочевого тракта является **эндогенным**. Их причиной служат микроорганизмы – нормальные обитатели кишечника, промежности и уретры. Но они загрязняют стерильный катетер и инструменты при плохой асептике и антисептике. У здоровых бактерии, попавшие в мочевой пузырь, в течение нескольких часов удаляются с мочой или защитными силами самого мочевого тракта. В клинической практике катетеризации и прочим процедурам подвергаются пациенты с хроническими заболеваниями и нарушенным физическим и иммунным статусом, что часто приводит к формированию механизма аутоинфицирования. При **экзогенных** инфекциях мочевого тракта происходит внедрение микроорганизмов из внешнего окружения при помощи инфицированного эндоскопического оборудования, инструментов, антисептических растворов или инфицирования различных дренажных систем, частично за счет рук персонала. Установка закрытых дренажных систем делает риск инфицирования пропорциональным длительности катетеризации. Повреждения слизистой уретры являются входными воротами для лимфогенной и гематогенной бактериальной инфекции. Развитие транзиторной бактериемии или уросепсиса зависит как от вирулентных свойств микроорганизма, так и от общего иммунного статуса макроорганизма.

Клинические формы нозокомиальной инфекции

Клиническое течение нозокомиальных инфекций мочевого тракта может различаться:

- асимптомное;
- малосимптомное;
- острая форма инфекции с поражением различных отделов мочевыводящих путей;

- уросепсис;
- эндотоксический шок.

Большое число инфекций имеют нетипичное течение со скудной симптоматикой, что затрудняет их диагностику. Тем не менее, поражение почечной паренхимы вероятно. В связи с этим, до или после оперативного вмешательства или инструментальных манипуляций необходимо производить контрольные бактериологические исследования мочи. Как уросепсис, так и эндотоксический шок являются наиболее тяжелыми, с драматическим течением, формами инфекции мочевого тракта. По данным различных авторов, смертность в урологических отделениях больниц варьирует от 1% до 3%, тогда как в других отделениях она не превышает 1% [13, 22, 24]. При аутопсии у пациентов с доказанной инфекцией, ассоциированной с катетеризацией, обнаруживают острый пиелонефрит, мочевые камни или перинефральные абсцессы [13]. Летальный исход примерно у 22% из них был связан с нозокомиальной инфекцией мочевого тракта [25-27]. Ассоциированная с катетером инфекция часто является предвестником развития операционной инфекции, вызываемой этой же уропатогенной флорой. Тесный контакт между уретрой и гениталиями у мужчин обуславливает возможность развития нисходящей инфекции, наиболее часто эпидидимита или орхоэпидидимита, возникающих после аденомэктомии.

Принципы антибактериальной терапии

- Контролируемое по времени назначение антибиотиков на период от 10 до 14 суток, в зависимости от тяжести симптомов.
- Необходимость учета при выборе дозы возраста пациента и пути элиминации препарата.
- Выбор антимикробного препарата только на основе антибиотикограммы.
- При неизбежности эмпирического назначения антибиотика не должны назначаться препараты, быстро приводящие к развитию резистентности микроорганизмов.
- В связи с высокой изменчивостью уропатогенной флоры и ее чувствительности во время лечения необходимо производить контроль анализа мочи каждые 3–4 дня.
- Промывание полости мочевого пузыря антимикробными препаратами не рекомендуется в связи с формированием резистентных штаммов.

Профилактика нозокомиальной инфекции мочевого тракта

Профилактика инфекции мочевого тракта базируется на принципах, обеспечивающих воздействие на механизмы и факторы распространения инфекции [18]. Около двух третей всех нозокомиальных инфекций мочевого тракта связаны с использова-

нием инструментария. В связи с этим всегда необходимо заранее оценить пользу такого обследования, особенно в предоперационном периоде.

Как уже указывалось выше, инфекции мочевого тракта чаще всего связаны с методом и длительностью катетеризации.

Профилактически принципы катетеризации [28]:

- уменьшение времени катетеризации;
- предпочтение периодической катетеризации, перед постоянной;
- использование катетеров с антимикробным покрытием, к примеру, гидрогель с примесью серебра. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эти катетеры уменьшают как бактериурию, так и бактериемию;
- в случае кратковременной катетеризации, предпочтительнее использовать не уретральные, а надлобковые катетеры, в связи с меньшим риском инфекции, несмотря на более инвазивную технику;
- постоянное поддержание закрытости дренажных систем. Для взятия пробы мочи на анализ, следует применять стерильный шприц;
- добавление антисептика в контейнер является методом сомнительной эффективности. Это приводит к развитию побочных эффектов и появлению резистентных бактериальных штаммов;
- соблюдение строгой асептики при катетеризации и использование стерильного перевязочного материала;
- у пациентов с длительной катетеризацией рекомендуется регулярное скрининговое микробиологическое исследование мочи и смена катетера;
- все мази и антисептики должны быть стерильными.

Заключение

Несмотря на достигнутый за последние годы прогресс в прояснении физиологических механизмов вирулентности нозокомиальной инфекции мочевого тракта и предложение различных профилактических мер, их эффективность по-прежнему остается недостаточной. Причины этого следующие:

- увеличивающееся число операций;
- увеличение числа пациентов с более высоким риском;
- более широкое использование методов интенсивной терапии у ослабленных пациентов;
- длительная госпитализация;
- растущая взаимосвязь инфекций мочевого тракта и мультирезистентной бактериальной флоры.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ayliffe, GAJ, Mitchell K. Incidence of hospital-acquired infection. *J Hosp Inf* 1993; 24(1): 77-80
2. Baldassarre JS, Kaye D. Special problems of urinary tract infection in the elderly. *Med Clin North Am* 1991; 75(2): 375-390
3. Burke JP, Garibaldi RA, Britt MR et al. Prevention of catheter-associated urinary tract infections. Efficacy of daily meatal care regimens. *Am J Med* 1981; 70: 655-658
4. Danchaivijit S et al. Efficacy of hospital infection control in Thailand 1988-1992. *J Hosp Inf* 1996; 32(2): 147-153
5. Emmerson AM. The impact of surveys on hospital infection. *J Hosp Inf. Preceding of the 3-rd International Conference of the Hospital Infection Society*, 30, 1995; [suppl]: 421-440
6. Fekete T. Urinary tract infection associated with indwelling bladder catheters. *Up To Date*, April 5, 2002
7. Gray RP, Malone-Lee J. Review: Urinary tract infection in elderly people – time to review management? *Age Ageing* 1995; 24(4): 247-253
8. Guttman L, Francel H. The value of intermittent catheterization in the early management of traumatic paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia* 1996; 4-63
9. Informative journal of NCIPD, Sofia, 1999, 2, 23
10. Informative journal of NCIPD, Sofia, 1999, 3, 9
11. Korzeniowski OM. Urinary tract Infections in the impaired host. *Med Clin North Am* 1991; 75(2): 391-404
12. Korzeniowski OM. Host defense mechanism in the pathogenesis of UTI in immunocompromised patients. *Inf Antimicrob agents* 1994: 101-106
13. Kunin CM. Genitourinary infections in the patient at risk: extrinsic risk factors. *Am J Med* 1984; 76: 131-139
14. Kunin CM, Steele C. Culture of urinary catheters to sample urethral flora and study the effect of antimicrobial therapy. *J Clin Microbiol* 1985; 21: 902-908
15. Larsen RA, Burke JP. Determinants of the efficacy of urethral care in preventing catheter-associated urinary infection. *Clin Res* 1985; 33: 100A
16. Mayon-White RJ et al. An international survey of hospital-acquired infection (1983-85). *J Hosp Inf* 1988; 11 [suppl A]: 43-48
17. Meyrier A, Zaieznik DF. Urine sampling and culture in the diagnosis of urinary tract infection. *Up To Date*, Sept. 30, 2003
18. Nicolle LE. Bacteriuria in the elderly: a review. *Geriatr Nephrol Urol* 1992; 1: 163-172
19. National Nosocomial infections surveillance (NNIS) Report. Date Summary from X.1986-V.1996. *Am J Inf Control* 1996; 24(5): 380-388
20. *Nosocomial infections*. Medicina and Fiskultura, Sofia, 1986; 198-210
21. Paskalev DN. Urinary tract infections in the elderly: certain medical aspects. *Nephrology (St.- Petersburg)* 2003; 7(4): 7-13
22. Panchev P. Nosocomial infections in urology. In: Damjanov D, ed. *Nosocomial infections*. MEDART, 2000
23. Schoberg DR et al. Resistance plasmid transfer by *Serratia marcescens* in urine. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11: 449-450
24. Siegman-Igra Y, Kulka T, Schwartz D, Konforti N. Polymicrobial and monomicrobial bacteraemic urinary tract infection. *J Hosp Inf* 1994; 28(1): 49-56
25. Slamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infection in adults. *N Engl J Med* 1993; 329(18): 1328-1334
26. Tuick M, Slamm W. Nosocomial infection of the urinary tract. *Sm J Med* 1981: 651-654
27. Valinteliene RV, Jurcuvenas OB, Jepsen. Prevalence of hospital-acquired infections in a Lithuanian Hospital. *J Hosp Inf* 1996; 34(4): 321-329
28. Wenzel RP. *Prevention and control of nosocomial infection* 1997; 822-840

Перевод с английского И.И.Трофименко.

Поступила в редакцию 12.08.2004 г.

© В.А.Добронравов, А.В.Смирнов, Е.В.Бабарыкина, Е.А.Боровская, Ю.В.Владимирова, Р.В. Коношкова, А.А.Кузнецов, 2005
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:612.143-053

*В.А.Добронравов, А.В.Смирнов, Е.В.Бабарыкина, Е.А.Боровская,
Ю.В.Владимирова, Р.В. Коношкова, А.А.Кузнецов*

ВОЗРАСТ И АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

*V.A.Dobronravov, A.V.Smirnov, E.V.Babarykina, E.A.Borovskaya,
Yu.V.Vladimirova, R.V.Konoshkova, A.A.Kuznetsov*

AGE AND ARTERIAL PRESSURE IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, отделение гемодиализа Омской областной больницы, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ была оценка влияния возраста на параметры системного АД в группе пациентов, получающих лечение гемодиализом (ГД). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 252 больных, получавших лечение хроническим ГД. Средняя длительность ГД составила 62 ± 53 мес. Первичная почечная патология была представлена хроническим гломерулонефритом (68%), поликистозом почек (9%), аномалиями развития мочевых путей (7%), интерстициальными заболеваниями (16%). Средние значения возраста в обследованной группе составили $42,9 \pm 12,7$ лет (19-74 года, 95% доверительный интервал 41,4-44,5 года). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Сравнительный анализ средних значений систолического (САД), диастолического (ДАД), среднего (AD_{cp}) и пульсового АД (ПАД) позволил установить, что АД (за исключением ПАД) имеет более низкие значения в возрастной группе больных 60-74 лет, а наиболее высокие – среди лиц 19-44 лет. Значения АД в группе больных 45-59 лет имели промежуточные значения (все $p_{ANOVA} < 0,005$). Выявлена отчетливая отрицательная зависимость между текущим возрастом больных на ГД и величинами САД, ДАД и AD_{cp} (все $p < 0,001$). ПАД от возраста не зависело ($r = -0,107$, $p = 0,09$). По данным множественного регрессионного анализа возраст вошел в число независимых и достоверных предикторов уровня AD_{cp} ($\beta = -0,269$, $p = 0,0003$), наряду с длительностью диализной терапии ($\beta = -0,311$, $p = 0,000021$), продолжительностью процедуры ГД ($\beta = -0,241$, $p = 0,0007$), диаметром аорты ($\beta = 0,176$, $p = 0,0189$) и кальций-фосфатным произведением ($Ca \cdot P$) ($\beta = 0,154$, $p = 0,0274$). Тот же анализ, проведенный для САД и ДАД, дал аналогичные результаты при сохраняющейся высокой достоверности окончательной регрессионной модели ($R^2 = 0,324$, $p = 0,0001$ и $R^2 = 0,313$, $p = 0,0001$, соответственно). ПАД определялось длительностью лечения ГД ($\beta = -0,3$, $p = 0,00002$), средней продолжительностью процедуры ГД ($\beta = -0,19$, $p = 0,008$) и $Ca \cdot P$ ($\beta = 0,2$, $p = 0,005$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные требуют проведения дополнительных исследований для уточнения механизмов возрастных изменений АД и свидетельствуют о необходимости более осторожного подхода к его контролю у лиц среднего и пожилого возраста, включая фармакотерапию и выбор режима ГД.

Ключевые слова: артериальное давление, гемодиализ, возраст.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess the effects of age on the parameters of systemic arterial pressure (AP) in a group of patients treated by hemodialysis (HD). **PATIENTS AND METHODS.** Under examination there were 252 patients on chronic HD. The average duration of HD was 62 ± 53 months. Primary renal pathology was presented by chronic glomerulonephritis (68%), polycystosis of the kidneys (9%), malformations of the urinary tracts (7%), interstitial diseases (16%). Mean values of the age in the group under examination were $42,9 \pm 12,7$ years (19-74 years, 95% confidence interval 41.4-44.5 years). **RESULTS.** A comparative analysis of mean values of systolic (SAP), diastolic (DAP), average (AP_{aver}) and pulse AP (PAP) has revealed that AD (PAP excluded) has lower values in the group of elderly patients of 60-74 years of age, and the highest values - among the patients of 19-44 years of age. The AP values in 45-59 year old patients were intermediate (all $P_{ANOVA} < 0.005$). A clear negative dependence was found between the current age of the HD patients and the values of SAP, DAP and AP_{aver} (all $p < 0.001$). PAP did not depend on the age ($r = -0.107$, $p = 0.09$). By the data of multiple regressive analysis the age was included in the group of independent and reliable predictors of the AP_{aver} level ($\beta = -0.269$, $p = 0.0003$) along with the duration of the dialysis therapy ($\beta = -0.311$, $p = 0.000021$), duration of the HD procedure ($\beta = -0.241$, $p = 0.0007$), the aorta diameter ($\beta = 0.176$, $p = 0.0189$) and the calcium-phosphate product ($Ca \cdot P$) ($\beta = 0.154$, $p = 0.0274$). The same analysis used for SAP and DAP gave similar results with the retained high reliability of the final regression model ($R^2 = 0.324$, $p = 0.0001$ and $R^2 = 0.313$, $p = 0.0001$, respectively). PAP was determined by the duration of HD treatment ($\beta = -0.3$, $p = 0.00002$), average duration of the HD procedure ($\beta = -0.19$, $p = 0.008$) and $Ca \cdot P$ ($\beta = 0.2$, $p = 0.005$). **CONCLUSION.** The data obtained need additional investigations in order to specify the mechanisms of age-dependent change of AP and show a more careful approach to be necessary to its control in patients of the middle and elderly age including pharmacotherapy and choice of the HD regimen.

Key words: arterial pressure, hemodialysis, age.

ВВЕДЕНИЕ

Как повышение, так и снижение уровня системного артериального давления (АД) ассоциируется с увеличением смертности больных, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД) [1-4]. Хо-

рошо известен характер возрастной динамики АД в общей популяции [5]. Вместе с тем, представлено лишь ограниченное количество исследований, в которых так или иначе авторы касались возрастных аспектов изменений АД у больных на ГД. При

этом данные имеют достаточно противоречивый характер. Так, исследуя популяцию 649 гемодиализных больных в США, преимущественно представленную афроамериканцами, М. Salem отметил достоверно более низкие цифры систолического (САД), диастолического (ДАД) и среднего АД (АД_{ср}) у лиц старше 65 лет [6]. С более низкими цифрами АД_{ср} ассоциировалось увеличение среднего возраста больных в смешанной группе – на ГД и перитонеальном диализе [7]. В другом крупном многоцентровом исследовании А.В. Abdelfatah и соавт. не обнаружили достоверной связи возраста и АД_{ср}. Основными детерминантами АД_{ср} были уровень парат-гормона, лечение эритропоэтином и курение табака. Пульсовое АД (ПАД), напротив, имело положительную и достоверную связь с возрастом, а также с наличием сахарного диабета, междиализной прибавкой веса, курением, но обратно зависело от содержания Hb [8]. Близкие данные получены V. Kovacic и соавт., которые также обнаружили отчетливую связь ПАД, но не АД_{ср}, с возрастом [9].

Целью данного исследования была оценка влияния возраста на параметры системного АД в группе пациентов, получающих лечение ГД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Общая характеристика больных. В исследование были включены 252 больных, получавших лечение хроническим ГД. Средняя длительность ГД составила 62±53 мес (6-249 мес, 95%-ДИ 55-68 мес). 54% получали бикарбонатный ГД, 46% – ацетатный. Соотношение лиц мужского и женского пола – 0,59. Лица с системной патологией, включая сахарный диабет, амилоидоз, миелому, васкулиты, в исследование не вошли.

У большинства пациентов первичная почечная патология была представлена хроническим гломерулонефритом (68%), поликистоз почек был у 9%, аномалии развития мочевых путей – у 7%, интерстициальные заболевания – у 16%.

Обследованная группа имела широкий диапазон возраста (19 лет – 74 года), а его средние значения составили 42,9±12,7 лет (95% доверительный интервал (ДИ) 41,4-44,5 года). Распределение текущего возраста и возраста в момент начала ГД достоверно не отличалось от нормального ($d=0,043$ и $d=0,051$, $p>0,1$ тест Колмогорова-Смирнова).

Клинические показатели включали пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), длительность лечения ГД, средний КТ/V, средний объем УФ, долю снижения мочевины за сеанс ГД, индекс Кт/V [10]. Уровень систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), пульсового АД (ПАД) и среднего АД ($АД_{ср}, АД_{ср}=(2/3)ДАД+(1/3)САД$) определяли до процедуры ГД, а также – перед включением больного в программу заместительной почечной терапии. В сыворотке крови определяли концентрации общего кальция (Са), неорганического фосфата (Р), их произведения ($Са*Р$), гемоглобина (Hb), общего холестерина (ОХ), альбумина. Все динамические показатели были представлены средними значениями за период 12 мес. В ходе исследования также регистрировали факт табакокурения, стадию сердечной недостаточности (СН) по классификации NYHA, фракцию выброса левого желудочка (ФВ) (Acuson «SEQUOIA 512» (США), учитывали проведение антигипертензивной терапии и количество антигипертензивных препаратов разных групп, лечение рекомбинантным эритропоэтином.

Для сравнительного анализа параметров АД выделяли 3 возрастные группы: лица молодого возраста (19-44 года) – 148 пациентов (58%), среднего возраста (45-59 лет) – 77 (30,2%), пожилого возраста (60-74 года) – 30 (11,8%). Группы существенно не различались по ряду основных клинических показателей и параметрам ГД (табл. 1).

Методы статистической обработки данных включали использование t-критерия, теста Манна-Уитни, χ^2 – критерия, точного теста Фишера, метода ANOVA для определения различий между группами.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных по возрастным группам ($\bar{X} \pm SD$)

Показатели	Возрастные группы		
	19-44	45-59	60-74
Возраст (годы)	34,2±7,7	51,4±4,1	64,3±3,4
Возраст начала ГД (годы)	29,4±8,1	45,8±5,7	58,8±5,8
Мужской пол (%)	60	50	60
Длительность лечения ГД (мес)	60,7±55,2	72,8±50,4	71,0±56,5
КТ/V	1,20±0,2	1,15±0,2	1,15±0,2
Время процедуры ГД (часы/нед)	11,5±2,1	11,4±2,4	11,7±1,7
Средний Hb (г/л)	79±16	84±15	83±14
Лечение эритропоэтином (%)	20	18	25
Средний альбумин сыворотки крови (г/л)	39,8±4,3	40,0±4,3	39,9±4,4
Объем УФ (л)	3,0±0,9	3,3±0,9	2,9±0,8

Связи между возрастом и исследуемыми параметрами АД изучали с помощью коэффициента линейной корреляции *Пирсона*. Для исследования влияний различных параметров (ковариат) на АД применяли множественную линейную регрессию с пошаговым включением независимых переменных. Данные обрабатывали с применением лицензионного пакета прикладных статистических программ SPSS 12.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, США). Значения $p<0,05$ считали достоверными.

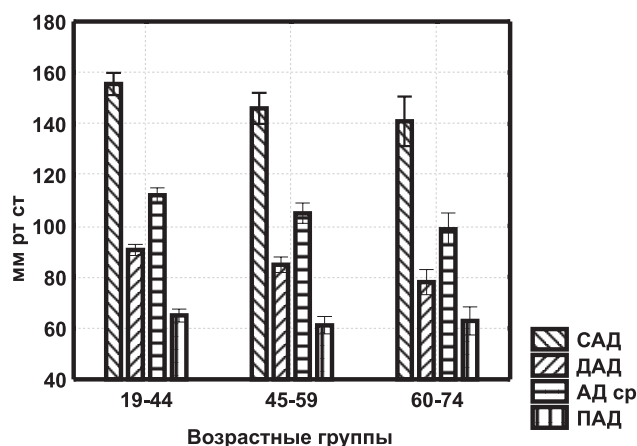


Рис. 1. Показатели АД в разных возрастных группах больных на ГД (p_{ANOVA} для САД=0,0043, p_{ANOVA} для ДАД<0,00001, p_{ANOVA} для АДср=0,0002, p_{ANOVA} для ПАД=0,208).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ САД, ДАД, АДср и ПАД позволил установить, что АД (за исключением ПАД) имеет более низкие значения в группе больных пожилого возраста, а наиболее высокие – среди лиц молодого возраста. Значения АД в группе больных 45-59 лет имели промежуточные значения (рис. 1).

Существенных различий в доле лиц, получавших антигипертензивную терапию и в ее объеме, не было. Регулярное антигипертензивное лечение получали 58,6% больных в возрастной группе 19-44 лет, 57,4% – в группе 45-59 лет и 50% – в группе 60-74 лет.

Среднее количество антигипертензивных препаратов в тех же группах составило, соответственно, $1,14 \pm 1,18$, $0,91 \pm 0,95$ и $0,83 \pm 0,93$ ($p_{ANOVA}=0,59$).

Выраженность СН по классификации NYHA была также одинаковой в обследуемых группах пациентов ($2,10, 9, 2,1 \pm 1,0, 2,31, 0, \chi^2=3,77, p=0,15$). Доля лиц с выраженной СН (≥ 3 ст. NYHA) среди молодых больных составила 35,1%, достоверно не отличаясь от лиц возрастной группы 60-74 лет – 44,5% ($p=0,28$), но была достоверно выше, чем в группе лиц в 45-59 лет – 17,3% ($p=0,009$). Средние значения ФВ у лиц в возрасте 19-44 лет, 45-59 лет и 60-74 лет составили, соответственно, $60 \pm 2\%$, $66 \pm 3\%$, и $62 \pm 4\%$.

Проведенный корреляционный анализ подтвердил наличие общей закономерности, заключающейся в том, что с увеличением возраста больных на ГД происходит снижение АД. Выявлена отчетливая и высоко достоверная отрицательная зависимость между текущим возрастом больных на ГД и величинами САД, ДАД и АДср (рис. 2а-2в), но не ПАД (рис. 2г).

Возраст больных в момент начала лечения ГД не был связан ни с САД, ни с ПАД. При этом сильная обратная корреляционная зависимость выявлена между возрастом и ДАД ($r_{\text{Пирсона}}=-0,189, p=0,003, n=252$).

Для уточнения вклада различных потенциально значимых факторов, а также возраста в уровень

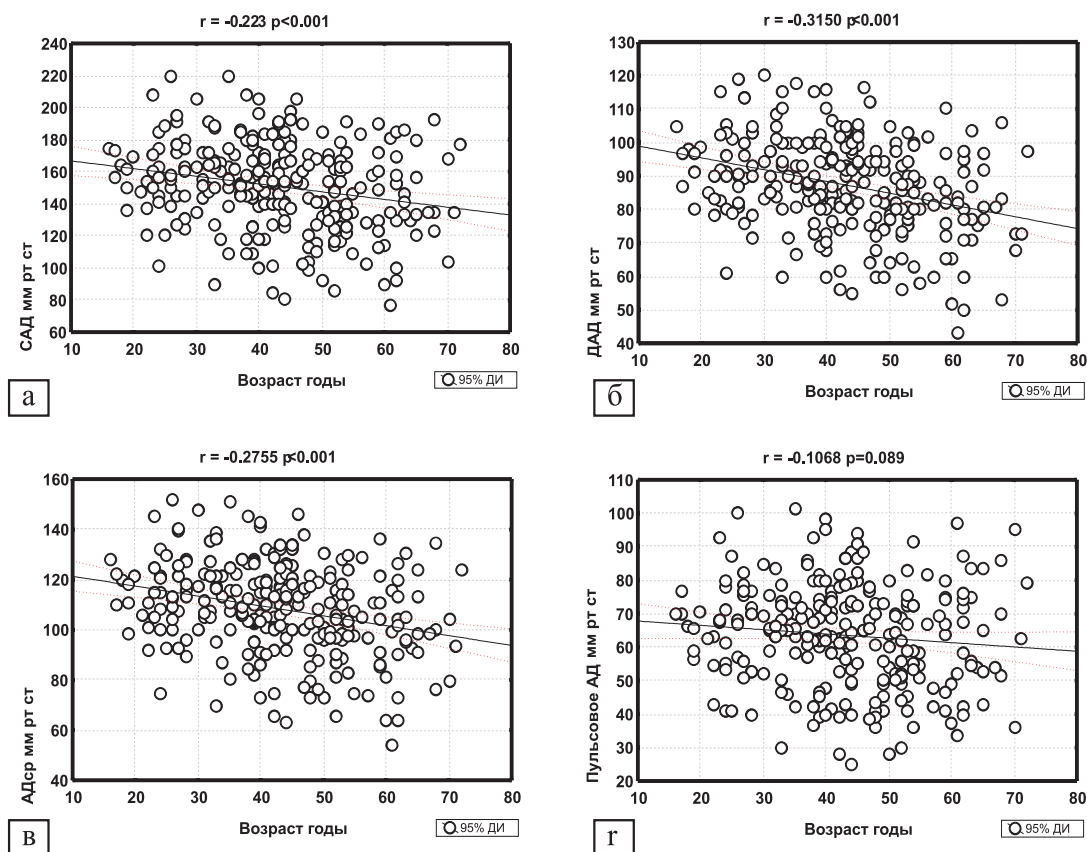


Рис. 2. Зависимость между возрастом больных и САД (а), ДАД (б), АДср (в), ПАД (г).

Множественный пошаговый регрессионный анализ факторов, влияющих на среднее АД (для общей модели $R^2=0,322$, $p=0,0001$)

Переменные	β	SE(β)	B	SE (B)	T	P
Независимая			115,7	12,38	9,34	0,000000
Продолжительность ГД (мес)	-0,311	0,070	-0,108	0,025	-4,40	0,000021
Время ГД (час/нед)	-0,241	0,069	-1,94	0,561	-3,476	0,0007
Возраст (лет)	-0,269	0,073	-0,39	0,106	-3,665	0,0003
Диаметр аорты (см)	0,176	0,074	7,79	3,281	2,373	0,0189
Са*Р (ммоль/л)	0,154	0,069	2,17	0,975	2,227	0,0274

Таблица 2 достоверно снижаются. Следует подчеркнуть, что различия АД не могли быть объяснены выраженностью СН и объемом антигипертензивной терапии, поскольку ни функциональный класс СН, ни количество препаратов в разных возрастных группах не различались. Более того, достоверно меньшие средние значения ФВ наблюдали в группе лиц молодого возраста,

у которых цифры САД, ДАД и АД_{ср} были наиболее высокие.

Факт линейной и отрицательной связи АД и возраста диализных больных подтверждается сильной обратной корреляционной зависимостью и кардинально отличает связь возраста с САД, ДАД и АД_{ср} у пациентов на ГД от популяции «непочечных» больных [5]. Небезынтересно, что у того же контингента больных уровень САД и АД_{ср} непосредственно перед началом ЗПТ не зависел от соответствующего значения возраста, что указывает на специфическое влияние гемодиализной терапии. Возраст также вошел в число независимых предикторов уровня АД_{ср}, САД и ДАД (см. табл.2), наряду с длительностью диализной терапии, продолжительностью процедуры ГД, диаметром аорты, а также Са*Р. При этом два первых показателя были обратно связаны с АД_{ср}.

Отрицательная связь длительности лечения ГД и АД, по-видимому, отражает постепенное снижение периферического сосудистого сопротивления на фоне постепенного сокращения пула натрия в организме с увеличением сроков ЗПТ. Можно также предположить, что этот факт, по крайней мере отчасти, объясняется прогрессированием уремической кардиопатии и снижением насосной функции сердца, как это следовало из данных R.N. Foley и соавт. на сопоставимой по численности выборке диализных больных [7]. При этом показатель ФВ не вошел в состав независимых предикторов уровня АД_{ср} при линейном регрессионном анализе. Очевидно, эти данные требуют отдельных исследований взаимосвязи АД, сроков диализной терапии и развития дисфункции сердца. Диаметр аорты, отражающий ремоделирование ее стенки в условиях уремии на фоне артериосклероза, а также Са*Р – фактор, способствующий уплотнению артериальной стенки при почечной недостаточности [11], были связаны с ростом АД_{ср} (см. табл. 2).

Механизмы особого влияния возраста на АД у больных на ГД не вполне ясны и требуют дополнительного изучения. Можно предположить участие снижения тканевой массы и внутриклеточной жидкости у диализных больных в сравнении с популяци-

АД был проведен множественный регрессионный анализ. Зависимой переменной был уровень АД_{ср}, к независимым переменным относились – пол, возраст, курение табака, диаметр аорты, объем УФ, Са*Р, длительность лечения ГД, продолжительность процедуры ГД, ИМТ, ФВ, ОХ, Нб и альбумин сыворотки крови. Проведенный анализ показал, что возраст является одним из независимых и достоверных предикторов уровня АД_{ср} и обратно связан с этим показателем. К другим факторам, определяющим уровень АД_{ср}, относились – длительность диализной терапии и длительность процедуры ГД. При этом оба показателя также имели обратную связь с АД_{ср}. Напротив, диаметр аорты, косвенно отражающий ремоделирование ее стенки в условиях уремии, а также Са*Р приводили к росту АД_{ср} (табл. 2). Тот же анализ, проведенный для САД и ДАД, дал аналогичные результаты при сохраняющейся высокой достоверности окончательной регрессионной модели ($R^2=0,324$, $p=0,0001$ и $R^2=0,313$, $p=0,0001$, соответственно). ПАД определялось длительностью лечения ГД ($\beta=-0,3$, $p=0,00002$), средней продолжительностью процедуры ГД ($\beta=-0,19$, $p=0,008$) и Са*Р ($\beta=0,2$, $p=0,005$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные Фремингемского исследования указывают на то, что САД увеличивается линейно в диапазоне возраста 30–84 года. Этому сопутствует рост ДАД до возрастного промежутка 50–60 лет, когда средний уровень ДАД начинает снижаться, ПАД расти, а АД_{ср} достигает асимптоты. Подобные изменения объясняются зависимым от возраста снижением эластичности артериальных стенок. Поскольку подобного рода динамика параметров АД была наиболее ярко выражена среди лиц с наиболее высоким исходным уровнем САД, предполагается, что именно САД наряду с возрастом является фактором, приводящим к ремоделированию стенки артерий и развитию артериосклероза [5].

В представленном исследовании нами выявлена иная зависимость АД от возраста больных – с увеличением возраста средние уровни САД, ДАД и АД_{ср}

ей [12], снижение периферического сопротивления на фоне возрастного снижения мышечной массы и увеличения жировой [13,14], а также снижение общего пула натрия. Косвенно эти предположения подтверждаются более выраженным снижением АД в ходе диализа у лиц старших возрастных групп [15].

Тенденция к увеличению ПАД является характерной для диализной популяции больных [16]. Ранее были представлены данные о положительной корреляции между возрастом и ПАД (до ГД) [4,9]. Наши исследования, проведенные на значительно большей выборке больных, подтвердили только то, что предикторы АДср и ПАД различаются [9]. При этом в обследованной группе больных ПАД существенно с возрастом не изменялось, что, по-видимому, объясняется рано возникающим при почечной недостаточности и прогрессирующим на фоне ЗПТ ремоделированием сосудистого русла и увеличением скорости распространения пульсовой волны. Данное предположение подтверждается сильным и прямым влиянием длительности лечения ГД на уровень ПАД, что было показано и ранее в крупных зарубежных исследованиях [4]. Вместе с тем отсутствие связи между возрастом и уровнем ПАД в нашем исследовании могло быть обусловлено значительно более низким средним возрастом больных, в сравнении с цитируемыми работами, за счет значительного представительства молодых лиц. Кроме того, мы не включали пациентов с сахарным диабетом, который, сам по себе, помимо уремии, является мощным фактором развития и прогрессирования артериосклероза.

Изменение стенки крупных артериальных сосудов в значительной мере зависит от нарушений кальций-фосфатного метаболизма при почечной недостаточности из-за кальцификации стенки сосудов [17]. Очевидно, благодаря этому Са*Р также является важным предиктором, приводящим к росту уровня ПАД. Отрицательное же влияние средней длительности процедуры ГД на цифры ПАД может быть обусловлено степенью коррекции объем- и натрийзависимого компонента АГ в ходе сеанса заместительной почечной терапии.

Аспекты прогностического значения АГ у больных на ГД в настоящее время являются предметом дискуссии. По крайней мере, хорошо установленная связь между ростом АГ и сердечно-сосудистых рисков в общей популяции не является очевидной у диализных пациентов. Так, было продемонстрировано, что низкий уровень преддиализного АД ассоциируется с повышением риска смерти [6]. Вероятными объяснениями здесь могут быть кардиальная дисфункция, ятрогенные эффекты массивной антигипертензивной терапии,

недостаточно длительные сроки наблюдения, эффекты нарушений нутриционного статуса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нам представляется, что с теоретической точки зрения полученные данные требуют проведения дополнительных исследований для уточнения механизмов возрастных изменений АД, а с практической – свидетельствуют о необходимости более осторожного подхода к контролю АД у лиц среднего и пожилого возраста, включая и фармакотерапию и выбор режима ГД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA et al. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(3):507-17
2. Zager PG, Nikolic J, Brown RH et al. «U» curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54(2): 561-569
3. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int* 2002; 62(5):1784-1790
4. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* 2002; 287(12): 1548-1555
5. Franklin SS, Gustin W, Wong ND et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96(1): 308-315
6. Salem MM. Hypertension in the hemodialysis population: a survey of 649 patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(3): 461-468
7. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49(5): 1379-1385
8. Abdelfattah AB, Motte G, Ducloux D, Chalopin JM. Determinants of mean arterial pressure and pulse pressure in chronic haemodialysis patients. *J Hum Hypertens* 2001; 15(11): 775-779
9. Kovacic V, Roguljic L, Kovacic V et al. Mean arterial pressure and pulse pressure are associated with different clinical parameters in chronic haemodialysis patients. *J Hum Hypertens* 2003; 17(5): 353-360
10. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt-V: An analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1205-1213
11. Level C., Lasseur C., Delmas Y. et al. Determinants of arterial compliance in patients treated by hemodialysis. *Clin Nephrol* 2001; 56(6): 435-444
12. Dumler F, Kilates C. Body composition analysis by bioelectrical impedance in chronic maintenance dialysis patients: comparisons to the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Ren Nutr* 2003; 13(2): 166-172
13. Kyle UG, Genton L, Hans D et al. Age-related differences in fat-free mass, skeletal muscle, body cell mass and fat mass between 18 and 94 years. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55(8): 663-672
14. Kyle UG, Genton L., Slosman D.O. et al. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutrition* 2001; 17(7-8): 534-541
15. Capuano A, Sepe V, Cianfrone P et al. Cardiovascular impairment, dialysis strategy and tolerance in elderly and young patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5(12): 1023-1030
16. Tozawa M, Iseki K, Iseki C et al. Evidence for elevated pulse pressure in patients on chronic hemodialysis: a case-control study. *Kidney Int* 2002; 62(6): 2195-2201
17. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(7): 1014-1021

Поступила в редакцию 11.10.2004 г.

© О.В.Синяченко, Г.А.Игнатенко, И.В.Мухин, 2005
УДК 616.61-002-036-08

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

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НЕИММУННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА, ПРОТЕКАЮЩЕГО БЕЗ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

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

ANALYSIS OF EFFECTIVENESS AND SAFETY OF NON-IMMUNE METHODS OF TREATMENT FOR CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS WITHOUT NEPHROTIC SYNDROME

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

ХГН – хронический гломерулонефрит, АГ – артериальная гипертензия, ХПН – хроническая почечная недостаточность, НС – нефротический синдром, ИАПФ –ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, БКК – блокаторы кальциевых каналов, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, Т – тиклопидин, А – антиоксидант, Д – дипиридамола, СП – суточная протеинурия, Ф – фибриноген, КР – креатинин, Х – холестерин, ТГ – триглицериды, ФН – фибронектин мочи, КФ – клубочковая фильтрация, К – калий.

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Анализ влияния не иммунных методов лечения хронического гломерулонефрита на показатели активности почечного иммуно-воспалительного процесса, оценка эффективности и безопасности такой терапии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 1310 больных хроническим гломерулонефритом с нормальной функцией почек. В зависимости от проводимого лечения больные были распределены в группы, не отличающиеся между собой по возрасту и длительности заболевания. В первую группу (n=375) включены больные, которые получали лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента; во вторую группу вошли пациенты (n=27), которые получали блокаторы рецепторов ангиотензина-2; в третью – больные (n=193), получавшие блокаторы кальциевых каналов группы верапамила или дилтиазема (ретардный верапамил 180-240 мг/сутки или дилтиазем 90-240 мг/сутки), в четвертую группу включены 536 пациентов, которых лечили дипиридамолом 150-400 мг/сутки, больные пятой группы (n=51) получали нестероидные противовоспалительные средства – нимесулид 100 мг 1-2 раза в сутки или целекоксиб 100 мг 1-2 раза в сутки, в шестую группу отнесены 17 больных, которым проводили лечение статинами (ловастатин 10-40 мг/сутки или симвастатин 20-40мг/сутки или аторвастатин 20-80 мг/сутки), пациентов седьмой группы (n=25) лечили лососевым жиром 1500 мг/сутки, пациентам восьмой (n=12) назначали тиклопидин 500 мг/сутки, а девятой (n=47) – витамин Е. Исследование суточной протеинурии, фибронектинурии, креатининемии, холестеринемии, триглицеридемии, калиемии, фибриногенемии и скорости клубочковой фильтрации проводили всем пациентам до начала лечения и в среднем через 7,5 месяцев после начала терапии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина-2, блокаторы кальциевых каналов (дипиридамола, тиклопидин и нестероидные противовоспалительные средства) обладают способностью уменьшать степень выраженности протеинурии. Все гипотензивные средства, использованные в работе, снижали уровень фибронектина в моче, что является отражением процессов торможения склерозирования почечного интерстиция. Блокаторы рецепторов ангиотензина-2, блокаторы кальциевых каналов группы верапамила и дилтиазема, статины и рыбий жир в различной степени уменьшали показатели гиперлипидемии. Блокаторы рецепторов ангиотензина-2 и тиклопидин увеличивали скорость клубочковой фильтрации и уменьшали фибриногеномию. При использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента отмечено увеличение концентрации в сыворотке крови креатинина. У больных, принимавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и нестероидные противовоспалительные средства, наблюдалось увеличение концентрации сывороточного калия. Наиболее частыми побочными эффектами лечения были: при использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – кашель, транзиторная гиперазотемия и гиперкалиемия; при применении дипиридамола – головная боль; при назначении нестероидных противовоспалительных средств – интерстициальный нефрит, гастропатия и задержка жидкости; при лечении статинами – миопатия; при терапии тиклопидином – нейтропения и повышенная кровоточивость. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Используемые в работе группы лекарственных препаратов оказывают благоприятное воздействие на различные патогенетические не иммунные механизмы прогрессирования гломерулонефрита.

Ключевые слова: не иммунные методы лечения, хронический гломерулонефрит.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to analyze effects of non-immune methods of treatment for chronic glomerulonephritis on parameters of activity of renal immune-inflammatory process, evaluation of efficacy and safety of such therapy. **PATIENTS AND METHODS.** The examined 1310 patients with chronic glomerulonephritis with normal function of the kidneys were divided into 9 groups: **1** - 375 patients receiving treatment with inhibitors of angiotensin converting enzyme; **2** - 27 patients receiving blockers

of receptors of angiotensin-2; **3** - 193 patients receiving blockers of calcium channels of verapamil or diltiazem group (retard verapamil 180-240 mg/day or diltiazem 90-240 mg/day); **4** - 536 patients treated with dipyridamol 150-400 mg/day; **5** - 51 patients receiving nonsteroid antiinflammatory drugs nimesulid 100 mg 2 times a day or celecoxib 100 mg 1-2 times a day; **6** - 17 patients treated with statins (lovastatin 10-40 mg/day or simvastatin 20-40 mg/day or atorvastatin 20-80 mg/day); **7** - 25 patients treated with cod liver oil 1500 mg/day; **8** - 12 patients given ticlopidin 500 mg/day; **9** - 47 patients given vitamin E. Investigation of diurnal proteinuria, fibronectinuria, creatininemia, cholesterinemia, triglyceridemia, kaliemia, fibrinogenemia and glomerular filtration rates was carried out in all patients prior to the beginning of treatment and within 7.5 month after the beginning of therapy. **RESULTS.** Inhibitors of angiotensin converting enzyme, blockers of angiotensin-2 receptors, blockers of calcium channels, dipyridamol, ticlopidin and nonsteroid anti-inflammatory drugs have an ability to decrease the degree of proteinuria. All antihypertensive drugs under study can lower the fibronectin level in urine that is evidence of processes of inhibition of sclerosing renal interstitium. Blockers of angiotensin-2 receptors, blockers of calcium channels of the verapamil or diltiazem group, statins and fish oil decreased the parameters of lipidemia in different degrees. Blockers of angiotensin-2 receptors and ticlopidin accelerated the glomerular filtration rate and decreased fibrinogenemia. When inhibitors of angiotensin converting enzyme were used the augmentation of creatinine concentration in blood serum was noted. Inhibitors of angiotensin converting enzyme and non-steroid antiinflammatory drugs caused the development of hyperkalemia. The most frequent side effects of treatment were: tussis, transitional hyperazotemia and hyperkalemia when inhibitors of angiotensin converting enzyme were used; headache was caused by dipyridamol; non-steroid antiinflammatory drugs caused interstitial nephritis, gastropathy and liquid retention; statins caused myopathy; ticlopidin -neutropenia and hemorrhagic diathesis. **CONCLUSION.** Groups of medicines used in the work had favorable effects upon different pathogenetic non-immune mechanisms of progression of glomerulonephritis.

Key words: non-immune methods of treatment, chronic glomerulonephritis.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность хронического гломеруло-нефрита (ХГН), протекающего без нефротического синдрома (НС), составляет в среднем у взрослых 37% и 63% – у подростков, причем у 19–36% пациентов в различные сроки от начала заболевания развивается хроническая почечная недостаточность (ХПН) [1, 2].

Если роль иммунодепрессивной терапии в лечении ХГН считается достаточно изученной, то подходы к воздействию на неиммунные механизмы прогрессирования заболевания находятся в стадии разработки и согласования. Это обусловлено как открытием ранее неизвестных «неиммунных» механизмов патогенеза ХГН, так и появлением новых возможностей их медикаментозной коррекции.

Основной целью лечения ХГН, протекающего без НС, является блокада не иммунных механизмов прогрессирования заболевания и превентивное развитие артериальной гипертензии (АГ) и ХПН. Расширение возможностей такого лечения обусловлено результатами исследований, представивших доказательства о роли факторов прогрессирования ХГН, таких как: протеинурия, АГ, интрагломерулярная гипертензия и гиперфльтрация, активация ангиотензина-2 и ренин-ангиотензиновой системы, напряжение сосудистой стенки капилляров клубочка, гиперлипидемия, перегрузка белком, дефицит оксида азота, активация перекисного окисления липидов, интрагломерулярная гиперкоагуляция, эндотелиальная дисфункция [3–5].

Цель работы заключалась в анализе влияния различных классов лекарственных средств, оказывающих воздействие на неиммунные механиз-

мы прогрессирования ХГН и оценке эффективности и безопасности такой терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 1310 больных ХГН с сохранной функцией почек без НС (560 случаев оценены проспективно и 750 – ретроспективно). У 595 (45,4%) больных наблюдалась АГ.

Наличие ХГН у 280 (21,4%) больных подтверждено посредством прижизненного исследования биоптатов почечной ткани. У 242 (86,4%) из них установлен мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит, у 30 (10,7%) – мезангиокапиллярный, у 2 (0,7%) – фокальный сегментарный, у 6 (2,1%) – фибропластический.

В зависимости от проводимого лечения больные были распределены в группы, не отличавшиеся по возрасту и длительности заболевания ($\chi^2=1,2$, $p=0,24$; $\chi^2=2,3$, $p=0,18$). В 1-ю группу включены 375 (28,6%) пациентов, которые получали разнообразные препараты, относящиеся к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ); во 2-ю – 27 (2,1%) человек, которые получали блокаторы рецепторов ангиотензина-2 (БРА); в 3-ю – 193 (14,7%) пациента, получавшие блокаторы кальциевых каналов группы верапамила и дилтиазема (БКК). При этом упомянутые 3 класса гипотензивных средств назначались вне зависимости от исходной величины артериального давления. Нормотензивным пациентам лечение начинали в минимальной дозе. Целевыми цифрами давления для пациентов с АГ считали 125/75 мм рт.ст. 536 (56,2%) больных 4-й группы лечили дипиридамом (Д) в дозе 150-400 мг/сутки, а 51 (4,9%) пациентов 5-й – селективными нестероидными

Таблица 1

Некоторые клиничко-лабораторные показатели больных ХГН до и после лечения ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Группы больных								
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	7-я	8-я	9-я
СП	2,8±0,15 0,2±0,12*	1,9±0,52 1,3±0,19*	1,9±0,12 0,7±0,65*	2,3±0,39 1,0±0,19*	2,9±0,98 0,1±0,35*	2,5±0,55 2,1±0,10	2,0±0,32 2,2±0,53	2,3±0,25 1,8±0,32*	2,2±0,23 2,3±0,16
Ф	6,5±0,38 6,6±0,36	6,6±0,47 6,3±0,65	6,5±0,81 6,0±0,22	6,2±0,26 6,3±0,32	6,4±1,05 5,9±0,18	5,6±0,44 5,7±0,59	5,7±0,58 5,9±0,69	5,9±1,14 3,5±0,54*	5,6±0,98 5,5±0,28
КФ	95,2±12,61 112,3±14,62	92,9±13,90 138,6±15,83*	93,2±10,3 95,1±9,12	93,4±12,0 98,8±14,91	90,3±10,92 85,2±6,12	91,6±10,02 96,9±12,02	99,8±14,44 90,8±8,15	85,2±13,56 128,9±15,05*	89,5±16,11 91,5±8,23
К	4,8±0,55 6,0±0,25*	5,0±1,80 4,9±1,09	4,5±0,21 4,8±0,33	4,2±0,65 4,4±0,18	5,2±0,08 5,6±0,38*	4,5±0,09 4,7±0,15	4,6±0,38 4,7±0,54	4,5±0,95 4,6±0,65	4,3±0,36 4,7±0,32
ФН	0,87±0,015 0,23±0,010*	0,80±0,028 0,12±0,021*	0,82±0,033 0,53±0,019*	0,94±0,025 0,86±0,065	0,90±0,021 0,53±0,030*	0,88±0,039 0,82±0,009*	0,86±0,055 0,85±0,036	0,92±0,061 0,93±0,004	0,88±0,082 0,88±0,005
КР	80,2±4,55 117,6±4,32*	108,4±3,28 97,6±7,80	97,6±7,80 92,5±10,22	106,6±8,02 102,6±3,41	99,2±10,25 100,0±5,11	95,9±12,05 93,5±4,88	95,8±11,06 99,0±7,15	92,5±14,58 96,0±15,08	87,6±12,10 88,1±16,64
Х	6,7±0,65 6,6±0,34	6,0±0,07 5,3±0,15*	6,6±0,19 5,0±0,11*	5,5±0,96 5,7±0,29	5,5±0,32 5,7±0,34	5,9±0,65 4,2±0,18*	6,1±0,34 4,6±0,92*	5,3±0,35 5,2±0,36	5,2±0,09 5,2±0,13
ТГ	1,8±0,13 1,9±0,28	1,6±0,10 1,7±0,05	1,4±0,09 0,8±0,12*	1,2±0,13 1,2±0,14	1,5±0,16 1,4±0,15	1,5±0,04 1,4±0,18	1,4±0,16 1,6±0,15	1,5±0,13 1,4±0,15	1,2±0,13 1,0±0,16

Примечание: * - различия между аналогичными показателями до и после лечения статистически достоверны при $p < 0,05$.

противовоспалительными средствами (НПВС) (нимесулид 100 мг 1-2 раза в сутки или целекоксиб 100 мг 1-2 раза в сутки). В 6-ю группу включены 17 (1,3%) пациентов, получавших статины (ловастатин 10-40 мг/сутки, или симвастатин 20-40 мг/сутки, или аторвастатин 20-80 мг/сутки), в 7-ю – 25 (1,3%) пациентов, получавших лососевый рыбий жир 1500 мг/сутки. Пациентам 8-й группы (12 человек (0,9%)) назначали тиклопидин (Т) 500 мг/сутки, а 9-й (47 больных (5,6%)) – антиоксидант (А) – витамин Е 50-100 мг/сутки.

До и после лечения (в среднем через 7,5 месяцев) при помощи стандартных лабораторных методик определяли: суточную протеинурию, фибронектинурию, концентрацию креатинина, холестерина, триглицеридов крови, протромбиновый индекс, калий, фибриноген, подсчитывали величину клубочковой фильтрации.

Для клиничко-лабораторной оценки эффективности терапии использовали следующие критерии: «ремиссия», «без динамики», «позитивная динамика», «обострение». В понятие «ремиссия» вкладывали снижение суточной протеинурии до

минимальной или следовой; под «обострением» понимали увеличение уровня протеинурии в 2 раза и более, наличие транзиторной или постоянной АГ, появление или увеличение эритроцитурии, креатинина и калия крови, снижение скорости клубочковой фильтрации; под «позитивной динамикой» подразумевали снижение протеинурии в 2 раза и более, нормализацию артериального давления, уменьшение эритроцитурии в 2 раза и более; «без динамики» – отсутствие каких-либо изменений изучаемых параметров.

Для статистической обработки пользовались компьютерными программами «Biostatistica» и «Statistica 5.1» с подсчетом критериев t и χ^2 . Статистически значимые различия показателей определяли при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты представлены в табл. 1, из которой следует, что иАПФ, БРА, БКК, Д, Т и НПВС оказывали антипротеинурический эффект. Т принадлежит способность снижать уровень фибриногена крови. Увеличение КФ наблюдали на фоне приема

Таблица 2

Статистические различия результатов лечения ХГН (критерий χ^2) и их достоверность (p)

	Сравниваемые группы больных								
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	7-я	8-я	9-я
1-я									
2-я	2,4 $p=0,65$								
3-я	114,1 $p<0,001$	6,5 $p=0,11$							
4-я	35,1 $p<0,001$	1,9 $p=0,9$	38,9 $p<0,001$						
5-я	12,1 $p=0,009$	2,9 $p=0,5$	28,2 $p<0,001$	8,1 $p=0,05$					
6-я	92,7 $p<0,001$	26,9 $p<0,001$	43,1 $p<0,001$	53,4 $p<0,001$	46,5 $p<0,001$				
7-я	36,1 $p<0,001$	25,3 $p<0,001$	27,9 $p<0,001$	75,6 $p<0,001$	48,7 $p<0,001$	23,6 $p<0,001$			
8-я	13,5 $p=0,004$	9,7 $p=0,02$	5,5 $p=0,17$	20,7 $p<0,001$	24,3 $p<0,001$	13,3 $p=0,005$	2,5 $p=0,6$		
9-я	140,5 $p<0,001$	41,9 $p<0,001$	56,9 $p<0,001$	99,9 $p<0,001$	69,3 $p<0,001$	2,5 $p=0,64$	25,2 $p<0,001$	12,6 $p=0,007$	

Таблица 3

Прогрессирование ХГН и побочные эффекты терапии – абс. (%)

Характеристики	Группы больных								
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	7-я	8-я	9-я
<i>Прогрессирование ХГН</i>									
Развитие ХПН	1(0,3%)	-	2(1,1%)	16(2,9%)	5(9,8%)	2(11,7%)	7(28,0%)	2(16,7%)	8(17%)
Появление новых случаев АГ	5(1,3%)	1(3,7%)	2(1,1%)	28(5,2%)	7(13,7%)	4(23,5%)	3(12,0%)	3(25%)	9(19%)
Прогрессирование ИБС	1(0,3%)	-	-	-	1(1,9%)	1(5,9%)	-	-	-
Прогрессирование сердечной недостаточности	-	-	-	-	1(1,9%)	-	-	-	-
<i>Побочные эффекты терапии</i>									
Интерстициальный нефрит	-	-	-	-	2(3,9%)	-	-	-	-
Транзиторная азотемия	13(3,5%)	1(3,7%)	-	-	1(1,9%)	-	-	-	-
Кашель	5(1,3%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Задержка жидкости	-	-	2(1,1%)	1(0,2%)	4(7,8%)	-	-	-	-
Миопатия	-	-	-	-	-	2(11,7%)	-	-	-
Головная боль	2(5,7%)	-	-	43(8,0%)	-	1(5,9%)	-	-	-
Нейтропения, тромбоцитопения	-	-	-	-	1(1,9%)	-	-	3(25%)	-
Кровоточивость	-	-	-	-	1(1,9%)	1(5,9%)	1(4,0%)	3(25%)	-
Гастроинтестинальные нарушения	1(0,3%)	-	5(2,6%)	-	3(5,8%)	1(5,9%)	3(12,0%)	1(8,3%)	-
Активация ферментов печени	2(5,7%)	-	-	2(0,4%)	2(3,9%)	4(23,5%)	-	-	1(2,1%)
Сердцебиение	-	-	-	6(1,1%)	-	-	-	-	-

БРА и Т. Вместе с тем установлен гиперкалиемический эффект, присущий иАПФ и НПВС, что не противоречит известным эффектам данных групп лекарственных средств. Многие использованные группы лекарственных средств за исключением Д, рыбьего жира, Т и А достоверно снижали фибринолитурию. Только иАПФ увеличивали уровень креатинина крови. Исследование влияния препаратов на состояние липидного метаболизма показало, что БРА, БКК, статины и рыбий жир (в меньшей степени) способствовали снижению гиперхолестеринемии. Вместе с тем только статинам принадлежит гипотриглицеридемический эффект.

На рисунке представлена эффективность лечения больных ХГН. Наилучшие результаты получены при использовании иАПФ, БРА, Д и НПВС. Несколько менее позитивные итоги оказались при применении БКК и Т. Вместе с тем рыбий жир и Т

способствовали более частому, чем в других группах, наступлению ремиссии.

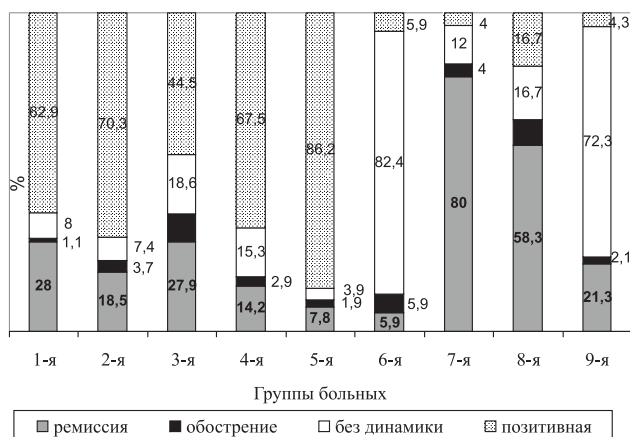
Для объективизации результатов мы провели сравнение эффективности лечения с использованием критерия χ^2 (табл. 2). Оказалось, что иАПФ и БРА, а также БРА и БКК по эффективности не отличались друг от друга. Аналогичные результаты получены при сравнении БРА и НПВС, БКК и Т, Д и НПВС.

В табл. 3 приведены данные о прогрессировании ХГН, оцененные нами до начала лечения и в среднем через 7,5 месяцев от начала терапии. Среди пациентов 4-й группы чаще наблюдалось появление новых случаев АГ и более частое развитие ХПН, хотя и среди больных 7-й и 9-й групп частота этих же осложнений ХГН была не столь редкой.

Из побочных эффектов лекарственной терапии остановимся лишь на наиболее значимых: транзиторная азотемия в 1-й группе; головная боль (несмотря на титрование дозы препарата) в 4-й группе потребовала отмены Д у 18(3,4%) пациентов; интерстициальный нефрит и задержка жидкости у больных 5-й группы (у всех препарат был отменен); активация печеночных ферментов и признаки миопатии в 6-й; явления коагулопатических и гемопенических нарушений в 8-й группе.

ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 4 приведены известные неиммунные факторы прогрессирования ХГН и пути их коррекции. Одним из хорошо изученных методов лечения ХГН являются антиагреганты. В последние годы



Эффективность неиммунных методов лечения у больных ХГН.

Таблица 4

Неиммунные факторы прогрессирования ХГН и пути их коррекции

Неиммунные факторы прогрессирования ХГН	Пути коррекции
<i>Гемодинамические факторы</i>	
Системная АГ	иАПФ, БРА, дополнительные гипотензивные средства – при необходимости недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов группы верапамила и дилтиазема
Гиперволемия	Диуретики
Внутриклубочковая гипертензия и гиперфльтрация	иАПФ и (или) БРА
Гиперактивация симпатoadренальной системы	Бета-адреноблокаторы
Гиперактивация системной и ренальной ренин-ангиотензиновой системы	иАПФ, БРА и их комбинации, если цели не достигнуты при монотерапии
Эндотелиальная дисфункция	иАПФ (?), БРА
<i>Коагуляционные факторы</i>	
Интрагломерулярная гиперкоагуляция, накопление интрагломерулярного фибрина, активация тромбоцитов	Антикоагулянты, дезагреганты
<i>Метаболические факторы</i>	
Гиперурикемия	Лосартан, гипоурикемические средства урикодепрессивного действия
Гиперлипидемии и гипертриглицеридемия	Статины и другие классы гиполипидемических средств
Протеинурия более 1 г/сутки	иАПФ, БРА
Локальная ишемия и гипоксия	Дезагреганты
Снижение образования оксида азота	БРА, бета-адреноблокатор небиволол (?)
Избыточное образование свободных радикалов кислорода и избыточная активизация перекисного окисления липидов	Антиоксиданты
Гипергомоцистеинемия	Витамины группы В (?)
Нарушения протеолиза	Системная энзимотерапия
Интенсификация апоптоза	БРА (?)
Интенсификация клеточного роста	БРА (?)
Избыточное потребление белка	Ограничение приема белка в пищу до 0,6-0,8 г/кг массы тела/сутки
Ожирение	Снижение массы тела

вопрос об их назначении у больных ХГН обсуждается в основном в двух аспектах: 1) с целью профилактики тромбоза у пациентов с НС при высоком риске развития тромботических осложнений; 2) назначение в комплексе лечения пролиферативных вариантов ХГН [5–7]. К препаратам этой группы относятся Д и аспирин [8]. Эффективная доза Д у нефрологических больных составляет 200–400 мг в сутки [9]. Он оказывает антиагрегантное, антиадегезивное, вазодилатирующее, эндотелийпротекторное действие. Комбинация аспирина (50–75 мг/сутки) с Д считается более эффективной по сравнению с изолированным приемом препаратов [10]. Д оказывает антипролиферативное действие в культуре тканей человека, где ингибирует пролиферацию гладкомышечных и мезангиальных клеток [11, 12]. Способность уменьшать протеинурию проявляется у Д в течение нескольких месяцев непрерывного приема в дозе 4–10 мг/кг/сутки при мезангиопротективном ХГН.

В последние годы показана способность Д оказывать влияние на синтез ренина и снижать активность ренин-ангиотензиновой системы [12]. Одним из недавно изученных его свойств является спо-

собность потенцировать ангиогенез – развитие коллатералей коронарных артерий и усиливать накопление аденозина в миокарде, что является важным моментом с позиции лечения ИБС и миокардиальной дисфункции у пациентов с почечной патологией и нефрогенной АГ [13, 14].

Т обладает способностью предупреждать интракапиллярное образование тромбоцитарных сладжей, уменьшает сродство тромбоцитов с фибриногеном, снижает вязкость крови, улучшает деформируемость эритроцитов, стимулирует синтез простагландинов Е₁ и D₂ и простациклина, что рассматривается с позиции активизации почечной микроциркуляции [3, 29].

Рыбий жир, содержащий омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, применяется в лечении ХГН по нескольким причинам. Во-первых, были получены предварительные результаты, свидетельствующие о замедлении прогрессирования пролиферативных форм ХГН и IgA-нефропатии. Во-вторых, была продемонстрирована его гиполипидемическая активность. В-третьих, рыбий жир способен снижать агрегационную активность тромбоцитов, уменьшать уровень тромбoglobulina на

30% и увеличивать время кровотечения. Ежедневный прием препарата в дозе 3,5 г/сутки приводит к понижению показателей вязкости крови и увеличению деформируемости эритроцитов [15]. Описанные эффекты потенцируются при сочетании с аспирином. Полагают, что основной эффект рыбьего жира проявляется за счет ингибирования 1 и 2 фаз агрегации тромбоцитов, угнетения синтеза тромбоксана A₂ на фоне усиления продукции эндотелиоцитами простагландинов и активации синтеза цАМФ плазмолеммой тромбоцита.

Применение иАПФ при недиабетических заболеваниях почек является патогенетически обоснованным методом лечения независимо от исходных показателей артериального давления. Положительный эффект достигается за счет улучшения как системной, так и почечной гемодинамики. Сегодня установлены нефро- (снижают уровни протеинурии, устраняют явления гиперфильтрации, уменьшают гидростатическое фильтрационное давление, оказывают некоторые антипролиферативные эффекты, превентивуют развитие и прогрессирование ХПН), кардиопротекторные (вызывают регрессию гипертрофированного миокарда и замедляют ремоделирование камер сердца) и вазопротекторные (замедляют процессы атеросклеротического поражения сосудов) эффекты иАПФ [16].

БРА присущи специфические свойства, используемые в лечении ренопаренхимных заболеваний: понижают системное и интрагломерулярное давление, снижают активность ренин-ангиотензиновой системы и симпатическую стимуляцию, увеличивают почечный плазматок, тормозят процессы склерозирования клубочков и пролиферацию мезангиальных клеток, уменьшают суточную экскрецию белка [17, 18].

В последние годы продемонстрированы ренопротекторные эффекты бензодиазепиновых (дилтиазем) и фенилалкиламиновых (верапамил) БКК, такие как: улучшение функции эндотелия почечных капилляров, интенсификация синтеза клетками эндотелия оксида азота, брадикинина и простациклина Е, торможение синтеза эндотелина-1, стимулирующего пролиферацию мезангиального матрикса [19]. БКК способны снижать тонус почечных сосудов, уменьшать агрегацию тромбоцитов, тормозить образование свободных радикалов кислорода и стабилизировать проницаемость эндотелия сосудов для атерогенных фракций липопротеидов. Препараты этого класса снижают тонус прегломерулярных артериол, способствуют регрессии гипертрофии стенок артериол почек и обладают натрийуретическими свойствами.

Известно, что НПВС обладают выраженным антипротеинурическим свойством, позволяющим

снижать до 50% выраженность протеинурии. Этот эффект достигается за счет снижения проницаемости капилляров клубочков и их фильтрационной поверхности, а также интракапиллярного давления [20]. Помимо противовоспалительных свойств, НПВС обладают также и способностью уменьшать активность свободных радикалов кислорода, снижать активность ферментов, оказывающих прямое повреждающее воздействие на клубочки и интерстиций, тормозить агрегацию тромбоцитов [3, 21].

В конце 80-х и начале 90-х годов неселективные НПВС широко применялись в лечении гипертензивных больных ХГН с сохранной функцией почек, однако в последующем их использование в нефрологии было существенно ограничено ввиду доказанных нефротоксических эффектов, таких как: поражение интерстиция, транзиторная задержка натрия и воды, снижение ответа на диуретики, острая почечная недостаточность, АГ [3]. Проведенные в последние годы исследования показали, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 у больных ХГН с одной стороны оказывают выраженный антипротеинурический эффект, а с другой – существенно не влияют на скорость КФ, экскрецию калия и натрия, величину артериального давления [22]. Не установлено развития этих нежелательных эффектов в лечении бактериальных инфекций мочевыводящих путей в течение 10-14 дней. Вместе с тем отсутствуют сведения об эффективности и безопасности длительного применения селективных НПВС при хронических заболеваниях почек. Оценка частоты развития нефрогенных эффектов НПВС у пациентов без почечной патологии (при остеоартрозе, ревматоидном артрите, реактивных артритов) показала, что при непродолжительном использовании селективного блокатора ЦОГ-2 нимесулида таковые наблюдались у 0,02-0,4% больных, в то время как неселективные НПВС вызвали почечные осложнения у 5%, а при наличии факторов риска частота увеличивалась до 20% [21].

Анализ побочных эффектов целебрекса (целекоксиба) при длительном и непрерывном приеме более 2 лет у пациентов с непочечной патологией показал, что отеки возникали у 2,1%, а АГ у 0,8% больных, причем частота их появления не зависела от дозы и продолжительности лечения [23]. Нимесулид в дозе 100-200 мг 2 раза в неделю даже при многомесячном лечении не оказывал неблагоприятных эффектов [22].

В рандомизированном исследовании, посвященном оценке влияния целекоксиба (5 дней по 400 мг, а затем еще 5 дней по 800 мг/сутки) и напроксена (1000 мг/сутки 10 дней) на функцию почек было показано, что прием последнего приводит к сни-

жению КФ, в то время как целекоксиб не влияет на величину данного показателя [24]. В 6-недельном сравнительном исследовании целекоксиба и рофекоксиба показано, что целекоксиб реже вызывал появление отеков и АГ, чем рофекоксиб [25]. Представленные данные позволили нам вернуться к обсуждению вопроса о целесообразности и роли высокоселективных НПВС в лечении ХГН без НС, исходя из их противовоспалительного и антипротеинурического механизмов действия. Вместе с тем, применение даже ЦОГ-2 специфических НПВС имеет существенные ограничения у пациентов с почечной патологией. В частности, наличие НС, гиповолемии, АГ, ХПН является факторами риска нефротоксических эффектов этих средств.

Среди больных ХГН с изолированным мочевым синдромом нарушения липидного обмена встречаются с частотой до 24%, а при НС – до 100%. Развитие гиперлипидемии при ХГН рассматривается сегодня с позиции фактора прогрессирования заболевания [26, 27], поскольку липопротеиды низкой и очень низкой плотности способны проникать в мезангий, оказывать повреждающее воздействие на структуры нефрона, потенцировать пролиферацию мезангиоцитов, способствовать накоплению основного вещества базальной мембраны, а реабсорбция липопротеидов в проксимальных канальцах содействует прогрессированию тубуло-интерстициального склероза [3]. С другой стороны, продолжительное существование гиперлипидемии приводит к развитию коронаросклероза. В этом контексте проблема острых и хронических форм ИБС у нормо- и особенно гипертензивных пациентов ХГН остается весьма актуальной.

Гиполипидемические препараты в настоящее время представлены разнородными группами средств, среди которых в ряду наиболее эффективных и безопасных стоят статины [26]. В экспериментах была показана способность ловастатина уменьшать степень инфильтрации макрофагами гломерул, выражать пролиферацию мезангиальных клеток и продукцию ими цитокинов [3].

В нашей работе статины назначались при уровне холестерина крови более 5,2 ммоль/л. Статины выбраны с точки зрения клинической эффективности и способности снижать гиперхолестеринемию и гипертриглицеридемию, понижать фибриноген плазмы, стабилизировать клеточные мембраны, угнетать АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов, тормозить продукцию тромбоксана и снижать концентрацию 1-го ингибитора тканевого активатора плазминогена.

Активные формы кислорода в организме постоянно образуются активированными макрофага-

ми, моноцитами, нейтрофилами, эндотелиальными и мезангиальными клетками, гломерулярным эпителием [28]. Витамин Е является одним из самых мощных факторов, обезвреживающих токсические продукты перекисного окисления липидов, стабилизирующий липидный состав и физиологическое состояние клеточной мембраны и защищающий ее от деструктивных процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

иАПФ, БРА, БКК, Д, Т и НПВС достоверно уменьшали степень протеинурии. Все использованные в работе гипотензивные средства снижали фибронектинурию, являющуюся важным критерием выраженности иммунного воспаления и показателем активности процессов интерстициального склерозирования. БРА, БКК, статины и рыбий жир оказывали гиполипидемический эффект. БРА и Т увеличивали скорость КФ. Т способствовал снижению концентрации Ф сыворотки крови.

Наиболее частыми побочными эффектами лечения были: для иАПФ – кашель, транзиторная азотемия и гиперкалиемия; для Д – головная боль; для НПВС – интерстициальный нефрит, гастроинтестинальные проблемы и задержка жидкости, увеличение сывороточной концентрации калия; для статинов – миопатия; для Т – нейтропения и повышенная кровоточивость.

В целом использованные в работе разнородные по химическому составу, фармакологическим группам и механизмам действия препараты оказывали благоприятное воздействие на различные неиммунные механизмы прогрессирования ХГН. В рамках настоящей работы не представилось возможным оценить влияние использованных препаратов на выживаемость пациентов ХГН и отдаленные результаты такой терапии. Вместе с тем остается не изученным вопрос о продолжительности лечения и терапевтических режимах препаратов, в особенности НПВС, Т и гиполипидемических средств с позиции их побочных эффектов. Кроме того, целесообразно в перспективе оценить эффективность и безопасность разных препаратов одного химического класса у пациентов с разными морфологическими типами ХГН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Пиріг Л, Дудар І, Таран О, Валецька Р. Лікування хворих на гломерулонефрит з анефротичним синдромом. *Ліки* 2004; (5): 17-20
2. Leendert CP. Glomerular hypertension – an underappreciated aspect of chronic rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2001; (16): 213-229
3. Тареева ИЕ. *Нефрология. Руководство для врачей.* Медицина, М.2000; 253-258
4. Nosrati SM, Khwaja S, Shahawy M, Massry SG. Effect of

angiotensin converting enzyme inhibition by perindopril on proteinuria of primary renal diseases. *Am J Nephrol* 1997; 17(6): 511-517

5. Takeuchi J. Intraglomerular deposition of coagulation-fibrinolysis factors and a platelet membrane antigen in various glomerular diseases. *Nephrol* 1989; (51): 377-383.

6. Рябов СИ. Нефрология. Руководство для врачей. Спецлит, СПб. 2000; 18-24

7. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1988; 318(25): 1657-1666

8. Anderson S, Meyer TW, Brenner BM. The role of haemodynamic factors in the initiation and progression of renal disease. *J Urol* 1988; (3): 363-368

9. Шилов ЕМ, Лесков ВП. Роль тромбоцитов и их продуктов в иммунопатологии гломерулонефрита. *Тер арх* 1984; (7): 134-139

10. Ishikawa H, Honjo A, Hayashi M et al. Effects of dipiridamole on proteinuria in chronic glomerulonephritis and nephrotic syndrome. *Arzneimittel-Forsch* 1982; 32 (3): 301-309

11. Наточина ЮА. Тромбоциты при гломерулонефрите: от тромбоза к воспалению. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 1999; (6): 41-46

12. Гуревич ИГ, Лобанова ЕГ. Биохимическая фармакология дипиридамола: механизмы действия, клиническое применение. *Кардиология* 2000; (12): 87-91

13. Пинелис ВГ, Раздолькина ТИ, Сергеева ТВ и др. Агрегация тромбоцитов и уровень фибронектина в крови у детей с хроническим гломерулонефритом. *Урология и нефрология* 1995; (4): 17-19

14. Лукьянов СВ, Белоусов ЮБ. Клиническая фармакология курантила (дипиридамола). Берлин-Хеми, М. 1998

15. Тареева ИЕ, Шилов ЕМ, Краснова ТН. Лечение гломерулонефритов. Novartis pharma services, М. 2000; 5-10

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

17. Глезер МГ. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. *Клин геронтология* 1996; (1): 11-15

18. Кутырина ИМ, Тареева ИЕ, Герасименко ОИ и др. Использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при хронических диффузных заболеваниях почек. *Тер арх* 1995; (5): 20-24

19. Добронравов ВА, Царьков ОВ. Блокаторы кальциевых каналов в нефропротекции. *Нефрология* 2004; (1): 7-21

20. Насонов ЕЛ. Ингибиторы циклооксигеназы-2: современная концепция. *Тер архив* 1999; (11): 54-57

21. Иванов Д, Фурманова В. Селективні інгібітори ЦОГ-2: чи є можливість їх безпечного застосування в нефрології. *Ліки* 2003; (2): 15-17

22. Шулутко БИ, Макаренко СВ. Гломерулонефрит в XXI веке. Часть 2. Лечение гломерулонефритов. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости* 2002; (2): 19-28

23. Дзяк ГВ, Викторов АП, Гришина ЕИ. Нестероидные противовоспалительные препараты. Морион, К. 1999; 18-32

24. Дядык АИ, Багрий АЭ, Шпилева НИ, Арутинова НЗ. Нестероидные противовоспалительные препараты в терапевтической практике. *Методические рекомендации*, Д. 2003; 3-7

25. Plieva OK, Kozlovskaya IV, Kutyrina IM et al. The antiproteinuric effect of selective COX-2 inhibitor meloxicam in patients with glomerulonephritis and renal amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; (16): A.62

26. Смирнов АВ. Дислиппротеидемии и проблемы нефропротекции. *Нефрология* 2002; (2): 8-14

27. Смирнов АВ. Характеристика дислиппротеидемий у больных гломерулонефритом. *Нефрология* 1998; (3): 76-83

28. Тугушева ФА. Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в норме и у больных с хроническим гломерулонефритом. Часть 1. *Нефрология* 2001; (1): 19-26

29. Кириченко АА. Механизм действия и клиническое применение тиклида. *Клин фармакол терапия* 1997; (6): 79-82

Поступила в редакцию 07.08.2004 г.

© Н.Р.Сахау, Г.Х.Мирсаева, Ф.Х.Камилов, Р.М.Фазлыева, 2005
УДК 616.61-002.3-036:612.111

Н.Р. Сахау, Г.Х. Мирсаева, Ф.Х. Камилов, Р.М. Фазлыева

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

N.R.Sakhau, G.Kh.Mirsaeva, F.Kh.Kamilov, R.M.Fazlyeva

CLINICO-DIAGNOSTIC ASSESSMENT OF THE STATE OF CHRONIC MEMBRANES IN PATIENTS WITH PRIMARY CHRONIC PYELONEPHRITIS

Кафедры факультетской терапии и биохимии Башкирского государственного медицинского университета, г.Уфа, Башкортостан, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось установить значение морфологических и метаболических особенностей эритроцитов у больных первичным хроническим пиелонефритом в зависимости от степени тяжести заболевания и обосновать методы коррекции выявленных нарушений. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находилось 96 больных хроническим пиелонефритом в фазе обострения в возрасте от 18 до 52 лет, из них 29 мужчин и 67 женщин. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц того же возраста и пола. Специальные методы исследований включали: анализ функционального состояния ферментов катионного трансмембранного транспорта в эритроцитах, определение осмотической и кислотной резистентности эритроцитов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что в активной фазе хронического пиелонефрита наблюдается угнетение аденозинтрифосфатной активности в мембранах эритроцитов, наиболее выраженное при тяжелой и среднетяжелой формах заболевания. Наибольшие изменения коснулись Na-K-АТФазы. Активная фаза хронического пиелонефрита с выраженными клиническими проявлениями сопровождается снижением осмотической и кислотной резистентности эритроцитов. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Используемые нами биохимические тесты могут быть предложены для количественной верификации степени тяжести у больных со среднетяжелой и тяжелой формами болезни, прогнозирования возможных осложнений. Применение препаратов, оказывающих стабилизирующее действие на мембраны, может уменьшить тяжесть повреждений, предотвратить осложнения.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, мембрана эритроцита, аденозинтрифосфатазы, осмотическая и кислотная резистентность.

ABSTRACT

THE AIM of the research was to determine the role of morphologic and metabolic features of erythrocytes in patients suffering from initial chronic pyelonephritis depending on the severity of disease and to substantiate the methods of correction of the impairments revealed. **PATIENTS AND METHODS.** Under observation there were 96 patients suffering from chronic pyelonephritis in the phase of exacerbation. Among them there were 29 men and 97 women aged 18 to 52 years. The control group consisted of 30 healthy subjects of the same age and gender. Special research methods included an analysis of functional condition of enzymes of the cationic transmembrane transport in erythrocytes and determination of osmotic and acidic erythrocyte resistance. **RESULTS.** It was found that in the active phase of chronic pyelonephritis a suppression of adenosine triphosphate activity in erythrocyte membranes was noted which was more pronounced in severe and middle degree of severity disease. Most considerable changes could be seen in Na-K-ATPase. The active phase of chronic pyelonephritis with marked clinical manifestations was accompanied by a decreased erythrocyte osmotic and acidic resistance. The biochemical tests used can be proposed for quantitative verification of prognosis of the severity and possible complications in patients with the severe and middle degree of severity disease. **CONCLUSION.** The use of preparations having a stabilizing effect on membranes can minimize the severity of the lesions and prevent complications.

Key words: chronic pyelonephritis, erythrocyte membrane, adenosine triphosphates, osmotic and acidic resistance.

ВВЕДЕНИЕ

Пиелонефрит занимает второе место по частоте после острых респираторных заболеваний, первое место в структуре патологии почек и все еще имеет тенденцию к росту [1]. Широкая распространенность хронического пиелонефрита, трудность диагностики, частый исход в хроническую почечную недостаточность, требующую заместительной

почечной терапии, значительные трудопотери в связи с его обострениями и осложнениями, частая заболеваемость женщин репродуктивного возраста – все это определяет огромную социальную значимость пиелонефрита и актуальность проблемы диагностики и лечения больных с данной патологией.

Эритроцит (ЭР) представляет собой наиболее изученный в настоящее время клеточный объект,

который, однако, по-прежнему остается предметом пристального внимания исследователей. Наиболее выгодным для осуществления ЭР его газотранспортной функции является то положение, при котором минимальны трения и затраты энергии, связанные с передвижением крови по сосудам [1,2]. В этой связи важны специфические гемореологические свойства ЭР, специальная механическая функция эритроцитарной мембраны, обеспечивающая поступление ЭР с содержащимся в нем оксигемоглобином в капилляры, и молекулярно-биологические механизмы регуляции этих функций. Воздействия, приводящие к упругой обратимой деформации среды, весьма разнообразны, но все же основными из них являются: общее усилие сдвига, сдвигающее усилие плазмы, изменение осмолярности среды и реакция клеток на внешние воздействия – деформационный стресс [3, 4]. Механические свойства мембран ЭР обусловлены как особенностями их молекулярной организации, так и физико-химическими свойствами образующих ее молекул.

Структурные изменения биомембран ЭР при активации перекисного окисления липидов сопровождаются снижением активности таких важных белков, как транспортные АТФазы, которые являются ключевыми ферментами в клеточном обмене веществ. При многих тяжело протекающих, острых и хронических заболеваниях имеется мембранная альтерация ЭР, вызванная различными причинами [5–9].

Целью работы явилось установить значение морфологических и метаболических особенностей ЭР по показателям активности натрий,калий-активируемой аденозинтрифосфатазы (Na,K-АТФазы), кальций-активируемой аденозинтрифосфатазы (Са-АТФазы), магний-зависимой аденозинтрифосфатазы (Mg-АТФазы), а также осмотической и кислотной резистентности ЭР у больных первичным хроническим пиелонефритом в зависимости от степени активности процесса и обосновать методы рациональной коррекции выявленных нарушений.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 96 больных хроническим пиелонефритом в фазе обострения без сопутствующей патологии в возрасте от 18 до 52 лет, из них 29 мужчин и 67 женщин. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц того же возраста и пола.

Диагноз верифицирован с учетом клинической картины заболевания, данных общеклинических методов исследований, которые включали: общие

анализы крови, мочи, биохимический анализ крови, анализы мочи по Нечипоренко, по Зимницкому, посев мочи на флору, проба Реберга–Тареева, ультразвуковое сканирование почек, экскреторную урографию, исследование глазного дна, электрокардиографию.

Специальные методы исследований включали: анализ функционального состояния ферментов катионного трансмембранного транспорта в эритроцитах по методу, описанному Н.Р. Елаевым [10], определение осмотической резистентности эритроцитов по Н.А. Василевской [11], кислотной резистентности – по методу И.И. Гительзон, И.А. Терскова [12].

Забор крови проводили утром натощак после 12-часового перерыва в приеме пищи. В работе применяли реактивы отечественного производства.

Исследование показателей осуществляли в динамике заболевания – в день поступления (до начала общепринятой лекарственной терапии), на седьмой день болезни и перед выпиской.

Статистическую обработку материала проводили на ЭВМ по специально разработанной программе с применением критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При индивидуальном анализе функциональной активности ферментов было выявлено следующее. Несмотря на отсутствие значительных колебаний абсолютных величин, полученные данные свидетельствуют об угнетении метаболических процессов в ЭР в активной фазе хронического пиелонефрита. При определении активности транспортных АТФаз было выявлено, что при тяжелой форме заболевания активность ферментов достигала минимальных величин депрессии. Наибольшие изменения коснулись Na,K-АТФазы. Так, при среднетяжелой форме заболевания до лечения активность фермента снижалась на 9,3%, на седьмой день болезни – на 11,2%, перед выпиской из стационара – на 6,4% ($p < 0,05$). При тяжелой форме это снижение составило: до лечения – 12,7%, на седьмой день болезни – 16,5%, перед выпиской – 13% ($p < 0,05$). Подобные изменения касаются и активности Са-АТФазы, у которой минимум энзиматической активности выявляется при тяжелой форме заболевания. Активность Са-АТФазы при легкой форме заболевания снизилась на 1,4%, при среднетяжелой форме это снижение составило: до лечения – 5,6%, на седьмой день пребывания в стационаре – 6,3%, перед выпиской – 5,1%. При тяжелом течении заболевания снижение активности этого фермента составило соответственно 9,10 и 7% по сравнению с контролем ($p < 0,05$, табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей активности транспортных аденозинтрифосфатаз у больных хроническим пиелонефритом ($\bar{X} \pm m$) нмоль/мин на 1 мл эритроцитов

Форма болезни	Период	Натрий, калий, активируемая АТФаза	Кальций, активируемая АТФаза	Магний-зависимая АТФаза
Контроль	Здоровые	15,8±0,1	38,59±0,2	17,62±0,1
Легкая форма	До лечения	15,03±0,1	38,07±0,1	17,47±0,1
	На седьмой день лечения	15,03±0,1	38,05±0,1	17,42±0,1
	В конце лечения	15,1±0,1	38,2±0,1	17,53±0,1
Среднетяжелая форма	До лечения	14,5±0,1*	36,45±0,2*	16,51±0,1*
	На седьмой день лечения	14,2±0,1*	36,16±0,2*	16,49±0,1*
	В конце лечения	14,8±0,1*	36,63±0,1*	16,47±0,1*
Тяжелая форма	До лечения	13,8±0,1*	35,13±0,1*	15,82±0,1*
	На седьмой день лечения	13,2±0,2*	34,78±0,1*	15,64±0,1*
	В конце лечения	13,7±0,1*	35,95±0,1*	15,83±0,1*

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

Идентичные изменения касались и активности Mg-АТФазы.

Структурно-функциональная перестройка биомембран эритроцитов свидетельствует об изменении их проницаемости, оцениваемой нами по показателям осмотической и кислотной резистентности эритроцитов. При оценке осмотической резистентности у лиц с легкой формой заболевания отчетливого сдвига по сравнению с контролем не наблюдалось, а величина среднечеточной хрупкости эритроцитов (СКХ ЭР) не отличалась от нормы (p>0,05). При среднетяжелой и тяжелой формах пиелонефрита СКХ ЭР повышалась по мере увеличения степени тяжести болезни, что свидетельствует о нарастающем снижении осмотической резистентности (p<0,05, табл. 2).

Контуры кислотной эритрограммы у лиц с легкой формой заболевания совпадали с контрольной. У лиц со среднетяжелой и тяжелой формой пиелонефрита нами был выявлен сдвиг кислотной эритрограммы влево, что свидетельствует о критическом понижении стойкости мембраны к действию водородных ионов. Углубленные исследова-

ния кислотной резистентности эритроцитов показали, что у больных с тяжелой и среднетяжелой формой пиелонефрита наблюдалось смещение пика эритрограммы влево, укорочение ширины основания и сокращение времени продолжительности кислотного гемолиза по сравнению с контролем (p<0,05, табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Цитоскелет мембраны ЭР – это прочная эластичная белковая сеть, локализованная на внутренней поверхности липидного бислоя цитоплазматической мембраны. Различные фосфолипиды распределены неравномерно во внешнем и внутреннем слое липидного матрикса. От степени их насыщенности и содержания холестерина в мембранах ЭР зависит плотность упаковки липидного бислоя, что в свою очередь должно сказываться на упругих свойствах мембран. Основу структуры белкового цитоскелета составляют комплексы спектрин тетрамер – актин, от степени ассоциации которого собственно и зависят механические свойства ЭР [13,14]. Основным источником энергии в клетке – глюкоза. Энергия, необходимая для восстановления

Таблица 2

Показатели среднечеточной хрупкости эритроцитов у больных хроническим пиелонефритом ($\bar{X} \pm m$)

Форма болезни	Период	СКХ ЭР(%NaCl)
Контроль	Здоровые	0,43±0,3
Легкая форма	До лечения	0,44±0,1*
	На седьмой день лечения	0,44±0,1*
	В конце лечения	0,43±0,2*
Среднетяжелая форма	До лечения	0,45±0,1*
	На седьмой день лечения	0,58±0,1*
	В конце лечения	0,45±0,2*
Тяжелая форма	До лечения	0,52±0,1*
	На седьмой день лечения	0,69±0,1*
	В конце лечения	0,55±0,1*

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

формы эритроцита, активного транспорта катионов через его мембрану, образуется в ходе анаэробного гликолиза, в этом цикле расходуется 90% потребляемой эритроцитами глюкозы. Торможение гликолиза, уменьшающее в клетке АТФ, приводит к накоплению в ней Na, H₂O, Ca, повреждению мембраны, что понижает механическую и осмотическую устойчивость ЭР, ускоряет разрушение. Контроль за состоянием цитоскелета ЭР реализуется через процесс фосфорилирования белков [3,15]. Спектрин среди белков цитоскелета выделяется самым высоким уровнем фосфори-

Таблица 3

Динамика показателей кислотной резистентности эритроцитов у больных хроническим пиелонефритом ($\bar{X} \pm m$, мин)

Форма болезни	Показатели кислотной резистентности эритроцитов				
	время начала гемолиза	время окончания гемолиза	пик кислотной эритрограммы	продолжительность гемолиза	среднее время гемолиза
Контроль	1,7 $\pm$ 0,09	6,98 $\pm$ 0,2	4,82 $\pm$ 0,1	7,62 $\pm$ 0,32	4,34 $\pm$ 0,2
Легкая форма	1,74 $\pm$ 0,1*	7,02 $\pm$ 0,1*	4,78 $\pm$ 0,19*	7,48 $\pm$ 0,43*	4,36 $\pm$ 0,23* $\pm$ 0,23
Среднетяжелая форма	1,91 $\pm$ 0,1*	7,47 $\pm$ 0,1*	4,15 $\pm$ 0,11*	6,91 $\pm$ 0,14*	4,69 $\pm$ 0,6*
Тяжелая форма	2,00 $\pm$ 0,1*	7,98 $\pm$ 0,1*	3,74 $\pm$ 0,18*	6,51 $\pm$ 0,41*	4,98 $\pm$ 0,4*

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

лирования и очень высокой скоростью включения фосфора в белковую молекулу [16]. Предполагают, что этот процесс контролирует система цАМФ-независимых протеинкиназ [17]. Однако фосфорилирование обеспечивают и цАМФ-зависимые протеинкиназы. Эту реакцию катализирует спектринкиназа, активность которой зависит от присутствия ионов Mg и в меньшей степени Ca. Снижение уровня фосфорилирования белков мембраны ведет к изменению свойств мембраны и формы клетки. Таким образом, возможно эффективно влиять на свойства мембраны ЭР через фосфорилирование белков цитоскелета. Изменяя содержание в ЭР АТФ как донора фосфата, можно регулировать этот процесс. Структурные изменения биомембран ЭР при активации перекисного окисления липидов сопровождаются снижением активности таких важных белков, как транспортные АТФазы, которые являются ключевыми ферментами в клеточном обмене веществ. С наличием Са-АТФазы связан не только транспорт ионов, но и поддержание двояковогнутой формы эритроцита, способность к ее изменению при движении ЭР по кровотоку. Наши исследования показали, что в активной фазе пиелонефрита при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания происходит угнетение метаболических процессов в эритроцитах (ЭР). Об этом свидетельствует снижение активности ферментов катионного трансмембранного транспорта: натрий, калий-активируемой аденозинтрифосфатазы (Na, K-АТФазы), кальций-активируемой аденозинтрифосфатазы (Са-АТФазы), магний-зависимой аденозинтрифосфатазы (Mg-АТФазы). Нарушенная работа исследуемых АТФаз мембран ЭР приводит к серьезным поломкам ее цитоскелета [15], что существенно сказывается на деформабельности клеток красной крови. Нами выявлено также снижение осмотической и кислотной резистентности мембран эритроцитов (-ОРЭ и КРЭ). Важно, что КРЭ определяет в основном состояние фосфолипидного бислоя мембран ЭР, а ОРЭ – цитоскелета этих клеток, следовательно активная фаза хронического пиелонефрита ха-

рактеризуется перестройкой как липидного, так и белкового компонентов мембран.

Таким образом, микробно-воспалительный процесс сопровождается изменениями липидного бислоя и цитоскелета мембран эритроцитов. Активность воспалительного процесса в определенной мере связана с выраженностью анализируемых изменений, которые неспецифичны, но информативны для оценки степени тяжести больных в активной фазе хронического пиелонефрита. Используемые нами биохимические методы контроля доступны для любой химической лаборатории, не требуют громоздкого оборудования, дорогих реактивов.

Результаты настоящих исследований дали основание предположить, что лекарственные препараты, оказывающие мембраностабилизирующее действие, могут уменьшить тяжесть повреждений, снизить риск осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В активной фазе хронического пиелонефрита наблюдается угнетение аденозинтрифосфатной активности в мембранах эритроцитов, наиболее выраженное при тяжелой и среднетяжелой формах заболевания. Наибольшие изменения коснулись Na-K-АТФазы.

2. Активная фаза хронического пиелонефрита с выраженными клиническими проявлениями сопровождается снижением осмотической и кислотной резистентности эритроцитов.

3. Используемые нами биохимические тесты могут быть предложены для количественной верификации степени тяжести у больных со среднетяжелой и тяжелой формами болезни, прогнозирования возможных осложнений.

4. Использование препаратов, оказывающих стабилизирующее действие на мембраны, может уменьшить тяжесть повреждений, предотвратить осложнения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Захарова НБ, Хвостова НВ, Шведова РФ. Значение повреждения белкового и липидного состава эритроцитарных мембран в развитии снижения текучих свойств крови

при экстремальных состояниях. *Вопр мед химии* 1991; 37(1):53-56

2. Борисов ИА. Пиелонефрит и его лечение на современном этапе. *Тер арх* 1997; (8):49-54

3. Болдырев АА. *Введение в биохимию мембран*. Медицина, М., 1986; 112

4. Владимиров ЮА. Роль нарушения свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 1989; (4): 7-19

5. Бородин ЕА, Ландышев ЮС, Савельева МВ. Структурно-функциональные свойства мембран эритроцитов у больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой. *Вопр мед химии* 1989; (6):109-114

6. Быкова ИА. Морфологические особенности эритроцитов в периферической крови в норме и патологии. *Гематология и трансфузиология* 1991; 36(6): 28-30

7. Вельтищев ЮЕ, Игнатова МС. Структура и функции биологических мембран при заболеваниях почек. *Сов мед* 1985; (4): 51-54

8. Голод ЕА. Перекисное окисление липидов и Са-АТФазная активность микросомной фракции почечной ткани больных нефролитиазом и хроническим пиелонефритом. *Урол и нефрол* 1996; (3): 14-16

9. Цветчих ВЕ, Родоман ВЕ, Жмуров ВА и др. Мембранодестабилизирующие процессы как универсальная основа воспаления. *Урол и нефрол* 1994; (4): 16-19

10. Елаев НР. Коррекция Na-K-АТФазной активности и синтеза белков в мембранах нервных клеток при воздействии ацетилхолина. *Цитология* 1978; (8): 970-972

11. Василевская НЛ. Методы определения осмотической резистентности эритроцитов. *Бюлл экп биол мед* 1955; (12): 67-72

12. Гительзон ИИ, Терсков ИА. *Эритрограмма как метод клинического исследования крови*. Красноярск, 1959; 248

13. Сторожок СА, Соловьев СВ. Структурные и функциональные особенности цитоскелета мембраны эритроцита. *Вопр мед химии* 1992; (2): 14-17

14. Ибрагимова ЛА, Фазлыева РМ. Клинико-диагностическая оценка изменений АТФазной активности, состояния ПОЛ и стабильности мембран эритроцитов у больных ГЛПС. *Тер арх* 2000; (11): 21-25

15. Tosukhowong P, Chotikasatit C, Tungsanga K et al. Abnormal erythrocyte Na, K-ATPase activity in a northeastern Thai Population. *Southeast Asian. J Trop Med Public Health* 1992; 23 (3):526-530

16. Овчинников АА. *Клинико-патогенетическое обоснование применения эссенциале-форте в лечении больных хроническим пиелонефритом*. Автореф. дис. ...канд. мед.-наук. Тюмень, 1992; 167

17. Doris PA. Regulation of Na,K-ATPase by endogenous ouabain-like materials. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994; 205 (3): 202-212

Поступила в редакцию 22.08.2004 г.

© А.В.Лукьянов, М.Г.Чеснокова, О.А.Кораблёва, Е.И.Парикина, А.А.Турица, 2005
УДК 616.63:616.98-053.2-02-036.2(571.1)

А.В. Лукьянов, М.Г. Чеснокова, О.А. Кораблёва, Е.И. Парикина, А.А. Турица

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ ПРОМЫШЛЕННОГО ЦЕНТРА ЗАПАДНОЙ СИБИРИ: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, ЭТИОЛОГИЯ

A.V.Lukiyanov, M.G.Chesnokova, O.A.Korableva, E.I.Parikina, A.A.Turitsa

INFECTIONS OF THE URINARY SYSTEM IN CHILDREN OF THE INDUSTRIAL CENTER OF WEST SIBERIA: MORBIDITY, ETIOLOGY

Кафедра пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии; кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии Омской государственной медицинской академии, Городская детская клиническая больница №3, Городской перинатальный клинический центр, г. Омск, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить заболеваемость и этиологию инфекций мочевого системы (ИМС) у детей промышленного центра Западной Сибири. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Демографические показатели по общей численности детей до 14 лет, включительно и рождаемости приведены по данным документов: «Основные показатели медицинского обеспечения населения и деятельности учреждений здравоохранения» Управления здравоохранения Администрации г. Омска за 1992–2003 гг. Случаи установленной заболеваемости ИМС анализировали по результатам деятельности нефрологического отделения городской детской клинической больницы №3 и городского перинатального клинического центра г. Омска. Бактериологическое исследование мочи и идентификация выделенных микроорганизмов осуществлялась согласно приказу №535 Министерства здравоохранения СССР от 1985 года. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Демографические показатели в г. Омске за 1992–2003 гг. характеризовались существенным уменьшением общей численности детей до 15 лет и одновременно нарастанием патологии органов мочевой системы, в том числе инфекций мочевого системы. В 2002 и 2003 гг. наблюдалось значительное повышение рождаемости и, одновременно, резкое увеличение заболеваемости новорожденных инфекциями мочевого системы. За последние 5 лет частота ИМС в структуре патологии новорожденных возросла в 5,5, а в пересчете на 1000 родившихся – в 6,5 раза. Результаты бактериологического обследования свидетельствуют, что произошло существенное снижение этиологической роли *E.coli* и увеличение частоты выделения других микроорганизмов из семейства *Enterobacteriaceae* (*Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*) и грамположительной микрофлоры. Микоплазменная инфекция выделена более чем у 60% больных всех возрастов. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Наблюдается дальнейший рост заболеваемости ИМС у детей. В этиологической структуре ИМС проявился феномен вытеснения *E.coli* другими представителями семейства *Enterobacteriaceae*, а также грамположительной микрофлорой. Возрастает роль внутриутробного инфицирования детей как первопричины ИМС, в том числе и микоплазменной инфекцией.

Ключевые слова: инфекции мочевого системы, дети, заболеваемость, этиология.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the morbidity and etiology of infections of the urinary system (IUS) in children of the industrial center of the West Siberia. **PATIENTS AND METHODS.** The demographic indices on the total number of children under 14 years inclusive and birth rate are presented according to the following document: «Main indices of the medical maintenance of the population and work of health institutions» of the Health Department of Administration of the city of Omsk for 1992-2003. The cases of the established morbidity of IUS were analyzed by the results of work of the nephrological department of the city children clinical hospital N3 and the city perinatal clinical center of Omsk. The bacteriological investigation of urine and identification of the isolated microorganisms was fulfilled according to the order N535 of Health Ministry of the USSR of 1985. **RESULTS.** The demographic indices in Omsk for 1992-2003 were characterized by a substantially reduced total number of children under 15 years and at the same time an increased pathology of the urinary organs, infections of the urinary system included. In 2002 and 2003 there was a considerably increased birth rate and, at the same time, sharply increased morbidity of the new born children with infections of the urinary system. For the last 5 years the rate of IUS in the structure of the pathologies in the newborns became 5.5 times higher, and in terms of 1000 newborns - 6.5 times higher. The results of a bacteriological examination show that a substantially decreased etiological role of *E.coli* and higher frequency of isolation of other microorganisms from the family of *Enterobacteriaceae* (*Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*) and Gram-positive microflora took place. The microplasma infection was found in more than 60% of patients of all age groups. **CONCLUSION.** The increased growth of diseases of the IUS in children is observed. In the etiological structure of IUS there appeared a phenomenon of supplanting of *E.coli* by other representatives of the family of *Enterobacteriaceae* and Gram-positive microflora. The role of an intrauterine infection of children is growing as the primary cause of IUS, the mycoplasma infection included.

Key words: infections of the urinary system, children, morbidity, etiology.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевого системы (ИМС) относятся к одной из важнейших медицинских проблем, которая приобрела статус социальной. Начиная с периода но-

ворожденности, ИМС причисляют к наиболее распространенным заболеваниям детского возраста [1-3].

Эпидемиологические исследования показывают, что у новорожденных бактериурия обнаружи-

вается в 1,0–1,4% случаев [4-6]. В грудном возрасте бактериурия установлена у 2,5% мальчиков и 0,9% девочек [7]. В дошкольном и школьном возрасте изменяется не только частота бактериурии, но и ее соотношение по полу: увеличивается до 1,9% у девочек и снижается до 0,04–0,02% у мальчиков [8-11]. В то же время частота симптоматических ИМС к 7 годам достигает 7,8% у девочек и 1,6% у мальчиков [12]. В исследованиях J. Winberg и соавт. показано, что риск симптоматической ИМС к 11 годам достигает 3,0% у девочек и 1,1% у мальчиков [13]. Эпидемиологические исследования, проведенные в России, подтверждают значительную распространенность ИМС, включая пиелонефрит, и составляют 18 на 1000 детской популяции, т.е. 1,8% [14]. Изучение распространенности данной патологии на отдельных территориях России указывает на тенденцию ее роста. Так, В.Л. Зеленцова установила, что по г. Екатеринбург первичная заболеваемость за 10 лет возросла с 11,8 до 15,8 на 1000 детского населения, в Свердловской области – с 18,4 до 22,9. Ежегодный прирост заболеваемости в среднем составил 3,3% [15]. В то же время Е.Е. Иванова и соавт. указывают на отсутствие роста инфекционно-воспалительной патологии органов мочевой системы, а также сохранение постоянства ее структуры у детей г. Тюмени в течение 1998–2000 годов [16]. А.А. Вялкова и соавт. установили достоверное различие в частоте пиелонефрита у детей различных районов г. Оренбурга: 69 и 16 на 1000 детского населения [17]. Влияние загрязненности атмосферного воздуха на частоту пиелонефрита в г. Казани приводит Р.Г. Альбекова и соавт. [18]. В г. Ижевске распространенность патологии мочевой системы среди подростков мужского пола 15–17 лет составила: лейкоцитурия – 16,1% случаев, эритроцитурия – 12,1%, бактериурия – 2,4%. Одновременно структурные изменения в почках выявлены у 27,5% подростков при ультразвуковом исследовании [19]. В г. Владикавказе за 1993–1997 гг. пиелонефрит у детей составил в среднем 59,1% в структуре нефрологической патологии [19, 20].

Изучение инфекционно-воспалительной патологии органов мочевой системы неразрывно связано с определением их этиологии. В начале XX века в этиологии инфекций мочевой системы у детей абсолютно доминировала кишечная палочка (В. Бирк, 1930). Сведения последних лет свидетельствуют об увеличении частоты ИМС, обусловленных факультативными анаэробными грамотрицательными микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae* не только представителям рода *Escherichia*, но и *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* [20-24].

Целью настоящего исследования явилось изучение заболеваемости и этиологии инфекций мочевой системы у детей промышленного центра Западной Сибири.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Демографические показатели по общей численности детей до 14 лет включительно и рождаемости приведены по данным ежегодных итоговых документов «Основные показатели медицинского обеспечения населения и деятельности учреждений здравоохранения» Управления здравоохранения Администрации г. Омска за 1992–2003 гг. Случаи установленной заболеваемости ИМС анализировали по результатам деятельности нефрологического отделения городской детской клинической больницы №3 г. Омска, которое является единственным для госпитализации детей с патологией органов мочевой системы. Аналогичное монопольное положение по обслуживанию новорожденных занимает городской перинатальный клинический центр г. Омска.

Выделялись следующие клинические группы больных: с острым пиелонефритом, хроническим пиелонефритом, циститами, инфекцией мочевыводящих путей. Диагноз «инфекция мочевыводящих путей» выставлялся только в тех случаях, когда комплексное нефро-урологическое обследование детей не позволяло установить уровень поражения мочевой системы. У новорожденных подобное деление не проводилось по причине невозможности, как технической, так и временной, провести полное обследование, включая инвазивные методы, без которого диагноз не может считаться окончательным.

Бактериологическое исследование мочи и идентификация выделенных микроорганизмов осуществлялась согласно приказу №535 МЗ СССР от 1985 года. Производился забор мочи для определения степени бактериурии методом секторных посевов на среду Эндо. После верификации возбудителя проводили биохимическую дифференциацию на многокомпонентной среде Клигlera, цитратной среде Симонса, кровяном агаре. Чувствительность к антибиотикам исследовали диско-диффузным способом [25, 26]. Идентификация стрептококков проводилась по культурально-биохимическим признакам: посев материала производился на среду, содержащую 5% дефибринизированной крови барана с азидом натрия в концентрации 1:10000. Спустя 48 часов учитывались культуральные и гемолитические свойства (α - и β -гемолиз). Групповая принадлежность выделенных культур стрептококков дифференцировалась по следующим признакам: резистентность к нагреванию посевов

при 60 °С, рост в 10% и 40% желчном бульоне, рост в солевом и щелочном бульоне при pH=9,6, при температуре +10 °С и +45 °С, а также редукции метиленовой синей в молоке. Видовая идентификация культур осуществлялась по способности ферментировать углеводы: сорбит, глицин, маннит, раффинозу, инулин, арабинозу, глицерин, сахарозу. У всех выделенных штаммов исследовалась способность к продукции фибринолизина как фактора патогенности. Применялся чашечный способ обнаружения фибринолизина.

Выделение стафилококков проводилось на желточно-солевом агаре. Чистые культуры идентифицировались по признакам плазмокоагуляции, ДНКазной активности, способности продуцировать α -гемолизин на средах с дефибрированной кровью кроликов, ферментации маннита в анаэробных условиях и лецитиназной активности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ госпитализированной заболеваемости детей в г. Омске за 12-летний период (1992–2003 гг.) свидетельствует о неуклонном увеличении относительного числа больных с инфекциями мочевой системы от общего количества пролеченных (рис. 1).

Сравнение уровня госпитализации на 1000 детского населения за 1992–2003 гг. также подтверждает тенденцию роста больных с инфекциями мочевой системы (рис. 2).

Установлено, что у мальчиков инфекции мочевой системы впервые диагностировались чаще всего на 1-м году жизни – 36,6%. На долю детей от 1 до 3 лет приходилось 14,6%, т.е. снижение в 2,5 раза, и 10,7% случаев на группу от 3 до 7 лет. В школьном возрасте частота ИМС практически не различалась у детей от 7 до 12 и от 12 до 15 лет (рис. 3).

У девочек мы видим иную закономерность: на первом году жизни – наименьшее количество больных (12,8%). С возрастом частота инфекций мочевой системы неуклонно возрастает, достигая максимума (34,1%) в группе от 7 до 12 лет (рис. 4).

Новорожденные дети были выделены в самостоятельную возрастную группу. Результаты оценки заболеваемости ИМС в этой возрастной группе представлены на рис. 5.

Расшифровка этиологии инфекций мочевой системы показала преобладание микроорганизмов семейства энтеробактерий (62,5%), на втором месте по частоте была стафилококковая (31,0%) и значительно реже стрептококковая (6,5%) инфекции. Установлен факт практически полного совпадения этиологической структуры инфекций мочевой системы у мальчиков и девочек (рис. 6).

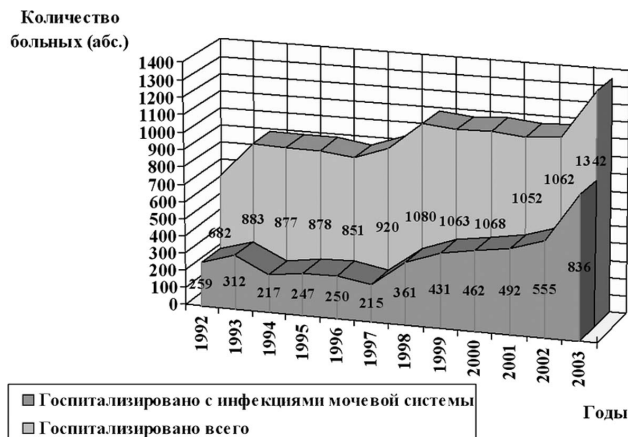


Рис. 1. Общее количество детей в г. Омске (абсолютные данные), госпитализированных в 1992–2003 гг., в том числе с инфекциями мочевой системы.

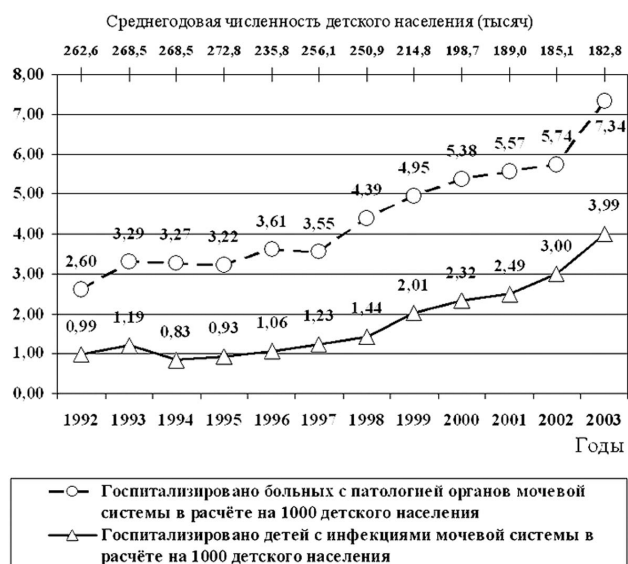


Рис. 2. Уровень госпитализации на 1000 детского населения с патологией органов мочевой системы, в том числе инфекциями мочевой системы.

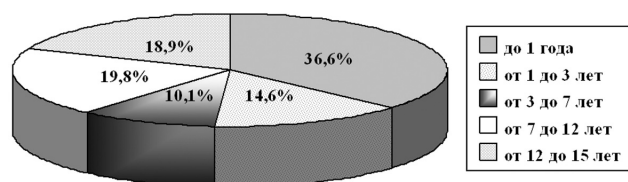


Рис. 3. Распределение госпитализированной заболеваемости инфекциями мочевой системы по возрастным группам у мальчиков (n = 466).

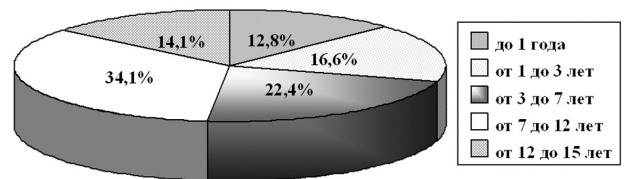


Рис. 4. Распределение госпитализированной заболеваемости инфекциями мочевой системы по возрастным группам у девочек (n = 2841).

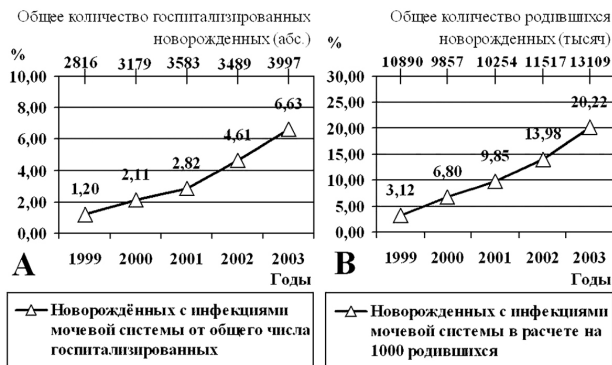


Рис. 5. Количество новорожденных детей с инфекциями мочевой системы в г. Омске в 1999–2003 гг.: А – в пересчете на общее число госпитализированных новорожденных; В – в пересчете на 1000 родившихся.

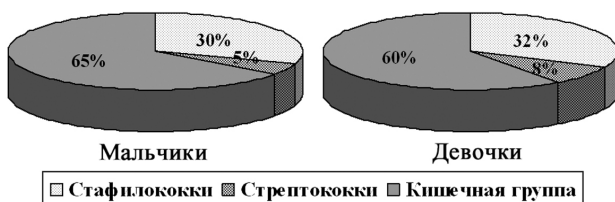


Рис. 6. Этиологическая структура бактериурии (%) у мальчиков и девочек с инфекциями мочевой системы.

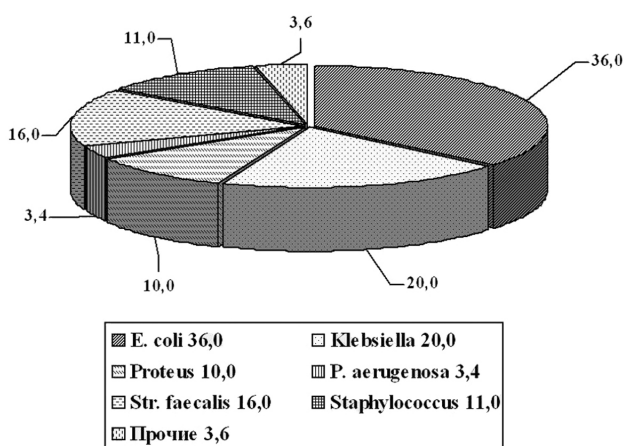


Рис. 7. Этиологическая структура инфекций мочевой системы у новорожденных детей г. Омска (%).

Семейство *Enterobacteriaceae* представлено родом *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*. В процентном отношении, безусловно, доминирует *E. coli*, на которую приходится 78,1% (48,8% от всех выделенных штаммов), далее следуют *K. pneumoniae* – 11,7%, *K. oxytoca* – 4,9%, *P. mirabilis* – 3,0%. На прочих представителей семейства *Enterobacteriaceae* приходится 2,3% уроштаммов: *E. clacae*, *E. aerogenes*, *E. faecalis*, *E. agglomeratis*.

Среди стафилококков достоверно чаще встречались *S. epidermidis* и *S. saprophyticus* в сравнении со *S. aureus*. В клинических группах стафилококковая этиология наиболее представлена у больных с хроническим пиелонефритом – 63

(37,7%). Второй по количеству детей была группа с острым пиелонефритом – 40 человек (24,0%). Число детей с инфекциями мочевыводящих путей и циститом было практически равным: 30 (18,0%) и 34 (20,4%) из 169 человек.

Представляет большой практический интерес видовой состав стрептококковой инфекции. При анализе 113 штаммов установлено, что *Str. durans* и *Str. faecalis* встречались достоверно чаще в сравнении со всеми другими видами. При исследовании этих штаммов на наличие фибринолизина (факторов патогенности) положительными оказались результаты у 31 (27,4%), в том числе из стрептококков группы А – 6 (19,4%), D – 25 (80,6%). Распределение стрептококковой инфекции у детей с различными клиническими формами инфекций мочевой системы было следующим – наиболее значимым установлено преобладание стрептококков группы D, в том числе у детей с инфекциями мочевыводящих путей 6,2%, острым пиелонефритом – 23,4%, хроническим пиелонефритом – 16,8, циститом – 13,3%.

Этиологическая структура ИМС у новорожденных представлена на рис. 7.

Степень бактериурии у больных с инфекциями мочевой системы нередко служит основным аргументом при назначении антибиотикотерапии. В наших исследованиях преобладали значения 10^3 – 10^4 КОЕ/мл. Исключение составила лишь *E. coli*, титры которой 10^5 – 10^6 КОЕ/мл встречались более чем в 25% от всех учтенных случаев. В то же время для представителей рода *Staphylococcus* было характерным содержание 10^3 КОЕ/мл (76,6%) и одинаково часто встречались титры 10^4 и 10^5 КОЕ/мл (14,2% и 14,6% соответственно).

Если обследование мочи на бактериурию имеет давность не менее 100 лет, то изучение роли микоплазменной инфекции в качестве этиологического фактора инфекций мочевой системы у детей получило свое развитие лишь в последние годы. Микоплазменная инфекция выявлена у 61,9% обследованных больных, у 9,7% детей имело место сочетание уреаплазменной инфекции с *M. hominis* и/или *M. genitalium*. Обращает внимание, что у всех детей первого года жизни результаты обследования были положительными: у 63,6% выделена *M. hominis* и у 36,4% – *U. urealyticum*. У детей от 1 до 3 лет соответственно 32,0% и 12,0% – всего 44,0% положительных результатов. В возрастных группах старше 3 лет частота выделения микоплазменной инфекции составила 50,0%. Следует обратить внимание, что *M. genitalium* не обнаружена у детей первых трех лет жизни, а у больных старше 3-х лет выявлена в 10,7% случа-

ев, что примерно в 2 раза меньше *M.hominis* и *U.urealyticum* (22,9%).

ОБСУЖДЕНИЕ

В демографических показателях г. Омска проявились две основные тенденции. Во-первых, постепенное, но существенное снижение среднегодовой численности детей в возрасте до 14 лет включительно. Во-вторых, значительный рост рождаемости в 2002–2003 гг. после длительного периода ее снижения и стабилизации на низком уровне. В то же время наблюдалось увеличение инфекционно-воспалительных поражений органов мочевой системы как в абсолютных значениях, так и интенсивных показателей. Объяснить этот факт улучшением диагностики мы не можем, т.к. диагностические критерии ИМС и диагностические возможности, включая уродинамические и эндоскопические исследования, не претерпели существенных изменений с 1990 г. Однако следует уточнить, что внедрение в клиническую практику Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) позволило шире использовать диагноз «инфекция мочевыводящих путей».

Тревожная ситуация сложилась в группе новорожденных детей. За последние пять лет количество госпитализированных с ИМС возросло в 5,5, а в пересчете на 1000 родившихся – в 6,5 раз.

Причем соотношение девочек и мальчиков составило 1:1,6 (36,5% и 63,5% соответственно). Объяснить этот факт, по нашему мнению, следует главным образом значительным ростом внутриутробных инфекций различной этиологии.

Сравнение частоты ИМС по полу в других возрастных группах показало, что общее соотношение девочек и мальчиков составляет 6:1, с инфекциями мочевыводящих путей соотношение равно 4:1; с циститом 9:1, острым пиелонефритом 4:1, хроническим пиелонефритом 15:1. Еще в начале XX века W. Birk называл соотношение заболеваемости девочек и мальчиков как 10:1 [27].

К сожалению, достоверного объяснения этого утверждения на сегодняшний день не существует. Наблюдаемый пик заболеваемости у девочек в группе 7–12 лет, на который приходится 34,0% всех случаев, т.е. препубертатный возраст, безусловно, требует специального изучения. В то же время абсолютное преобладание мальчиков в группе новорожденных и на первом году жизни может свидетельствовать о доминирующей роли органической обструкции мочевых путей и внутриутробном инфицировании. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс, которому отводится особая роль в развитии ИМС, диагно-

стировался на протяжении всего 12-летнего периода с удивительным постоянством – 12% от общего числа обследованных.

При проведении бактериологических исследований в одной и той же лаборатории, частота положительных результатов колебалась в широких пределах: 21,0% в 1997 г., 77,3% в 1999 г. и 47,4% в 2001 г. Это указывает на возможное влияние субъективных факторов на частоту бактериурии у детей. Видовая расшифровка уроштаммов подтверждает сохраняющееся преобладание микроорганизмов семейства энтеробактерий – 62,5%. В то же время наблюдается безусловное снижение этиологической значимости *E.coli*. Достаточно существенная доля приходится на представителей стафилококковой инфекции (31,0%). Наименьшее количество уроштаммов относится к стрептококковой инфекции (6,5%). Этиологическая структура ИМС у детей периода новорожденности не имеет принципиальных различий в сравнении с детьми старших возрастных групп. Это прежде всего относится к частоте грамотрицательной микрофлоры и роли *E.coli*. Практически полное видовое совпадение уроштаммов, выделенных у девочек и мальчиков, по нашему мнению, может иметь одно объяснение – идентичность биотопов микроорганизмов, из которых эндогенная микрофлора гематогенным путем инфицирует органы мочевой системы.

Бесспорно диагностический уровень бактериурии (10^6 м.т./мл) установлен для 10,9% уроштаммов *E.coli* и 1,8% – стрептококковой инфекции. Меньшие, но диагностически значимые уровни концентрации (10^5 м.т./мл) встречались практически у всех видов бактерий, но доминировали титры 10^3 – 10^4 м.т./мл.

Немалый практический и теоретический интерес представляют данные изучения антибиотикорезистентности выделенных штаммов. Широкое, часто бесконтрольное использование антибиотиков приводит к увеличению доли резистентных штаммов. Современные представления о механизмах формирования феномена антибиотикорезистентности как фактора патогенности базируются не только на представлениях наследования данного признака, но и доказаны генетические рекомбинации, роль которых наиболее существенна для изменения болезнетворности условно-патогенных энтеробактерий, ввиду «скачкообразного» характера и кардинальности происходящих превращений микроорганизма. В основе патогенности условно-патогенных представителей *Enterobacteriaceae* лежит структурная модификация бактериальной

ДНК, связанная с миграцией генетических детерминант «островов» патогенности между бактериями различных видов [28-31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема инфекций мочевой системы у детей перестала быть «женской» и в равной степени актуальна для лиц мужского пола. Несмотря на мощное развитие индустрии производства антибиотиков и их практически неограниченное использование при данной патологии, наблюдается дальнейший рост заболеваемости. В этиологической структуре ИМС проявился феномен вытеснения *E.coli* другими представителями семейства Enterobacteriaceae, а также грамположительной микрофлорой. Возрастает роль внутриутробного инфицирования детей как первопричины ИМС, в том числе и микоплазменной инфекцией.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Игнатова МС. Распространенность заболеваний органов мочевой системы у детей. *Рос Вестн Перинатал Педиатр* 2000; 45, (1): 24-29
- Вялкова АА, Архиреева ВА, Свистуненко ЛН и др. Опыт организации нефро-урологической помощи детям Оренбургской области. *Актуальные проблемы нефрологии: инфекции мочевой системы. Материалы Российской научно-практической конференции*, Оренбург, 16-18 окт. 2001 г. Оренбург; 2001: 223-233
- Коровина НА, Захарова ИН. Принципы антибактериальной терапии инфекций мочевой системы у детей. *Нефрология и диализ* 2001; 3, (2): 223-227
- Abbot GD. Neonatal bacteriuria: a prospective study in 1460 infants. *Br Med J* 1972; (1): 267-273
- Olling S, Hanson IA, Hohngren JU et al. The bactericidal effect of normal serum *E.coli* strains from normals and from patients with urinary tract infection. *Infection* 1973; (1): 24-32
- Lomberg H, Istrom M, Jodal U et al. Virulence associated traits *Escherichia coli* causing first and recurrent episodes of urinary tract infection in children with or without reflux. *J Infect Dis* 1984; 150 (7): 561-573
- Jodal U. Aspects of clinical traits of drug efficacy in children with uncomplicated. *Infection* 1994; 22 (3): 10-19
- Kunin CM. The natural history of recurrent bacteriuria in school girls. *N Engl J Med* 1970; 282 (9): 1443-1452
- Savage DCL, Wilson MI, McHardy M et al. Covert bacteriuria of childhood: a clinical and epidemiological study. *Arch Dis Child* 1973; (8): 48-56
- Saxena SR, Collins A, Laurence BM. Bacteriuria in preschool children. *Lancet* 1974; (2): 517-526
- Lindberg U, Claesson I, Hanson I et al. Asymptomatic bacteriuria in school girls. *Acta Paediatr Scand* 1975; (64): 425-433
- Hellstorm A, Hanson E, Hanson K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1991; (66): 232-234
- Winberg J, Bergstrom N, Jacobson B. Morbidity, age and sex, distribution, recurrences and renal scarring in symptomatic urinary tract infection in childhood. *Kidney Int* 1975; (8): 101-113
- Игнатова МС. Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний органов мочевой системы у детей. *Современные методы диагностики и лечения нефро-урологических заболеваний у детей: материалы I конгресса*, Москва, 5-7 окт. 2001 г. - М.; 2001: 9-14
- Зеленцова ВЛ. Эпидемиология заболеваний почек и мочевыделительной системы у детей г. Екатеринбурга и Свердловской области. *Актуальные проблемы нефрологии: инфекции мочевой системы. Материалы Российской научно-практической конференции*, Оренбург, 16-18 окт. 2001 г. - Оренбург 2001: 131-132
- Иванова ЕЕ, Петрушина АД, Мальченко ЛА, Рассолина ТА, Кораблева ЛБ. Особенности структуры микробно-воспалительной патологии мочевой системы у детей Тюмени. *Актуальные проблемы нефрологии: инфекции мочевой системы. Материалы Российской научно-практической конференции*, Оренбург, 16-18 окт. 2001 г. - Оренбург 2001: 136-137
- Вялкова АА, Архиреева ВА, Свистуненко ЛН и др. Опыт организации нефро-урологической помощи детям Оренбургской области. *Актуальные проблемы нефрологии: инфекции мочевой системы. Материалы Российской научно-практической конференции*, Оренбург, 16-18 окт. 2001 г. - Оренбург 2001: 223-233
- Альбекова РГ, Биктемирова РГ, Насыров ИР, Струкачева ТА. К вопросу о частоте аномалий почек в условиях техногенного загрязнения окружающей среды. *Нефрологический семинар 2002. Сборник трудов X ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара*. 17-21 июня 2001 г., Санкт-Петербург, Россия. - СПб: Фолиант 2002: 61
- Бегоидзе НШ, Темуриди ЕГ, Конаева ЛМ и др. Структура заболеваемости по данным нефрологического стационара ГДКБ г. Владикавказа за 1993-1997 гг. В: *Сб. материалов II съезда нефрологов России*, 18-22 окт. 1999 г. - М. 1999: 24
- Вялкова АА, Бухарин ОВ, Гриценко ВА и др. Современное представление об этиологии микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей. *Актуальные проблемы нефрологии: инфекции мочевой системы. Материалы Российской научно-практической конференции*, Оренбург, 16-18 окт. 2001 г. - Оренбург 2001: 32-47
- Игнатова МС. Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний органов мочевой системы у детей. В: *Современные методы диагностики и лечения нефро-урологических заболеваний у детей: материалы I конгресса*, Москва, 5-7 окт. 2001 г. - М. 2001: 9-14
- Ситникова ВП, Балалаева ИЮ, Швырев АП, Шали СВ. Рациональная антибактериальная терапия при пиелонефрите у детей. *Нефрология и диализ* 2001; 3, (2): 242-243
- Mobley HI, Island MD, Massad G. Virulence determinants of uropathogenic *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Kidney Int* 1994; 46 [suppl SI]: 29-136
- Johnson CE. New advances in childhood urinary infection. *Pediatrics in Review* 1999; (10): 10
- Меньшиков ВВ, Долекторская ЛН, Золотницкая РП и др. В: Меньшиков ВВ. *Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник*. Медицина, М.; 1987
- Карпищенко АИ (ред). *Методические лабораторные технологии: Справочник*. Интермедика; СПб, 1999
- Бирк В. *Детские болезни*. Гос. Изд-во; 1930
- Бондаренко ВМ. Общий анализ представлений о патогенных и условно-патогенных бактериях. *Журн микробиол* 1997; (4): 20-26
- Гриценко ВА, Дерябин ДГ, Брудастов ЮА, Бухарин ОВ. Механизмы уропатогенности бактерий. *Журн микробиол* 1998; (6): 93-98
- Harber MJ, Asscher AA. Virulence of urinary pathogens. *Kidney Int* 1985; 28 (7): 717-721
- Watanabe DSA, Michelin LA, Montelli AC. Urinary tract infections by *Escherichia coli* - correlation of virulence, serogroups and clinical characteristics. *Rev Bras Pathol Clin* 1991; 27 (4): 111-117

Поступила в редакцию 27.11.2004 г.

© Н.Н.Корякова, 2005
УДК 616.611-002-036.12:576.2

Н.Н. Корякова

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

N.N.Koryakova

PATHOGENETICAL FEATURES OF DIFFERENT CLINICO-MORPHOLOGICAL VARIANTS OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Выявление особенностей иммунопатогенеза различных клинико-морфологических вариантов хронического гломерулонефрита (ХГН) и оценка показателей цитокинов в сыворотке крови в зависимости от уровня протеинурии и концентрации креатинина крови. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 65 пациентов с различными клинико-морфологическими вариантами ХГН. Исследовали показатели цитокинового профиля, а также зависимость этих показателей от уровня протеинурии и креатинина крови. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Исследования выявили наличие цитокинового дисбаланса у больных ХГН. Наиболее значительный дисбаланс цитокинов выявлен у больных с мембранопролиферативным гломерулонефритом. Кроме этого у пациентов ХГН с креатининемией отмечен более высокий уровень в сыворотке крови фактора некроза опухоли. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные свидетельствуют о наличии особенностей иммунопатогенеза различных вариантов ХГН и дают основания для поиска новых путей лечения этого заболевания.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит (ХГН), патогенез, цитокины.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to reveal the features of immunopathogenesis of different clinico-morphological variants of chronic glomerulonephritis (CGN) and to assess the indices of cytokines in blood serum depending on the level of proteinuria and the concentration of blood creatinine. **PATIENTS AND METHODS.** The indices of the cytokine profile were investigated in 65 patients with different clinico-morphological variants of CGN and the dependence of these indices on the level of proteinuria and blood creatinine. **RESULTS.** The investigations have revealed a cytokine disbalance in CGN patients. The cytokine disbalance was most considerable in patients with membrane proliferative glomerulonephritis. In addition, the CGN patients with creatininemia had a higher level of the tumor necrosis factor in blood serum. **CONCLUSION.** The data obtained show that there are specific features of immunopathogenesis of different variants of CGN and make a basis for searching new ways for treatment of this disease.

Key words: chronic glomerulonephritis (CGN), pathogenesis, cytokines.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время хронический гломерулонефрит (ХГН) рассматривают как группу морфологически разнородных иммуновоспалительных заболеваний с преимущественным поражением клубочков, а также с вовлечением канальцев и межклубочковой ткани [1]. Каждый морфологический вариант имеет определенную клиническую картину, которая может быть представлена одним или сочетанием нескольких синдромов. В последние годы установлено, что разнообразие клинических и морфологических проявлений ХГН обусловлено особенностями иммунопатогенетических механизмов развития заболевания. Важнейшую роль в развитии гломерулярного повреждения играют цитокины.

Целью нашего исследования явилось выявление особенностей иммунопатогенеза различных

клинико-морфологических вариантов ХГН, а также оценка показателей цитокинов в сыворотке крови в зависимости от уровня протеинурии и концентрации креатинина крови.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 65 пациентов с различными клинико-морфологическими вариантами ХГН. Среди больных было 62,3% мужчин и 37,7% женщин в возрасте от 16 до 55 лет. Артериальная гипертензия наблюдалась у 64,6% больных. Продолжительность протеинурии (по срокам выявления изменений в общем анализе мочи) до включения в исследование составила от 6 до 32 месяцев.

При обследовании больных использовали морфологические и лабораторные методы исследования.

Для определения морфологических вариантов ХГН использовалась световая микроскопия. Гистологические срезы толщиной 3–4 мк окрашивали гематоксилином и эозином, конго красным, импрегнировали серебром по Джонсону, ставили Рас-реакцию. В группе мезангиопролиферативного гломерулонефрита уточнялся иммуноморфологический вариант с помощью дополнительного иммуногистохимического исследования на парафиновых срезах с использованием моноклональных антител IgA, IgM, IgG, комплемента C3, C1q (фирмы Dako Cytomation) и визуализационной системы для проведения пероксидазно-антипероксидазной (ПАП) методики.

Морфологические исследования выполнены в Центральной научно-исследовательской лаборатории Уральской государственной медицинской академии к.м.н. И.Е. Валаминой.

В результате морфологического исследования нефробиоптатов у 11 (16,9%) пациентов диагностирована мембранозная нефропатия (МН), у 19 (29,3%) – мембранопролиферативный (МБП) и у 35 (53,8%) – мезангиопролиферативный (МезП) варианты ХГН. В зависимости от морфологического варианта ХГН пациенты были разделены на 3 исследуемые группы. Первую группу составили больные с МезП-вариантом ХГН, вторую группу – пациенты с МН и третью группу – пациенты с МБП-вариантом ХГН. Более детально были обследованы пациенты с МезП-вариантом ХГН. В этой группе больных оценивали различия показателей цитокинового профиля в зависимости от уровня суточной протеинурии и концентрации креатинина крови. В рамках МезП-варианта ХГН с помощью иммуногистохимического исследования нефробиоптатов было выявлено 3 (8,5%) больных с IgA, 13 (37,1%) – с IgG и 19 (54,2%) – с IgM – нефропатиями. При данных иммуногистохимических вариантах мезангиопролиферативного гломерулонефрита была проведена оценка различий уровня цитокинов сыворотки крови.

Больным ХГН, а также 10 здоровым донорам (контрольная группа) устанавливали содержание следующих цитокинов в сыворотке крови: интерлейкина-1 бета (ИЛ-1 β), антагонистов рецепторов к ИЛ-1 β (ИЛ-1 β ра), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкина-8 (ИЛ-8). Для определения уровня цитокинов использовали иммуноферментные тест-системы ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Определение уровня цитокинов проводилось в иммунологическом отделе Центральной научно-исследовательской лаборатории Уральской государственной медицинской академии, заведующая отделом к.м.н. С.В. Казанцева.

Больным ХГН определяли суточную протеинурию и концентрацию креатинина в сыворотке крови, используя стандартные методики. Количество белка в моче измеряли по помутнению, образующемуся при добавлении сульфосалициловой кислоты. Результат реакции оценивали на фотоэлектродетекторе при длине волны 590–650 нм [2]. Креатинин определяли унифицированным методом по цветной реакции Яффе [3]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле Коккрофта и Галта [4].

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи компьютерной программы для статистического анализа «Statistica 6.0». Для оценки нормальности распределения количественных признаков применялась визуальная оценка частотного распределения с последующей оценкой нормальности с использованием критерия Шапиро–Уилка. Показатели, подчиняющиеся нормальному распределению, представляли в виде $\bar{X}$ (среднее значение) и стандартной ошибки среднего (m). Показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля).

Для сравнения нескольких независимых групп применялся однофакторный дисперсионный анализ. Достоверность различия между группами рассчитывалась по критерию множественных сравнений Тьюки–Крамера при нормальном распределении параметров. При ненормальном распределении использовался критерий множественных сравнений Краскела–Уолиса. При выявлении статистических различий между группами проводили парное сравнение групп с использованием критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони при нормальном распределении и критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони при ненормальном распределении признака в исследуемых группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей обследованных больных (табл. 1) не выявил статистически значимых различий в группах пациентов с МН, МезП и МБП вариантами ХГН по полу, возрасту, длительности протеинурии, уровню суточной протеинурии, креатинина сыворотки крови и СКФ.

Результаты исследования уровня цитокинов в крови больных с различными морфологическими вариантами ХГН представлены в табл. 2. Как видно из табл. 2, в группе больных с МН уровень ИЛ-1 β превышал значения данного показателя в группе здоровых доноров, однако различия статистичес-

Клинико-лабораторная характеристика больных с различными морфологическими вариантами ХГН ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	МЗП (n=35)	МН (n=11)	МП (n=39)
Мужчин (%)	68,57	57,14	57,89
Женщин (%)	31,43	42,86	42,11
Возраст (годы)	39,37±6,84	42,3±5,81	37,68±5,33
Продолжительность протеинурии (мес.)	18,5(6,3;25,6)	15,4(5,2;24,3)	14,3(6,4;18,2)
Уровень суточной протеинурии, г	2,2±0,61	2,8±0,95	2,6±0,85
Уровень креатинина крови, мм/л	0,09±0,03	0,10±0,02	0,11±0,04
СКФ, мл/мин	105,7±28,5	101,3±22,6	98,34±18,7

Примечание. Достоверных различий показателей в исследуемых группах больных не выявлено.

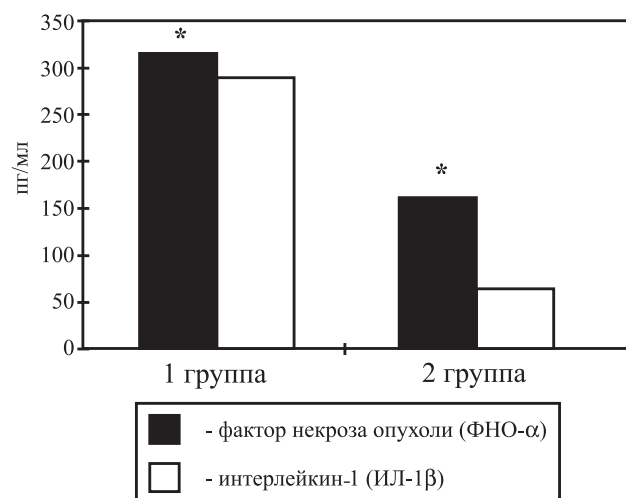
Уровень цитокинов в сыворотке крови у больных с различными морфологическими вариантами ХГН ($\bar{X} \pm m$)

Показатель пг/мл	Здоровые (n=10)	МН (n=11)	МезП (n=35)	МБП (n=19)
ИЛ-1β	34,4±11,9 ^{3,4}	46,97±19,43	319,79±81,9 ^{1,2}	146,3±43,46 ^{1,2}
Ил-1β ра	110,9±47,8 ^{2,3,4}	59,4±17,5 ^{1,3,4}	325,47±146,3 ^{2,4}	0,22±0,004 ^{1,2,3}
ФНО-α	20,0±7,34 ^{2,3,4}	303,4±68,9 ^{1,3}	135,6±43,95 ^{1,2,4}	869,5±110,3 ^{1,3}

¹ – различия достоверны по сравнению с группой контроля; ² – различия достоверны по сравнению с МН; ³ – различия достоверны по сравнению с группой МезП-варианта ХГН; ⁴ – различия достоверны по сравнению с группой МБП-варианта ХГН.

ки не значимы. В то же время, в группах больных с МезП- и МБП-вариантами ХГН уровень ИЛ-1β был достоверно выше, чем в группе здоровых доноров (соответственно, $p < 0,001$ и $p < 0,01$) и в группе больных с МН (соответственно, $p < 0,001$ и $p < 0,01$).

Анализ различий уровня ИЛ-1β ра в исследуемых группах показал, что у больных с МН и МБП-вариантами ХГН данный показатель был достоверно ниже контрольного уровня (соответственно, $p < 0,01$ и $p < 0,001$), при этом особенно низ-



Уровень цитокинов сыворотки крови у пациентов с мезангиопротрофическим вариантом ХГН с различной концентрацией креатинина крови. 1 – группа пациентов с уровнем креатинина крови $> 0,10$ мм/л (n=16); 2 – группа пациентов с уровнем креатинина крови $< 0,10$ мм/л (n=19); * – различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 1 кий уровень ИЛ-1β ра наблюдался у больных с МБП-вариантом ХГН. Так, уровень ИЛ-1β ра у больных МБП-вариантом ХГН был статистически значительно ниже, чем в группах больных с МН и МезП-вариантом ХГН (соответственно, $p < 0,01$ и $p < 0,001$). В то же время у пациентов с МезП уровень ИЛ-1β ра значительно превышал контрольные показатели, хотя различия статистически не значимы.

Уровень ФНО-α во всех исследуемых группах (МН, МезП и МБП) достоверно превышал соответствующие контрольные показатели (соответственно, $p < 0,01$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$). Наблюдались также существенные различия уровня данного цитокина в группах с различными вариантами ХГН. Так, у больных с МЗП-вариантом ХГН уровень ФНО-α был достоверно ниже, чем в группах пациентов с МН и МБП-вариантом ХГН ($p < 0,01$ и $p < 0,001$). Уровень ИЛ-8 в контрольной и в исследуемых группах больных не определялся.

При анализе показателей цитокинового профиля у больных с МезП-ХГН в зависимости от уровня протеинурии достоверных различий не выявлено.

Показатели цитокинового профиля у больных МезП-вариантом ХГН с различным уровнем протеинурии ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Уровень суточной протеинурии (г/с.)	
	менее 2 г/с. (n=13)	более 2 г/с. (n=22)
ИЛ-1	313,45 ± 96,4	346,15 ± 90,82
Ил-1β ра	308,24 (75,6; 420,8)	194,59 (98,8; 240,4)
ФНО	118,42 (70,8; 140,7)	194,51 ± 11,45

Примечание. Достоверных различий показателей в исследуемых группах больных не выявлено.

Уровень цитокинов в сыворотке крови у больных с различными иммуногистохимическими вариантами МезП-гломерулонефрита ($\bar{X} \pm m$)

Показатель пг/мл	IgA (n=5)	IgG (n=12)	IgM (n=18)
ИЛ-1β	386,33±78,2	269,28±93,2	304,36±82,6
Ил-1β ра	349,4±97,64	289,59±86,37	128,02±39,54
ФНО-α	83,04±38,91	115,61±46,37	164,17±57,39

Примечание. Достоверных различий показателей в исследуемых группах больных не выявлено.

(табл. 3). В то же время у больных МезП-вариантом ХГН с повышенным уровнем креатинина крови выявлено достоверное повышение ФНО- α , по сравнению с пациентами, имеющими нормальные значения данного показателя ($p < 0,001$). У больных МезП-вариантом ХГН с повышенным уровнем креатинина крови отмечено также повышение уровня ИЛ-1 β , хотя различия статистически не значимы (рисунок).

При оценке различий уровней цитокинов при IgA, Ig G и IgM иммуногистохимических вариантах МезП гломерулонефрита достоверных различий не выявлено (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы в литературе появилось довольно много сообщений, свидетельствующих о важной роли цитокинов в развитии гломерулярного воспаления. Так, участие цитокинов в развитии гломерулонефрита было доказано в экспериментальных моделях на животных [5]. Джаналиев Б.Р. и соавт. (2003) с помощью иммуногистохимических исследований определили экспрессию различных цитокинов в нефробиоптатах больных с ХГН [6]. Однако результаты клинических исследований, посвященных изучению участия цитокинов в развитии и прогрессировании ХГН, противоречивы. Так, ряд авторов сообщают о повышении уровня провоспалительных цитокинов, в то же время данные других исследований не подтверждают этот факт [7–9].

Результаты наших исследований свидетельствуют об участии цитокинов в развитии гломерулярного воспаления, при этом во всех группах исследуемых больных обнаружено повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α). Обращают на себя внимание выявленные нами различия цитокинового профиля у больных с пролиферативными вариантами ХГН в сравнении с МН. Так, при МезП- и МБП-вариантах ХГН было отмечено более высокое повышение ИЛ-1 β , чем при МН. Полученные результаты свидетельствуют о различиях патогенетических механизмов течения исследуемых вариантов ХГН и подтверждают мнение ряда авторов о том, что, возможно, такие варианты поражения почек, как МН, следует исключить из группы гломерулонефритов, в связи с отсутствием воспалительного процесса в гломерулах [10, 11]. Справедливость данного положения подтверждается также отсутствием статистически значимых различий уровня ИЛ-1 β в крови больных МН и здоровых доноров. Нами также отмечен более высокий уровень ФНО- α у пациентов с МН и МБП-вариантом ХГН, чем ве-

роятно обусловлено более тяжелое морфологическое повреждение гломерулярных структур.

В нашем исследовании был выявлен цитокиновый дисбаланс, наблюдающийся у больных всех исследуемых групп и проявляющийся снижением противовоспалительной цитокиновой активности плазмы при повышенном уровне провоспалительных цитокинов. При этом наиболее низкий уровень ИЛ β -1 ра наблюдался у больных с МБП-вариантом ХГН, что также может обуславливать более тяжелую морфологическую картину гломерулярного поражения при этом заболевании. Обращает на себя внимание отсутствие ИЛ-8, являющегося хемокином, привлекающим нейтрофилы в очаг воспаления, в сыворотке крови больных всех исследуемых групп. Данный факт, вероятно, можно объяснить тем, что в отделение нефрологии Свердловской областной клинической больницы, как правило, поступают пациенты из отдаленных районов, уже имеющие определенный стаж болезни. При исследовании нефробиоптатов этих пациентов, в гломерулярных воспалительных инфильтратах чаще всего отсутствовали нейтрофилы, наличие которых обычно характеризует высокую активность болезни, чаще в дебюте заболевания.

В нашем исследовании не было выявлено зависимости уровня цитокинов крови от показателей суточной протеинурии. Трактровка данных результатов затруднена в связи с тем, что при достаточно высокой протеинурии, свидетельствующей о повышенной проницаемости гломерулярного фильтра, возможна потеря цитокинов с мочой с соответствующим снижением их уровня в крови.

Анализ результатов определения уровня цитокинов у пациентов с различными показателями концентрации креатинина в крови выявил достоверно более высокий уровень ФНО- α у больных, имеющих повышенный уровень креатинина крови, что согласуется с данными исследований других авторов, свидетельствующих о повышении уровня провоспалительных цитокинов при развитии хронической почечной недостаточности [12]. Исследование уровней цитокинов у пациентов с IgA, IgM и IgG нефропатиями не выявило достоверных различий, однако возможно это обусловлено небольшим количеством обследованных больных с данными вариантами МезП гломерулонефрита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволили не только выявить важную роль цитокиновых взаимодействий в патогенезе ХГН, но и констатировать различия цитокинового профиля при разных клинико-морфологических вариантах ХГН. Даль-

нейшие исследования в этом направлении могут способствовать повышению эффективности лечения различных клинико-морфологических вариантов ХГН и предупреждению развития хронической почечной недостаточности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тареева ИЕ, Шилов ЕМ, Краснова ТН. *Лечение гломерулонефритов*. Novartis pharma services Inc, М, 2000; 5
2. Меньшиков ВВ. *Лабораторные методы исследования в клинике*. Медицина, М, 1987; 48-50
3. Меньшиков ВВ. *Лабораторные методы исследования в клинике*. Медицина, М, 1987; 219 – 221
4. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31
5. Богомазов СЮ, Гладских ОП, Иванов АА и др. Цитокины и внеклеточный матрикс при экспериментальных гломерулопатиях. *Арх Патол* 1997; 6: 45-50
6. Джаналиев БР, Пальцева ЕМ, Варшавский ВА и др.

Экспрессия некоторых цитокинов и факторов роста при гломерулопатиях. *Нефрология и диализ* 2003; 3: 211-215

7. Пальцев МА, Иванов АА. Возможные механизмы развития гломерулосклероза при нефропатиях различного генеза. *Арх Патол* 1994; 6: 13-16

8. Kacprzyk F, Cbizarowski W. Tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-6 (IL-6) in patients with glomerulonephritis. *Pol Arch Med Wewn* 1996; 96: 224-233

9. Obta K, Takano N, Seno A et al. Detection and clinical usefulness of urinary interleukin-6 in the diseases of the kidney and the urinary tract. *Clin Nephrol* 1992; 38: 185-189

10. Серов ВВ, Варшавский ВА. Что называть гломерулонефритом: спорные вопросы классификации. *Арх Патол* 1987; 1: 67-75

11. Couser WG. Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [suppl 1]: 10-15

12. Гейниц ОА, Калюжин ВВ, Пак ЮД и др. Цитокиновый статус у пациентов с хронической почечной недостаточностью. *Сборник трудов XII ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара*. Санкт-Петербург, 2004; 33

Поступила в редакцию 14.10.2004 г.

© Т.А.Барабанова, И.А.Михайлова, 2005
УДК 611.127:615.849.19.001.5

Т.А. Барабанова, И.А. Михайлова

ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ИЗЛУЧЕНИЯ He-Ne ЛАЗЕРА НА МЕХАНИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ И РИТМОИНОТРОПНЫЕ ОТНОШЕНИЯ В МИОКАРДЕ КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ ВОДУ С РАЗЛИЧНЫМ СОДЕРЖАНИЕМ МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

T.A.Brabanova, I.A.Mikhajlova

SPECIFIC EFFECTS OF HE-NE LASER IRRADIATION ON MECHANICAL ACTIVITY AND RHYTHMOINOTROPIC RELATIONS IN THE MYOCARDIUM OF RATS GIVEN WATER WITH DIFFERENT CONTENT OF MINERAL SUBSTANCES

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Сравнительное исследование действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) с длиной волны 632,8 нм на механическую активность кардиомиоцитов крыс, получавших дефинитивное питание. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В условиях изометрического и физиологического режимов механических нагрузок проведен анализ влияния НИЛИ на сократимость миокарда крыс, получавших воду с нормальным и низким содержанием кальция и магния. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При нормальном содержании кальция (125 мг/л) и магния (45 мг/л) в питьевой воде у крыс отмечалось увеличение сократимости миокарда, сопровождающееся замедлением релаксации при всех конечносистолических длинах по сравнению с параметрами, регистрируемыми у животных с низким содержанием кальция и магния (петербургская водопроводная вода). НИЛИ вызывало увеличение сократимости миокарда и рост скорости расслабления крыс с относительно низкой механической активностью (животные, получавшие петербургскую воду) и не влияло на сократимость миокарда крыс, характеризующихся относительно высокой исходной механической активностью (получавших воду с нормальным содержанием кальция и магния). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты исследования показали, что длительное потребление крысами воды с нормальным содержанием Ca и Mg в опытах *in vivo* и непосредственное облучение миокарда крыс, получавших воду с низким содержанием Ca и Mg, НИЛИ – опыты *in vitro*, дают один и тот же эффект. Механическая активность миокарда восстанавливается, обеспечивая классическую зависимость частота–сила. Кроме того, очевидно, что НИЛИ не изменяет оптимальные характеристики как механической активности миокарда, так и ритмоинотропные отношения у крыс, получавших воду с нормальным содержанием Ca и Mg. Очевидно, что миокард этих животных характеризуется активацией процессов транспорта Ca^{+2} , ответственных за эффект действия He-Ne лазера.

Ключевые слова: миокард, сократимость, релаксация, НИЛИ, дефицит кальция и магния, питьевая вода.

ABSTRACT

THE AIM of the study was to perform a comparative investigation of effects of the low power laser irradiation (LPLI) with the wave length 632,2 nm on mechanical activity of cardiomyocytes of rats given definitive feeding. **MATERIAL AND METHODS.** An analysis of effects of LPLI on contractility of the myocardium of rats given water with normal and low content of calcium and magnesium under conditions of isometric and physiological regimens of mechanical loads. **RESULTS.** The rats given water with the normal content of calcium (125 mg/l) and magnesium (45 mg/l) demonstrated increased contractility of the myocardium followed by a relaxation at all end-systolic lengths as compared with the parameters registered in the animals with the low content of calcium and magnesium (Petersburg urban water). LPLI caused an increased contractility of the myocardium and growth of the relaxation rate in the rats with a relatively low mechanical activity (animals given the Petersburg urban water) and did not influence the contractility of the myocardium of the rats characterized by a relatively high initial mechanical activity (given water with the normal content of calcium and magnesium). **CONCLUSION.** The results of the investigation have shown that the continuous consumption by rats of water with normal content of Ca and Mg, in *in vivo* experiments and a direct irradiation of the myocardium of rats given water with the normal content of Ca and Mg, LPLI - experiments *in vitro*, give the same effect. The myocardium mechanical activity is recovered providing the classical dependence frequency. In addition, LPLI does not appear to change the optimal characteristics of both the myocardium mechanical activity and the rhythm-inotropic relations in the rats given water with normal content of Ca and Mg. Evidently, the myocardium of these animals is characterized by activation of the processes of Ca^{+2} transport responsible for the effect of the action of He-Ne laser.

Key words: myocardium, contractility, relaxation, LPLI, deficit of Ca and Mg, drinking water.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы появились новые данные о механизмах действия низкоинтенсивного лазерно-

го излучения (НИЛИ) на клеточном и субклеточном уровнях, в частности, о его мембранотропном действии [1,2]. В ранее опубликованных работах

[3–5] обсуждались возможные механизмы действия НИЛИ на механическую активность миокарда в изометрическом режиме и физиологическом режиме механических нагрузок, позволяющем установить действие He-Ne лазера непосредственно на процессы расслабления. В условиях моделирования снижения синтеза NO в организме крыс было показано, что влияние НИЛИ в исследованной нами дозе (15 мВт/см²) на гладкомышечные клетки сосудов и миокард различны при действии на ткани, характеризующиеся различным исходным функциональным состоянием, обусловленным изменением клеточного метаболизма кальция [4,5].

Задачей настоящей работы был сравнительный анализ действия НИЛИ на механическую активность миокарда крыс, получавших воду с различным содержанием кальция и магния [6]. Интерес к этой проблеме обусловлен, во-первых, фактом влияния НИЛИ на проницаемость мембраны для Ca²⁺ и обмен кальция в кардиомиоцитах [1,2], и, во-вторых, фактом различного функционального состояния и реактивности миокарда крыс, получавших дефинитивное питание [6].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В опытах использовались крысы-самцы линии Вистар в возрасте 24–26 нед. С момента перехода к дефинитивному питанию животные содержались на стандартном пищевом рационе. Воду животные получали *ad libitum*: 1-я группа животных содержалась в течение двух месяцев на воде с низким содержанием Ca и Mg (8,0 и 3,0 мг/л соответственно) – петербургская водопроводная вода (n=10); 2-я группа получала воду с должной концентрацией в ней двухвалентных катионов Ca и Mg (120,0 и 45,0 мг/л соответственно) (n=10).

Механическую активность папиллярной мышцы исследовали в изометрическом и физиологическом режиме нагрузок, позволяющем одновременно регистрировать изменение длины и силы. Описание сервосистемы и деталей эксперимента дано ранее [7].

При регистрации сокращений в изометрическом режиме в качестве измеряемых параметров служили: максимум силы изометрических сокращений (P₀), характерное время расслабления t₃₀. Последний параметр отражает время расслабления изометрического сокращения до 30% от его максимальной амплитуды.

Для более полной оценки сократимости миокарда, а также его способности к расслаблению использовали физиологический режим. В последнем случае в качестве меры механической функции миокарда получали связь конечносистолическая длина (кс) – конечносистолическая сила (Ркс), а

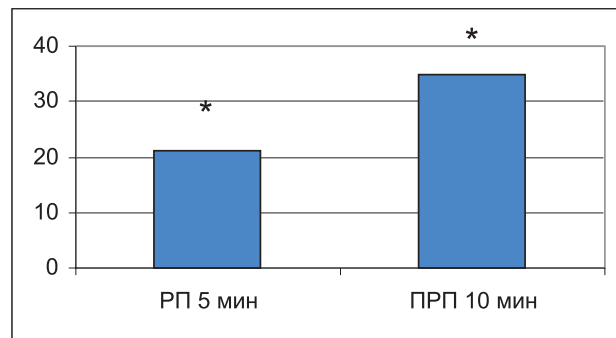


Рис.1. Влияние лазерного облучения на силу изометрических сокращений миокарда крыс, получавших воду с низким содержанием Ca и Mg, в % от исходного уровня. РП 5 мин – 5-минутное действие лазера. ПРП 10 мин – 10-минутный пострadiaционный период.

также Lkс- t₃₀ где t₃₀ – характерное время расслабления изолированного миокарда в фазу изометрического расслабления [8].

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Действие НИЛИ на механическую активность миокарда крыс с низким содержанием Ca и Mg в питьевой воде (петербургская водопроводная вода).

ИЗОМЕТРИЧЕСКИЙ РЕЖИМ. При действии на миокард НИЛИ в течение 5 мин наблюдалось увеличение максимальной силы сокращения (P₀) в среднем на 20–25% по сравнению с исходными значениями. Одновременно с ростом силы сокращения регистрировалось незначительное уменьшение характерного времени расслабления t₃₀, т.е. увеличение относительной скорости расслабления в среднем на 10–15%. При пятиминутном облучении миокарда регистрировался пострadiaционный эффект, который превышал выраженность непосредственного действия лазерного облучения (рис. 1). Пострadiaционный эффект – увеличение максимальной силы сокращений на 5-й минуте последствия – составлял в среднем 25–30%. Наибольший пострadiaционный эффект наблюдался на 10-й минуте после пятиминутного облучения. Увеличение максимальной силы сокращения (P₀) составило 30–35% по сравнению с исходным уровнем. При этом не наблюдалось достоверных изменений скорости изометрического расслабления.

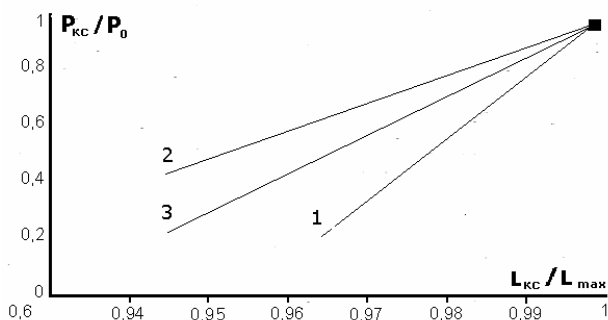


Рис. 2. Влияние лазерного облучения на связь длина-сила в миокарде. 1 - крысы, получавшие воду с низким содержанием Са и Mg. 2 - крысы, получавшие воду с нормальным содержанием Са и Mg. 3 - 5-минутное действие лазера на миокард крыс, получавших воду с низким содержанием Са и Mg.

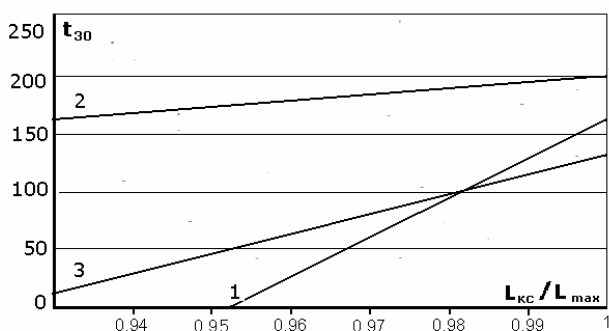


Рис. 3. Влияние лазерного облучения на характерное время расслабления миокарда крыс, получавших воду с низким содержанием Са и Mg. 1 - крысы, получавшие воду с низким содержанием Са и Mg. 2 - крысы, получавшие воду с нормальным содержанием Са и Mg. 3 - 5-минутное действие лазера на миокард крыс, получавших воду с низким содержанием Са и Mg.

Таким образом, лазерное облучение папиллярной мышцы животных, получавших воду с низким содержанием Са и Mg, сопровождалось ростом максимальной силы изометрического сокращения (P_0) и в период облучения, и в пострadiaционный период.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ РЕЖИМ. Исследование механической функции миокарда крыс при лазерном облучении в физиологическом режиме механических нагрузок предоставило дополнительные сведения. На рис. 2 приведены нормированные связи конечносистолическая длина – конечносистолическая сила ($L_{KC}-P_{KC}$) для препаратов миокарда крысы до лазерного облучения, 5 мин облучения и 10 мин последствия облучения.

Поскольку тангенс угла наклона нормированной связи $L_{KC}-P_{KC}$ отражает сократимость миокарда [8], по изменению этого параметра можно оценить влияние лазерного облучения на сократимость миокарда. Так, из рис.2 видно, что на 5-й мин облучения тангенс угла наклона связи $L_{KC}-P_{KC}$ увеличивается на 20% по сравнению с контролем, что свидетельствует об увеличении сократимости. При изучении связи конечносистолическая длина – характерное время расслабле-

ния $t_{30} (L_{KC} - t_{30})$ было показано, что увеличению сократимости миокарда при облучении при всех конечносистолических длинах (L_{KC}) сопутствует уменьшение параметра t_{30} , т.е. увеличение относительной скорости изометрического расслабления при больших конечносистолических длинах и увеличение параметра t_{30} , т.е. замедление релаксации при меньших L_{KC} (рис. 3).

Пострадиационный эффект пятиминутного облучения выражался в увеличении сократимости миокарда при лазерном облучении (632,8 нм) при всех фиксированных длинах. Однако выраженность эффекта в период последствия несколько ниже эффекта облучения. При изучении связи конечносистолическая длина – характерное время расслабления $t_{30} (L_{KC} - t_{30})$ не наблюдалось достоверных изменений параметра t_{30} по сравнению с пятиминутным действием красного лазера. Пострадиационный эффект действия лазерного облучения на 5-й и 10-й минутах облучения был одинаковым.

Таким образом, при исследовании действия He-Ne лазера на механическую активность миокарда в физиологическом режиме нагружения получены дополнительные сведения: увеличение сократимости миокарда под действием облучения сопровождается увеличением относительной скорости изометрического расслабления при больших конечносистолических длинах и замедлением релаксации при меньших L_{KC} .

Действие НИЛИ на механическую активность миокарда крыс, получавших воду с нормальным содержанием Са и Mg в питьевой воде.

ИЗОМЕТРИЧЕСКИЙ РЕЖИМ. При исследовании механической функции миокарда крыс, получавших воду с нормальным содержанием Са и Mg, при постоянной частоте стимуляции наблюдалось увеличение максимальной силы сокращения (P_0), регистрируемой в изометрическом режиме в среднем на 45,0% от уровня, регистрируемого у крыс, получавших воду с низким содержанием Са и Mg (петербургская водопроводная вода). Рост силы изометрического сокращения у крыс этой группы сопровождался увеличением характерного времени расслабления t_{30} , т.е. уменьшением относительной скорости изометрического расслабления на $55,0 \pm 6,5\%$ по сравнению с результатами, регистрируемыми у крыс 1-й группы.

При 5-минутном облучении миокарда крыс этой группы НИЛИ не наблюдалось достоверных изменений силы сокращений и относительной скорости изометрического расслабления.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ РЕЖИМ. При исследовании механической функции миокарда крыс,

получавших воду с нормальным содержанием Са и Mg в физиологическом режиме механических нагрузок, наблюдалось увеличение тангенса угла наклона связи Лкс–Ркс на 30% по сравнению с результатами, регистрируемыми у крыс 1-й группы (см. рис. 3). Поскольку тангенс угла наклона нормированной связи Лкс–Ркс отражает сократимость миокарда [8], можно говорить о значительном увеличении сократимости миокарда крыс, получавших воду с нормальным содержанием кальция и магния.

При изучении связи конечносистолическая длина – характерное время расслабления t_{30} (Лкс- t_{30}) было показано, что увеличению сократимости миокарда у крыс 1-й группы при всех конечносистолических длинах (Лкс) сопутствует увеличение параметра t_{30} , т.е. уменьшение относительной скорости изометрического расслабления при всех фиксированных длинах (Лкс) (см. рис. 3).

При облучении НИЛИ миокарда крыс этой группы в течение 5 минут не наблюдалось достоверных изменений силы сокращений и скорости расслабления как в период облучения, так и в пострадиационный период.

Таким образом, облучение НИЛИ миокарда крыс с относительно высокой сократимостью кардиомиоцитов (крысы, получавшие воду с нормальным содержанием Са и Mg) не оказывает влияния на механическую активность миокарда, в то время, как при относительно низкой исходной сократимости миокарда (животные, получавшие петербургскую водопроводную воду), НИЛИ вызывает увеличение силы сокращений и скорости расслабления миокарда.

Сравнительное исследование влияния НИЛИ на ритмоинотропные отношения в миокарде крыс, получавших воду с нормальным и с низким содержанием Са и Mg.

При исследовании **связи частота–сила** поступали следующим образом. Препарат «вработывался» при базовом интервале между стимулами 3 с – 30 мин. После достижения стационарной амплитуды сокращений с базового периода стимуляции переключали стимулятор на новый период стимуляции (1 с) и записывали переходный процесс сокращений, т.е. динамику величин сокращений до достижения нового стационарного уровня. После установления стационарного уровня сокращений при новом периоде сокращений ступенчато переключали стимулятор на базовый ритм и вновь записывали переходный период. Таким образом, осуществляли следующую программу изменения межимпульсного интервала: 3 с, 1 с, 3 с.

Рис. 4 иллюстрирует изменение силы сокращений препаратов миокарда крыс, получавших петер-

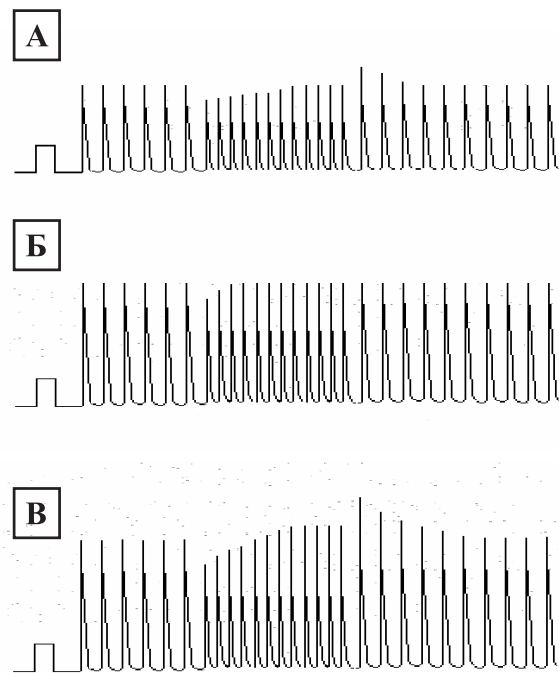


Рис. 4. Переходные процессы при изменении частоты стимуляции. Калибровка-100 мг. А - крысы, получавшие воду с низким содержанием Са и Mg. Б - 5-минутное действие лазера на миокард крыс, получавших воду с низким содержанием Са и Mg. В - крысы, получавшие воду с нормальным содержанием Са и Mg.

бургскую водопроводную воду и воду с нормальным содержанием Са и Mg, при переходе от стимуляции с межимпульсным интервалом 3,0 с к стимуляции с межимпульсным интервалом 1,0 с. На рис. 4А показан переходный процесс до облучения лазерным светом. При переходе с базового периода стимуляции на период стимуляции с интервалом 1,0 с выраженность лестницы Боудича незначительна: величина стационарной амплитуды сокращений при высокой частоте стимуляции практически равна ее величине на базовой частоте. Рост диастолического тонуса отсутствует.

При переходе с высокой частоты стимуляции при межимпульсном интервале 1,0 с на базовую частоту, когда интервал равен 3,0 с, первое сокращение на базовой частоте незначительно изменялось по сравнению с величиной первого сокращения на базовой частоте до изменения периода стимуляции. Разность между величиной первого сокращения после перехода с высокой частоты на базовую и стационарной величиной сокращения на базовой частоте составляет 5–7%.

На рис. 4Б представлен переходный процесс, наблюдающийся на 5-й минуте облучения препарата миокарда крыс, получавших воду с низким содержанием кальция и магния, He-Ne лазером. При увеличении частоты стимуляции сила сокращения вначале падает, а затем растет, однако ста-

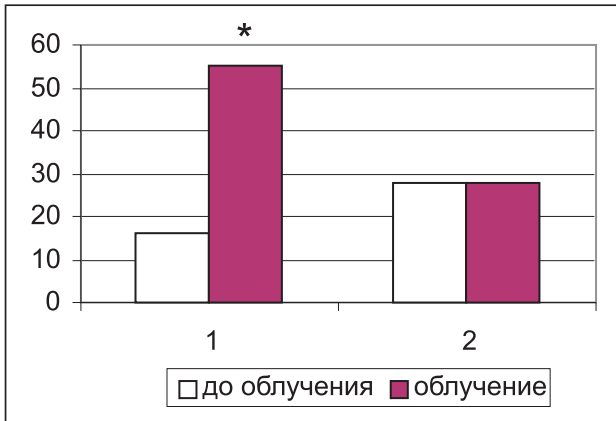


Рис. 5. Влияние 5-минутного лазерного облучения на потенциацию покоем в % от исходного уровня. 1 - крысы, получавшие воду с низким содержанием Са и Mg. 2 - крысы, получавшие воду с нормальным содержанием Са и Mg.

ционные сокращения при высокой частоте стимуляции не превосходят величину сокращений при базовой частоте. Переходный процесс с хорошо выраженной лестницей Боудича быстрый, его крутизна достаточно большая, требуется всего 8-10 сокращений, чтобы достичь стационарного уровня, не наблюдается рост диастолического напряжения. При переходе с высокой частоты стимуляции при межимпульсном интервале 1,0 с на базовую частоту, когда интервал равен 3,0 с, наблюдалась хорошо выраженная постстимуляционная потенциация (ПСП). Разность между величиной первого сокращения после перехода с высокой частоты на базовую и стационарной величиной сокращения на базовой частоте составляет 28%.

На рис. 4В представлен переходный процесс, наблюдающийся в миокарде крыс, получавших воду с нормальным содержанием кальция и магния. При 5-минутном облучении препарата He-Ne лазером переходные процессы не изменялись.

Таким образом, полученные результаты показывают, что облучение He-Ne лазером миокарда крыс, получавших воду с низким содержанием Са и Mg, в течение 5 минут приводит к нормализации связи частота–сила, восстановлению сглаженной частотной зависимости силы сокращений, регистрируемой до действия облучения и не влияет на связь частота–сила в миокарде крыс, получавших воду с нормальным содержанием Са и Mg.

Действие облучения He-Ne лазером на потенциацию покоем.

В ряде случаев переходные процессы в миокарде изучаются после предварительной паузы. При этом первое после паузы сокращение в сердцах некоторых животных, в частности крыс, оказывается высокоамплитудным, что носит название потенциации покоем.

По методике, описанной выше, оценивали изменения прироста амплитуды сокращений миокарда после 3-минутного периода покоя. До облучения препарата лазером, после трехминутного периода покоя амплитуда первого сокращения миокарда крыс 1-й группы составила 116% (рис. 5). При действии лазера в течение 5 мин, после трехминутного прекращения стимуляции амплитуда первого сокращения составила 155 %. Потенциация покоем, наблюдаемая при 10-минутного последствии пятиминутного облучения, практически не изменялась по сравнению с приростом амплитуды сокращения после периода покоя при пятиминутном облучении.

Таким образом, облучение He-Ne лазерным светом в течение 5 мин миокарда крыс, получавших петербургскую водопроводную воду, и его 10-минутное последствие вызывало ярко выраженную потенциацию покоем.

Полученные результаты показывают, что сглаженные ритмоинотропные явления (связь частота–сила, ПСП, потенциация покоем) в миокарде крыс этой группы до облучения красным лазером становятся значительно более выраженными при действии лазера.

У крыс, получавших воду с нормальным содержанием Са и Mg после трехминутного периода покоя, амплитуда первого сокращения составила $128,0 \pm 7,0\%$. НИЛИ не оказывало влияния на потенциацию покоем у животных данной группы.

При сравнении ритмоинотропных отношений крыс 1-й группы после 5-минутного действия НИЛИ (см. рис. 4) с таковыми у животных 2-й группы, получавших воду с нормальным содержанием кальция и магния, отличий не наблюдалось. Следовательно, можно говорить, что действие НИЛИ в исследуемой дозе на миокард крыс, получавших воду с нормальным содержанием кальция и магния, не приводило к изменению хорошо выраженных ритмоинотропных отношений. В случае незначительной выраженности лестницы Боудича, отсутствия постстимуляционной стимуляции у крыс, получавших петербургскую воду с низким содержанием кальция и магния, НИЛИ в исследуемой дозе восстанавливало ритмоинотропные отношения до нормальной связи частота–сила.

ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние исследуемой дозы облучения He-Ne лазером на механическую функцию миокарда животных, получавших дефинитивное питание, было различным. Очевидно, что НИЛИ оказывает действие на уровень и кинетику внутриклеточного кальция в миокарде, который характеризуется относительно низкой сократимостью и недостаточ-

но выраженной связью частота–сила (животные, получавшие воду с низким содержанием кальция и магния).

Результаты исследований, приведенные на рис. 1 и 2, указывают на влияние Са-Mg диеты и НИЛИ на уровень и кинетику внутриклеточного кальция в кардиомиоцитах крыс питомника Колтуши (Санкт-Петербург), которые находятся в условиях низкой минерализации воды [6]. Об этом косвенно свидетельствуют характерные изменения тангенса угла наклона нормированной связи Лкс–Ркс и выраженный положительный инотропный эффект у крыс, получавших воду с нормальным содержанием Са и Mg.

Было показано также, что увеличению сократимости миокарда у крыс 2-й группы при всех конечносистолических длинах (Лкс) сопутствует увеличение параметра t_{30} , т.е. замедление релаксации при всех Лкс (см. рис. 2) по сравнению с результатами, регистрируемыми у крыс 1-й группы, получавших воду с низким содержанием Са и Mg.

Можно полагать, что содержание животных на питьевой воде с должной концентрацией в ней двухвалентных катионов Ca^{2+} и Mg^{2+} приводит к росту силы сокращения и замедлению релаксации при всех конечносистолических длинах путем фосфорилирования тропонина, увеличения сродства тропонина к кальцию и замедления распада кальций-тропонинных комплексов.

При анализе действия НИЛИ на механическую активность миокарда крыс, содержащихся на петербургской воде с низким содержанием кальция и магния, обращает на себя внимание практически полное повторения эффекта действия 2-х месячного содержания животных на воде с нормальным содержанием Са и Mg. Видимо, и в том и в другом случае: при действии НИЛИ на миокард крыс первой группы или при получении животными, выросшими на петербургской воде, воды с нормальным содержанием Са и Mg (2-я группа) происходит мобилизация дополнительного ионизированного кальция из комплекса кальсеквестрин-кальций, находящегося в терминальных цистернах саркоплазматического ретикула. Об этом свидетельствуют и изменения ритмоинотропных отношений у крыс 2-й группы: ритмоинотропные явления (связь частота–сила, ПСП, потенциация покоем) более выражены у животных, получавших воду с нормальным содержанием Са и Mg.

Учитывая, что ключевую роль в ритмоинотропии миокарда выполняет саркоплазматический

ретикулум (СР), можно дать интерпретацию полученных нами данных. Появление «положительной лестницы» у крыс, получавших воду с нормальным содержанием Са и Mg, или при действии НИЛИ на миокард 1-й группы, обусловлено увеличением входа Ca^{+2} по кальциевым каналам и нагружением СР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что длительное потребление крысами воды с нормальным содержанием Са и Mg в опытах *in vivo* и непосредственное облучение миокарда крыс, получавших воду с низким содержанием Са и Mg, НИЛИ – опыты *in vitro*, дают один и тот же эффект. Механическая активность миокарда восстанавливается, обеспечивая классическую зависимость частота–сила. Кроме того, очевидно, что НИЛИ не изменяет оптимальные характеристики как механической активности миокарда, так и ритмоинотропные отношения у крыс, получавших воду с нормальным содержанием Са и Mg. Очевидно, что миокард этих животных характеризуется активацией процессов транспорта Ca^{+2} , ответственных за эффект действия He-Ne лазера.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Спасов АА, Недогода ВВ, Островский ОВ, Куаме Конан. Мембранотропное действие низкоэнергетического лазерного облучения крови. *Бюлл Эксп Биол Мед* 1998; 126 (10): 412-415
2. Brill AG, Brill GE, Shenkman B et al. Low power laser irradiation of blood inhibits platelet function: role of cyclic GMP. *SPIE* 1998; 3569: 4-9
3. Барабанова ТА, Михайлова ИА, Петрищев НН. Влияние излучения He-Ne лазера на механическую активность миокарда крыс с хронической почечной недостаточностью. *Российский Физиол журн им. И.М.Сеченова* 2001; 87 (5): 659-664
4. Барабанова ТА, Петрищев НН, Смирнов АВ. Влияние излучения He-Ne лазера на механическую активность миокарда крыс. *Нефрология* 2003; 7 (1): 91-97
5. Барабанова ВВ, Михайлова ИА, Чефу СГ, Петрищев НН. Влияние излучения He-Ne лазера на функциональную активность сосудистых гладкомышечных клеток воротной вены крыс. *Российский Физиол журн им. И.М.Сеченова*. 2002; 88 (7): 865-872
6. Барабанова ТА, Чурина СК. Механическая активность, ритмоинотропные отношения в миокарде крыс и дефицит минеральных веществ в питьевой воде. *Нефрология* 2003; 7 (4): 71-75
7. Барабанова ТА, Мархасин ВС, Никитина ЛВ, Чурина СК. Особенности влияния паратиреоидного гормона на механическую активность миокарда крыс при дефиците кальция и магния в питьевой воде. *Физиол Журн СССР им. И.М.Сеченова* 1992; 78(7):71-77.
8. Бляхман ФА, Изаков ВЯ, Мих АД. Метод задания физиологического режима в изолированных полосках миокарда (имитация сердечного цикла). *Физиол Журн СССР им. И.М.Сеченова* 1984; 70(11):1581-1583

Поступила в редакцию 07.09.2004 г.

© Ю.В.Саенко, С.М.Напалкова, А.М.Шутов, Г.Т.Брынских, 2005
УДК [616-092.19-02:615.5-08].001.5

Ю.В. Саенко, С.М. Напалкова, А.М. Шутов, Г.Т. Брынских

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА, ИНДУЦИРОВАННОГО ДОКСОРУБИЦИНОМ, В ПОЧКАХ КРЫС

Yu.V.Saenko, S.M.Napalkova, A.M.Shutov, G.T.Brynskikh

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF DOXORUBICIN-INDUCED OXIDATIVE STRESS IN KIDNEYS OF RATS

Кафедра фармакологии и кафедра терапии и профессиональных болезней медицинского факультета Ульяновского государственного университета, г. Ульяновск

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Доксорубин (ДОК) – антрациклиновый антибиотик с широким спектром противоопухолевой активности. Использование ДОК сдерживается кардио- и нефротоксичностью препарата, которая реализуется, в том числе, через индукцию оксидативного стресса. Целью исследования явилось определение возможности фармакологической коррекции оксидативного стресса, вызванного доксорубицином, в почках крыс. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследование выполнено на 35 самцах беспородных белых крыс. Животные были разделены на 5 групп: контрольная группа (контроль, n=7), группа, в которой животным внутрибрюшинно вводился доксорубин из расчета 7,5 мг/кг массы (ДОК, n=7); группа, в которой животным перед инъекцией ДОК внутривенно вводили гормон эпифиза мелатонин в дозе 1 мг/кг (МЕЛ, n = 7), группа, в которой животным перед инъекцией ДОК внутривенно вводили аминокислоту глицин в дозе 50 мг/кг (глицин, n = 7), группа, в которой животным перед инъекцией ДОК внутривенно вводили унитиол в дозе 5 мг/кг (унитиол, n = 7). Забой животных проводили через 24 часа путем декапитации. В гомогенате ткани почки исследовали содержание восстановленного глутатиона (GSH), активность глутатион-S-трансферазы (Г-S-T), активность цитоплазматической НАД(Ф)Н: хинон оксидоредуктазы 1 (НХО1), активность глутатион редуктазы (ГР), содержание белковых карбонильных групп. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Введение доксорубина приводило к снижению уровня GSH и активности ГР. Разницы в содержании белковых карбонильных групп не отмечено. Предварительное введение мелатонина и глицина приводило к нормализации GSH, активности ГР и увеличению активности НХО 1 в ткани почек. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Гормон эпифиза мелатонин и аминокислота глицин ослабляют проявления оксидативного стресса, индуцированного доксорубицином, в почках крыс.

Ключевые слова: глицин, глутатион, доксорубин, оксидативный стресс, мелатонин, унитиол.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was Doxorubicin (DOX) as a widely used anthracycline antibiotic. Administration of DOX is limited due to cardio- and renal toxicity because of oxidative stress. Our aim was to investigate early nephrotoxic effects of a single dose of DOX and impact of pretreatment with melatonin, glycine and unithiol. **MATERIAL AND METHODS.** The animals (35 rats) were divided into 5 groups. One group (C-group, n=7) was a control, one group (DOX-group, n=7) received DOX (7.5 mg/kg, i.p.), one group (M-group, n=7) was pretreated with melatonin (1 mg/kg, i.v.), one group (G-group, n=7) was pretreated with glycine (50 mg/kg, i.v.), one group (U-group, n=7) was pretreated with unithiol (5 mg/kg, i.v.). The rats were decapitated within 24 hours. The content of glutathione (GSH), glutathione reductase, NAD(P)H:quinone oxidoreductase, glutathione-S-transferase and protein carbonyl group in the homogenate of renal mass were detected. **RESULTS.** Less concentration of GSH was detected in the renal tissue in the DOX-group as compared with the C-group of rats. There were lower levels of GSH in DOX-group as compared with M-group. Activity of glutathione reductase was lower in the DOX-group than in the C-group. There was no difference in the content of protein carbonyl groups. Pretreatment with melatonin and glycine resulted in normalization of GSH levels. **CONCLUSION.** It was shown that pretreatment with melatonin and glycine reduced the DOX induced renal damage in rats by means of restoration of GSH in the renal tissue.

Key words: glycine, glutathione, doxorubicin, oxidative stress, melatonin, unithiol.

ВВЕДЕНИЕ

Доксорубин (ДОК) – антрациклиновый антибиотик с широким спектром противоопухолевой активности [1]. В клетках опухоли цитотоксичность доксорубина реализуется преимущественно через ингибирование ферментов репликации ДНК. В результате интеркаляции доксорубина в спираль ДНК блокируется активность ДНК-топоизомеразы и, как следствие, нарушается клеточный цикл и запускается механизм программируемой клеточной смерти [2].

Применение доксорубина ограничивается высокой кардио- [3] и, в меньшей степени, нефротоксичностью препарата [4, 9]. В нормальных тканях доксорубин-индуцированная цитотоксичность связана с активными формами кислорода, образующимися в результате редокс-циклических реакций [5], а также с влиянием доксорубина на обмен железа [6]. Вызванное доксорубином увеличение продукции активных форм кислорода приводит к снижению внутриклеточного содержания восста-

новленного глутатиона (GSH) и, как следствие, к уменьшению внутриклеточного окислительно-восстановительного потенциала, что в итоге через ряд внутриклеточных сигнальных механизмов приводит к запуску программы апоптоза [7].

В этой связи можно предположить, что снизить токсичность ДОК можно путем введения веществ, способных поддерживать внутриклеточный окислительно-восстановительный потенциал или активировать ферменты, участвующие в детоксикации препарата. В последние годы в литературе обсуждается антиоксидантная активность мелатонина и его способность снижать проявления доксирубин-индуцированной кардио- и нефротоксичности [8, 9]. Кроме того, представляет интерес исследование антиоксидантных свойств аминокислоты глицин, а также унитиола, который является донором SH-групп. Глицин оказывает защитный эффект при оксидативном стрессе, вызванном интоксикацией этанолом [10] и хлоридом кадмия [11], а унитиол обладает способностью увеличивать активность ряда ферментов антиоксидантной защиты [12].

Целью настоящей работы явилось исследование влияния веществ, обладающих способностью активировать внутриклеточную антиоксидантную защиту: мелатонина, глицина и унитиола на доксорубин-индуцированный оксидативный стресс в почках крыс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 35 самцах беспородных белых крыс весом 300 – 340 г, возраста 21–23 недели. Животные были разделены на 5 групп: контрольная группа (контроль, $n=7$); группа, в которой животным внутрибрюшинно вводился доксорубин («Фармсинтез», Москва) из расчета 7,5 мг/кг массы животного (ДОК, $n=7$); группа, в которой животным перед инъекцией ДОК внутривенно вводили гормон эпифиза – мелатонин (ICN, США) в дозе 1 мг/кг (МЕЛ, $n=7$); группа, в которой животным перед инъекцией ДОК внутривенно вводили аминокислоту глицин (ICN, США) в дозе 50 мг/кг (глицин, $n=7$); группа, в которой животным перед инъекцией ДОК внутривенно вводили унитиол (ICN Октябрь г. Санкт-Петербург) в дозе 5 мг/кг (унитиол, $n=7$).

Забой животных проводили через 24 часа путем декапитации. Для приготовления общей цитоплазматической фракции, левую почку растирали при 4° С в гомогенизаторе Поттера с буфером, содержащим 0,1 KCl, 1 ммоль ЭДТА, 20 ммоль Трис-HCl ($pH=7,0$), 1 ммоль фенилметилсульфонил фторида, далее экстракт центрифугировали при 10000 g, супернатант отбирали и хранили до использования при -20° С.

Активность глутатион-S-трансферазы (Г-S-T) определяли спектрофотометрически при 25° С, с 1-хлоро-2,4-динитробензолом в качестве субстрата [13]. Реакционная смесь содержала в конечном объеме 3,0 мл – 0,1 М фосфатного буфера ($pH=6,5$), 1 ммоль глутатиона восстановленного, 1 ммоль субстрата. Определялось возрастание оптической плотности при 340 нм в течение 3 минут. Определялась скорость неферментативной реакции и вычиталась из полученного результата для каждого определения. Активность фермента выражалась в мкмоль субстрата/минута/мг белка, для пересчета был использован коэффициент экстинкции 9,6 ммоль⁻¹см⁻¹.

Активность цитоплазматической НАД(Ф)Н:хинон оксидоредуктазы 1 (НХО 1) определялась методом Фишера [14], с 2,6-дихлорофенолиндофенолом в качестве субстрата. Реакционная смесь содержала в конечном объеме 1,0 мл – 50 ммоль Трис буфера $pH=7,5$; 0,23 мг/мл бычьего сывороточного альбумина; 0,08% Тритон X-100, 100 мкмоль субстрата, 300 мкмоль НАДН. Определялось уменьшение оптической плотности при 600 нм. Определялась скорость неферментативной реакции и вычиталась из полученного результата для каждого определения. Активность НХО1 выражали в нмоль/мин на мг белка, для пересчета был использован коэффициент экстинкции 21 ммоль⁻¹см⁻¹.

Активность глутатион редуктазы (ГР) определяли спектрофотометрически при длине волны 340 нм и выражали через количество окисленного НАДФН в мкмоль/мин на 1 мг белка [15]. Реакционная смесь содержала: 1,0 ммоль глутатиона окисленного, 0,1 ммоль НАДФН, 0,5 ммоль ЭДТА, 0,1 М фосфатного буфера ($pH=7,6$). Для пересчета был использован коэффициент экстинкции 6,22 ммоль⁻¹см⁻¹.

Содержание белковых карбонильных групп определяли 2,4-динитрофенилгидразиновым методом по методике Левина с соавт. [16]. Предварительно из образца удалялась ДНК в реакции преципитации с 1% сульфатом стрептомицина. Далее образец, содержащий 50-100 мкг белка, осаждали 10% трихлоруксусной кислотой, осадок дважды промывали ТХУ и растворяли в 0,5 мл 2М HCl, содержащей 10 ммоль 2,4-динитрофенилгидразина, и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем добавляли 0,5 мл 20% ТХУ, центрифугировали при 5000 g, осадок трижды промывали смесью этанол-этилацетат и растворяли в 3 мл 8 М мочевины. Оптическую плотность измеряли при 370 нм. Количество карбонильных групп выражали в нмоль на 1 мг белка, для пересчета использовали коэффициент экстинкции 21 ммоль⁻¹см⁻¹.

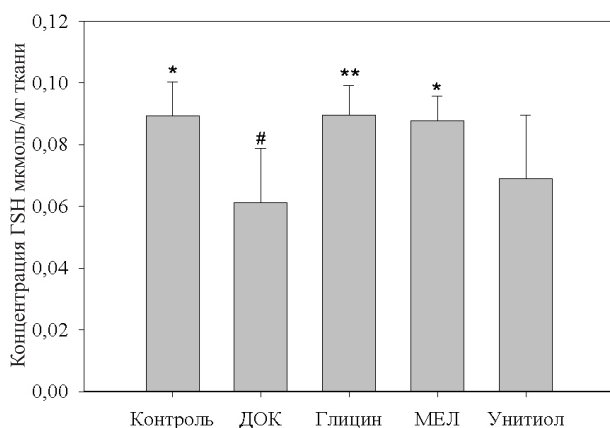


Рис. 1. Влияние доксорубина (ДОК) и совместного введения доксорубина с мелатонином (МЕЛ), глицином и унитиолом на концентрацию восстановленного глутатиона (GSH) в гомогенате почечной ткани. * - статистически значимое различие с группой ДОК: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, # - статистически значимое различие с группой контроля: # - $p < 0,05$.

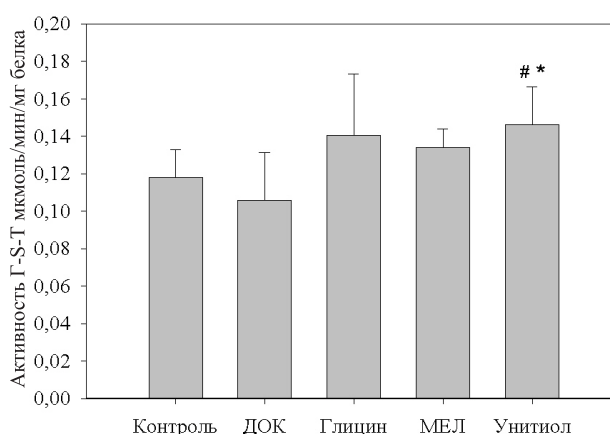


Рис. 4. Влияние доксорубина (ДОК) и совместного введения доксорубина с мелатонином (МЕЛ), глицином и унитиолом на активность глутатион-S-трансферазы (Г-S-T) в гомогенате почечной ткани. * - статистически значимое различие с группой ДОК: * - $p < 0,05$, # - статистически значимое различие с группой контроля: # - $p < 0,05$.

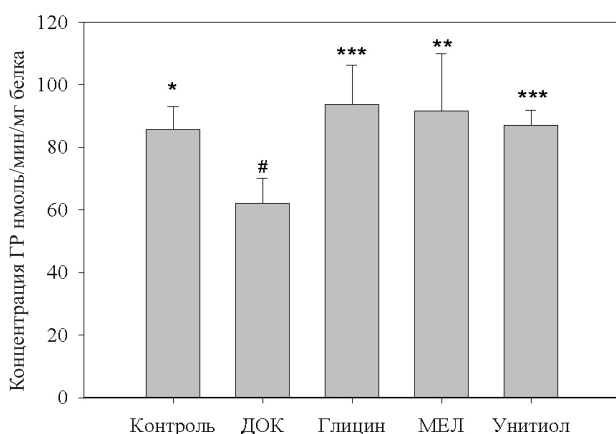


Рис. 2. Влияние доксорубина (ДОК) и совместного введения доксорубина с мелатонином (МЕЛ), глицином и унитиолом на активность глутатион редуктазы (ГР) в гомогенате почечной ткани. * - статистически значимое различие с группой ДОК: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$. # - статистически значимое различие с группой контроля: # - $p < 0,05$.

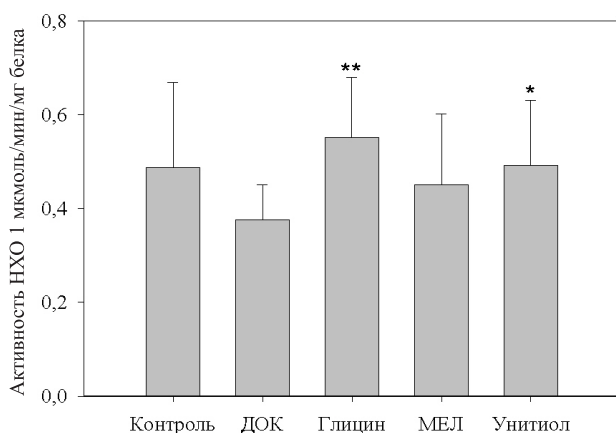


Рис. 3. Влияние доксорубина (ДОК) и совместного введения доксорубина с мелатонином (МЕЛ), глицином и унитиолом на активность НАД(Ф)Н: хинон оксидоредуктазы 1 (НХО1) в гомогенате почечной ткани. * - статистически значимое различие с группой ДОК: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

Концентрацию глутатиона восстановленного (GSH) определяли в реакции с 5,5'-дитио-бис-нитробензойной кислотой (ДНТБ) [17]. Навеску ткани растирали при 4° С в ступке с двумя объемами 1,15% KCl, экстракт центрифугировали при 3000 g, супернатант депротеинизировали добавлением равного объема 4% сульфосалициловой кислоты и использовали для определения GSH. Реакционная смесь содержала 0,25 мл депротеинизированного супернатанта, 2,5 мл. 0,1 М фосфатного буфера (pH = 8,0). Реакцию запускали добавлением 0,25 мл 1 ммоль ДНТБ. Оптическую плотность измеряли через 15 минут при длине волны 412 нм, для пересчета использовали коэффициент экстинкции 14,15 ммоль⁻¹см⁻¹. Количество GSH выражали в мкмоль на 1 мг ткани.

Концентрацию белка в пробах оценивали при помощи метода Бредфорда [18].

Результаты обработаны статистически с использованием критерия Манна-Уитни. Показатели представлены как $\bar{X} \pm SD$. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования активности ферментов и концентрации GSH в паренхиме почек представлены на рисунках 1–4. Как видно из рис. 1, доксорубин снижал содержание глутатиона восстановленного в паренхиме почек (GSH) по сравнению с контролем с $0,089 \pm 0,011$ до $0,061 \pm 0,017$ мкмоль/мг ткани ($p < 0,05$), т.е. почти на 30%. В группах животных, которым перед введением доксорубина вводили мелатонин и глицин, уровни глутатиона восстановленного в тканях почек не отличались от контрольной группы и были на 31% и 29 % выше по сравнению с группой ДОК ($p < 0,05$). Предварительное введение унитиола не предотвращало снижения содержания GSH.

В группе ДОК активность глутатион-редуктазы составляла $62,1 \pm 8,04$ нмоль/мин/мг белка, что ниже, чем в контрольной группе ($85,88 \pm 7,18$ нмоль/мин/мг белка) на 27% ($p < 0,05$). Введение мелатонина, глицина и унитиола перед инъекцией доксорубина предотвращало снижение активности ГР в почечной ткани (рис. 2).

Введение доксорубина не вызывало достоверных изменений активности НХО1. При совместном введении доксорубина с глицином активность НХО1 в тканях почек достоверно увеличивалась на 31,7 % по сравнению с группой ДОК, введение унитиола также приводило к увеличению активности НХО1 на 18% (рис. 3). Введение унитиола перед инъекцией ДОК приводило к достоверному повышению активности Г-S-T по сравнению как с группой контроля, так и с группой ДОК (рис.4).

Не выявлено достоверных различий в содержании карбонильных групп белковых молекул у крыс, получавших препараты, и животных контрольной группы. В контрольной группе их содержание составило $2,13 \pm 1,01$ мкмоль/мг белка, в группе ДОК – $4,21 \pm 2,36$ мкмоль/мг белка ($p > 0,05$), в группе МЕЛ – $3,41 \pm 1,37$ мкмоль/мг белка ($p > 0,05$), в группе глицин – $1,72 \pm 1,13$ мкмоль/мг белка ($p > 0,05$), в группе унитиол – $1,98 \pm 1,33$ мкмоль/мг белка ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Доксорубин является одним из самых широко используемых противоопухолевых препаратов [19] и в то же время одним из наиболее токсичных [3]. Снижение токсичности доксорубина потенциально может быть достигнуто несколькими путями: во-первых, за счет снижения дозы препарата, во-вторых, путем создания новых препаратов антрациклинового ряда с низкими показателями токсичности в отношении нормальных тканей; и в-третьих, за счет одновременного использования препаратов, блокирующих или значительно ослабляющих токсичность доксорубина [20]. К сожалению, все вышеперечисленные подходы до сих пор не принесли должного эффекта [21].

Исследования последних лет выявили два основных механизма токсичности доксорубина в отношении нормальных тканей. Первый механизм заключается в формировании комплекса доксорубина и Fe^{2+} , что может приводить к образованию гидроксильного радикала и инициации цепных реакций с вырожденным разветвлением [6]. Антрациклины могут способствовать высвобождению ионов Fe^{2+} из ферритина в результате взаимодействия с этим белком, либо опосредованно, через генерацию супероксид анион радикала [22], и тем

самым еще больше усугублять оксидативный стресс.

Второй механизм цитотоксичности доксорубина связан с его редокс-циклической активностью внутри клетки [23]. В основе этого механизма лежит способность флавиновых редуктаз (цитохром-Р-450-редуктаза, цитохром b_5 -редуктаза, НАДН-дегидрогеназа, ксантин-оксидаза) восстанавливать доксорубин из формы хинона до семихинона, т.е. осуществлять одноэлектронное восстановление антрациклина. Доксорубин в форме семихинона является свободным радикалом и способен восстанавливать кислород до супероксид анион-радикала. В ходе реакции с кислородом, кроме супероксид анион-радикала, генерируется исходная форма доксорубина (т.е. хинон) [5]. Цикл одноэлектронного восстановления/окисления доксорубина может функционировать достаточно продолжительное время и вызывать внутриклеточный оксидативный стресс [24], который приводит к снижению внутриклеточной концентрации ГSH и, как следствие, к снижению внутриклеточного окислительно-восстановительного потенциала [25]. Установлено, что снижение внутриклеточной концентрации ГSH может запускать митохондриальный путь реализации апоптоза [7, 26]. В работах последних лет отмечается, что токсический эффект антрациклиновых антибиотиков в отношении нормальных тканей реализуется, в основном, через индукцию апоптоза [3, 8, 21].

Полученные нами данные свидетельствуют, что введение доксорубина крысам приводит к снижению концентрации ГSH в паренхиме почки, это согласуется с литературными данными [9]. Глицин и мелатонин препятствовали индуцированному доксорубином снижению ГSH в ткани почек, что является благоприятным эффектом. Механизмы, с помощью которых препараты восстанавливают содержание глутатиона, требуют дополнительного исследования. Известно, что мелатонин, помимо гормональной активности, обладает также антиоксидантными свойствами [27], причем его эффект зависит от концентрации препарата в плазме крови. В ряде работ установлено, что мелатонин способен увеличивать активность глутатион-зависимых ферментов [28], в том числе и в опытах с антрациклиновыми антибиотиками [9].

Положительным эффектом глицина является обнаруженная нами активация препаратом НАД(Ф)Н: хинон оксидоредуктазы 1, которая защищает клетки от токсического воздействия веществ хиноидной природы путем осуществления двухэлектронного восстановления хинонов до стабильных гидрохинонов. Такая реакция снижает воз-

мжность одноэлектронного восстановления доксорубина до семихинона [29]. НХО1 обладает и рядом других защитных функций, например, поддерживает в восстановленном состоянии коэнзим Q_{10} – один из основных антиоксидантов мембран клеток [30], и восстанавливает α -токоферил гидрохинон в α -токоферол и участвует в детоксикации супероксид-анион радикала [31]. Увеличение активности НХО1 положительно отражается на способности клеток противостоять доксорубин-индуцированному оксидативному стрессу, тогда как снижение активности НХО1 вызывает повышенную чувствительность к веществам хиноидной природы, к которым относятся все антрациклиновые антибиотики [32].

Г-S-T и НХО-1 относятся к ферментам II фазы детоксикации, активность которых регулируется на уровне транскрипции. В ответ на попадание в клетку антиоксидантов и электрофильных соединений их активность возрастает [33]. Вероятно, этим можно объяснить возрастание активности Г-S-T и НХО-1 в ответ на введение унитиола совместно с доксорубином, однако, если судить по уровню ГSH, возрастание активности ферментов антиоксидантной защиты не смягчало индуцированный доксорубином оксидативный стресс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, глицин снижает доксорубин-индуцированный оксидативный стресс в тканях почек. Ключевым моментом протективного действия глицина является поддержание уровня восстановленного глутатиона. Мелатонин также обладает способностью снижать проявления доксорубин-индуцированного оксидативного стресса в почках путем восстановления уровня восстановленного глутатиона. При этом механизмы защитного действия препаратов, по-видимому, различны, в этой связи в будущем представляет интерес при доксорубин-индуцированной нефротоксичности исследовать возможность потенцирования протективного эффекта за счет совместного введения препаратов, обладающих различными антиоксидантными свойствами.

Исследование поддержано грантом «Университеты России». Грант УР 11.01.029.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sessa C. Anticancer agents. In: Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB et al, eds. Textbook of Medical Oncology. Martin Dunitz, London, 1997;464-489
2. Skladanowski A, Konopa J. Adriamycin and daunomycin induce programmed cell death (apoptosis) in tumor cells. *Biochem Pharmacol* 1993;46:375-382

3. Arola OJ, Saraste A, Pulkki K. Acute doxorubicin cardiotoxicity involves cardiomyocyte apoptosis. *Cancer Res* 2000;60:1789-1792
4. Mazue G, Iatropoulos M, Imondi A et al. Anthracyclines: a review of general and special toxicity studies. *Int J Oncol* 1995;7:713-726
5. Davies KJ, Doroshov JH. Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria. I. Anthracycline radical formation by NADH dehydrogenase. *J Biol Chem* 1986;261:3060-3067
6. Minotti G, Cairo G, Monti E. Role of iron in anthracycline cardiotoxicity: new tunes for an old song? *FASEB J* 1999;13:199-212
7. Schafer QF, Buettner GR. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Rad Biol Med* 2001;30:1191-1212
8. Liu X, Chen Z, Chua CC et al. Melatonin as an effective protector against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H254-H263
9. Dziegiel P, Suder E, Surowiak P et al. Role of exogenous melatonin in reducing the nephrotoxic effect of daunorubicin and doxorubicin in the rat. *J Pineal Res* 2002;33:95-100
10. Senthilkumar R, Sengottuvelan M, Nalini N. Protective effect of glycine supplementation on the levels of lipid peroxidation and antioxidant enzymes in the erythrocyte of rats with alcohol-induced liver injury. *Cell Biochem Funct* 2004;22:123-128
11. Shaikh ZA, Tang W. Protection against chronic cadmium toxicity by glycine. *Toxicology* 1999;132:139-146
12. Сабирова РА, Иноятова ФХ, Гаппаров ОС. Влияние SH-соединений на особенности изменения активности ферментов антиоксидантной защиты в различных тканях при остром панкреатите. *Эксп Клин Фармакология* 2000;3:33-35
13. Habig WG, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione S-transferase. The first enzymic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem* 1974;249:7130-7139
14. Fisher GR, Gutierrez PL. Free radical formation and DNA strand breakage during metabolism of diaziquone by NAD(P)H quinone-acceptor oxidoreductase (DT-diaphorase) and NADPH-cytochrome c reductase. *Free Radic Biol Med* 1991;10:359-370
15. Carlberg I, Mannervik B. Purification and characterization of the flavoenzyme glutathione reductase from rat liver. *J Biol Chem* 1975;250:5475-5480
16. Levin RL, Garland D, Oliver CN. et al. Determination carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzym* 1990;186:464-478
17. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1972;82:70-77
18. Bradford MM. A rapid and sensitive method for quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976;72:248-254
19. Herman EH, Ferrans VJ, Sanchez JA. Methods of reducing the cardiotoxicity of anthracyclines. In: Muggia FM, Green MD, Speyer JL., eds. *Cancer Treatment and the Heart*. The Johns Hopkins University, Baltimore, 1992:115-169.
20. Basser RL, Green MD. Strategies for prevention of anthracycline cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev* 1993;19:57-77
21. Sun X, Zhou Z, Kang JY. Attenuation of doxorubicin toxicity in metallothionein-overexpressing transgenic mouse heart. *Cancer Res* 2001;61:3382-3387
22. Minotti G. Sources and role of iron in lipid peroxidation. *Chem Res Toxicol* 1993;6:134-146
23. Powis G. Free radical formation by antitumor quinones. *Free Rad Biol Med* 1989;6:63-101
24. Thornalley PJ, Dodd NJ. Free radical production from normal and adriamycin-treated rat cardiac sarcosomes. *Biochem Pharmacol* 1985;34:669-674
25. Klatt P, Lamas S. Regulation of protein function by S-glutathiolation in response to oxidative stress. *Eur J Biochem* 2000;267:4928-4944
26. Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Genes Dev* 2001;15:2922-2933
27. Reiter RJ. Melatonin: Lowering the high price of free

radicals. *News Physiol Sci* 2000;15:246-250

28. Okatani Y, Wakatsuki A, Kaneda C. Melatonin increases activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase in fetal rat brain. *J Pineal Res* 2000;28:89-96

29. Anusevicius Z, Sarlauskas J, Cenas N. Two-electron reduction of quinones by rat liver NAD(P)H:quinone oxidoreductase: quantitative structure-activity relationships. *Arch Biochem Biophys* 2002;404:254-256

30. Beyer RE, Segura-Aguilar J, Di Bernardo S et al. The role of DT-diaphorase in the maintenance of the reduced antioxidant form of coenzyme Q in membrane systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:2528-2532

31. Siegel D, Gustafson DL, Dehn DL et al. NAD(P)H:Quinone Oxidoreductase 1: role as a superoxide scavenger. *Mol Pharmacol* 2004;65:1238-1247

32. Radjendirane V, Joseph P, Lee Y-H et al. Disruption of the DT diaphorase (NQO1) gene in mice leads to increased menadione toxicity. *J Biol Chem* 1998;273:7382-7389

33. Nguen T, Sherratt PJ, Pickett C. Regulatory mechanisms controlling gene expression mediated by the antioxidant response element. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003;43:233-260.

Поступила в редакцию 13.09.2004 г.

© С.Х.Аль-Шукри, А.В.Антонов, Ю.А.Радомский, Е.Ю.Ишутин, 2005
УДК 616.613-006.2-08

С.Х. Аль-Шукри, А.В. Антонов, Ю.А. Радомский, Е.Ю. Ишутин

К ВОПРОСУ О ВЫБОРЕ МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ КИСТ ПОЧЕК

S.Kh.Al-Shukri, A.V.Antonov, Yu.A.Radomsky, E.Yu.Ishutin

ON A DECISION FOR THE METHOD OF TREATMENT OF KIDNEY CYSTS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – определить возможности и место различных малоинвазивных методов лечения жидкостных образований забрюшинного пространства. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Выполнен статистический анализ результатов лечения 241 пациента с кистами почек, среди них пункции кист со склеротерапией – 158, эндовидеохирургические операции – 64; сравнение проводилось и с результатами 19 открытых операций. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Пункционное лечение кист выгодно отличается от операции по параметрам инвазивности, однако в связи с нерадикальностью требует повторных манипуляций в первый месяц в 9,5% случаев и в течение первого года в 29,7%. Кроме того, кисты рецидивируют после пункционного лечения почти в 14% наблюдений, количество рецидивов кист возрастает с выявлением таких признаков, как утолщенная капсула, многокамерность, неоднородность содержимого и т.д. Эндовидеохирургические операции (ЭВХ) приближаются по длительности к традиционным, но их преимуществами являются отсутствие кровопотери, легкое течение послеоперационного периода и кратчайшие сроки выздоровления. Практически отсутствуют рецидивы и необходимость в повторных манипуляциях. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Пункция кисты со склеротерапией применима как метод выбора при простых однокамерных кистах почки диаметром до 6 см, с четкими ровными контурами, тонкими стенками и однородной внутренней структурой, если пункционный канал проходит экстраренально и экстраперитонеально. Эндовидеохирургическая операция применима при любом кистозном образовании почки, если показано оперативное лечение. Традиционная открытая операция может быть применена только в том случае, если пункция и ЭВХ операция противопоказана или недоступна.

Ключевые слова: эндовидеохирургия, пункция кист почек, склеротерапия.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to determine the possibilities and place of different minimally invasive methods of treatment of liquid formations in the retroperitoneal space. **PATIENTS AND METHODS.** A statistical analysis of results of treatment of 241 patients with cysts of the kidneys was carried out. Among them there were 158 patients with sclerotherapy, 64 - with endovideosurgical operations. A comparison was made with the results of 19 open operations. **RESULTS.** Puncture treatment of the cysts was favorably different from the operations by the invasion parameters, but due to their being not radical repeated manipulations are necessary during the first month in 9.5% of cases and during the first year in 29.7%. In addition, relapsing cysts after puncture treatment can appear almost in 14% of cases, the number of recurrent cysts increases if there appear such signs as enlarged capsule, multy chambered, heterogeneity of the contents etc. The duration of endovideosurgical operations (EVS) is close to that of traditional ones, but their advantage is the lack of blood loss, good postoperative period and shortest time for recovery. Practically there are no relapses and repeated manipulations are not necessary. **CONCLUSION.** Puncture of the cyst with sclerotherapy is good as a method of choice for simple one-chamber cysts of the kidney with the diameter not more than 6 cm, with clear smooth contours, thin walls and homogeneous internal structure, if the puncture channel goes extrarenally or extraperitoneally. The endovideosurgical operation can be used for any cystic formation of the kidney if there are indications for operative treatment. Traditional open operation can be used but when puncture and EVS operation are either contraindicated or impossible.

Key words: endovideosurgery, puncture of kidney cysts with sclerotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

Жидкостные образования забрюшинного пространства в «доультразвуковую» и «доэндовидеохирургическую» эру лечились открытым способом, однако эта методика представляет сейчас скорее исторический, нежели практический интерес ввиду несоответствия современным требованиям [1], и в настоящее время в нашей клинике используются только в том случае, если альтернативные малоинвазивные методы противопоказаны или недоступны.

Пункционный метод лечения кист почек минимально инвазивен и прост в исполнении, не требует дорогостоящего оборудования и длительного

обучения специалистов. Он достаточно эффективен, может быть выполнен амбулаторно, в том числе и повторно. Необходимость в повторных пункциях хотя и является недостатком, однако вследствие минимальной инвазивности вполне допустима и оправдана [2].

Еще одно ограничение для пункции кисты – ее локализация. При выполнении пункции возможно повреждение сосудов, полостной системы почки, расположенных рядом органов, поэтому пункционный канал должен проходить экстраренально и экстраперитонеально. Не при всяком расположении кисты это возможно, в некоторых ситуациях (па-

Таблица 1

**Распределение больных с кистозными образованиями
забрюшинного пространства по полу,
возрасту и виду вмешательства**

Вид оперативного пособия		До 30		30-40		40-50		50-60		Более 60		Итого
		м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	
Пункция	справа	-	1	-	3	6	6	9	12	21	24	82
	слева	1	-	1	2	4	10	7	10	18	23	76
ЭВХ операция	справа	1	2	1	-	3	2	5	7	6	8	35
	слева	-	1	3	2	4	3	5	3	3	5	29
Открытая операция	справа	-	2	-	-	-	3	1	-	1	2	9
	слева	2	-	2	-	2	-	1	2	-	1	10
Итого		4	6	7	7	19	24	28	33	49	63	241

Таблица 2

Результаты лечения кистозных образований почек ($\bar{X} \pm m$)

Результаты	Вид лечебного пособия		
	Пункции n = 158	ЭВХ операции n = 64	Открытые операции n = 19
<i>Ближайшие результаты лечения</i>			
Длительность манипуляции (минуты)	17 ± 2,1	72 ± 5,7	58 ± 6,1
Длительность наркоза (минуты)	-	78 ± 5,2	65 ± 5,8
Кровопотеря (миллилитры)	-	-	138 ± 9,8
Длительность постельного режима	1 час	1 сутки	2,8 ± 1,3
Сроки дренирования раны (полости)	до 3 суток	1 сутки	до 3 суток
Осложнения раннего п/о периода	2	1	0
Послеоперационный койко-день	до 3 дней	1,7 ± 1,1	9,4 ± 1,6
Повторные вмешательства в 1-й месяц	15 (9,5%)	0	0
<i>Отдаленные результаты лечения</i>			
Период реабилитации (дни)	-	7 ± 2,1	62 ± 4,8
Повторные вмешательства в течение первого года	47 (29,7%)	1 (1,6%)	0
Рецидивы	22 (13,9%)	1	0
Осложнения	0	0	1

рапельвикальные кисты) пункционный метод не применим.

При подозрении на онкопатологию пункция кистозного образования почки должна применяться только как диагностический этап – для получения содержимого с целью его цитологического исследования или выполнения кистогрфии.

Эндовидеохирургическая (ЭВХ) операция заведомо более травматична, чем пункция: травмируется больший объем тканей, необходим эндотрахеальный наркоз. Кроме того, ЭВХ лечение гораздо дороже и более трудоемко в организационном плане: необходима госпитализация, дорогостоящее оборудование, а сроки и финансовые затраты на подготовку специалистов, способных выполнить эндовидеохирургическую операцию, неизмеримо больше, чем на обучение пункционным методам и открытым операциям. ЭВХ методы лечения – это следующий, более совершенный уровень оказания медицинской помощи после открытых и пункционных вмешательств. Они по радикальности тождественны открытой хирургии, а по параметрам малоинвазивности приближаются к пункционным методам [3].

Преимущество ЭВХ метода лечения кистозных образований почек заключается в больших диагностических возможностях, позволяющих определить характер и генез кистозного образования, что наиболее полно реализуется при подозрении на онкопатологию. Кроме того, к ЭВХ операциям нет общепринятых противопоказаний, существующих для выполнения пункций и склеротерапии (сообщение полости кисты и лоханки, кровоизлияние в кисту, ее локализация и др.) – методика выполнения операции универсальна для жидкостных образований забрюшинного пространства любых качественных характеристик и локализации.

Во время операции по сравнению с пункцией значительно больше свободы маневра: при необходимости всегда есть возможность расширить объем оперативного вмешательства, ликвидировав сообщение кисты с полостной системой почки, выполнить резекцию почки и даже нефрэктомия при выявлении онкологии. Эндовидеохирургия также дает возможность эвакуировать сгустки крови из забрюшинного пространства при паранефральной гематоме травматического генеза, осуществить под контролем зрения адекватный гемостаз, что невозможно при применении пункционных методов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Выполнен статистический анализ результатов лечения пациентов с кистами почек, всего 241 человек. Анализу и статистической обработке подвергли различные методы лечения, среди которых пункции кист со склеротерапией – 158, эндовидеохирургические операции – 64; сравнение проводилось и с результатами 19 открытых операций. Подробно эти сведения представлены в табл. 1.

Из таблицы видно, что распределение больных с кистозными образованиями забрюшинного пространства в основном совпадает с данными литературы о распространенности этого заболевания [1].

Результаты пункционного лечения кистозных образований почек

Таблица 3 кистозных образований (табл. 3).

Характеристика кистозного образования		Излечение после одной пункции	Рецидивы	Повторные пункции	Необходимость в операции
<i>В зависимости от размера кисты</i>					
До 4 см	n = 13	11 (84,6%)	2 (15,4%)	2 (15,4%)	2 (15,4%)
От 4 до 6 см	n = 69	53 (76,8%)	8 (11,5%)	16 (23,2%)	1 (1,5%)
От 6 до 8 см	n = 67	45 (67,2%)	6 (8,9%)	22 (32,8%)	8 (11,9%)
Более 8 см	n = 9	-	6 (66,7%)	9 (100%)	2 (22,2%)
<i>В зависимости от толщины стенки кисты</i>					
До 1 мм	n = 117	97 (82,9%)	2 (1,7%)	20 (17,1%)	-
От 2 до 3 мм	n = 34	12 (35,2%)	13 (38,2%)	22 (64,7%)	8 (23,5%)
Более 3 мм	n = 7	-	7 (100%)	7 (100%)	5 (71,4%)
<i>В зависимости от однородности содержимого</i>					
Неоднородное содержимое	n = 18	11 (61,1%)	9 (50%)	7 (38,9%)	5 (27,8%)
Однородное содержимое	n = 140	99 (70,7%)	13 (9,2%)	41 (29,3%)	8 (5,8%)
<i>В зависимости от других показателей</i>					
Неровные/нечеткие контуры	n = 17	13 (76,5%)	4 (23,5%)	4 (23,5%)	3 (17,6%)
Многокамерность	n = 23	6 (26,1%)	9 (39,1%)	17 (73,9%)	4 (17,4%)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты лечения кистозных образований почек различными методами представлены в табл. 2.

Сроки дренирования полости кисты после ее пункции определяются размерами полости и количеством отделяемого.

Осложнением пункции кист были: кровотечение в полость кисты и повреждение чашечки. В обоих случаях манипуляция была прекращена, в плановом порядке обоим пациентам выполнены ЭВХ операции.

Осложнением ЭВХ операции явилось повреждение полостной системы почки при иссечении многокамерной парапеллвикальной кисты и образование мочевого свища, который закрылся после стентирования почки.

Послеоперационный койко-день после пункции определялся сроками дренирования полости кисты (в случае необходимости) или наличием тяжелой соматической патологии. 47 больных, не требующих дренирования полости, пролечены амбулаторно.

Рецидивом кисты следует считать не остаточную полость небольших размеров и без тенденции к росту, а стойкое ее возвращение к прежним размерам и даже рост после нескольких повторных пункций с интервалом в несколько месяцев, поэтому количество рецидивов и необходимость повторных пункций – показатели разные. Так, при кистах размером более 5 см в основном приходилось прибегать к повторным процедурам, и это приводило к стойкому излечению.

Поскольку результаты пункционного лечения кистозных образований почек имеют большой разброс, отдельно проведено сравнение этих результатов с акцентом на «качественные» показатели

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показывают, что пункционное лечение кист выгодно отличается от операции по параметрам инвазивности, однако в связи с нерадикальностью требует повторных манипуляций в первый месяц в 9,5% случаев и в течение первого года в 29,7%. Кроме того, кисты рецидивируют после пункционного лечения почти в 14% наблюдений.

При анализе результатов пункционного лечения кист с различными качественными показателями (см. табл. 3) видно, что количество рецидивов кист возрастает с выявлением таких признаков, как утолщенная капсула, многокамерность, неоднородность содержимого и т.д.

ЭВХ операции приближаются по длительности к традиционным, но их преимуществами являются отсутствие кровопотери, легкое течение послеоперационного периода и кратчайшие сроки выздоровления. Практически отсутствуют рецидивы и необходимость в повторных манипуляциях.

Результаты открытых операций при лечении кистозных поражений почек резко отличаются от пункционных и ЭВХ методов лечения, поэтому они не могут рассматриваться как адекватный метод при лечении этой патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Пункция кисты со склеротерапией применима как метод выбора при простых однокамерных кистах почки диаметром до 6 см, с четкими ровными контурами, тонкими стенками и однородной внутренней структурой, если пункционный канал проходит экстракренально и экстраперитонеально.

2. Толстые стенки кисты, неоднородное содержимое, тканевые включения, многокамерность, кровоизлияние в кисту, сообщение с полостной системой почки должны рассматриваться как относительные, а при их сочетании как абсолютные противопоказания к лечебной пункции кисты со склеротерапией.

3. ЭВХ операция применима при любом кистозном образовании почки, если показано оперативное лечение.

4. Традиционная открытая операция может быть

применена только в том случае, если пункция и ЭВХ операция противопоказана или недоступна.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лопаткин НА, Мазо ЕБ. *Простая киста почки*. М. Медицина 1982; 97-98
2. Теодорович ОВ. *Диапневтика в урологии*. ИПО «Полигран», Москва, 1993; 158-161
3. Антонов АВ, Кащенко ВА. *Эндовидеохирургические операции в урологии*. В: Борисов АЕ, ред. *Видеоэндоскопические вмешательства на органах живота, груди и забрюшинного пространства*. СПб Предприятие ЭФА, СПб, 2002; 384-385

Поступила в редакцию 14.12.2004 г.

© В.Н.Ткачук, А.Г.Гребенкин, 2005
УДК 616.65-007.61-08.32

В.Н. Ткачук, А.Г. Гребенкин

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРЕПАРАТАМИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

V.N.Tkachuk, A.G.Grebenkin

THE ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS AND SAFETY OF CONTINUOUS TREATMENT OF PATIENTS WITH BENIGN HYPERPLASIA OF THE PROSTATE WITH MEDICINES OF VEGETABLE ORIGIN

Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Туапсе, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Улучшение результатов медикаментозного лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы препаратами растительного происхождения. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 425 больных ДГПЖ, которые получали препараты растительного происхождения, содержащие экстракты пальмы *Serenoa repens*. Из них 110 пациентов получали препараты в течение 16 недель, а 235 больных – в течение двух лет и более. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Оказалось, что у больных первой группы эффект лечения был кратковременным и минимальным, тогда как у больных второй группы был отмечен стойкий положительный эффект, характеризующийся значительным снижением как субъективных, так и объективных симптомов заболевания. Доказано, что длительное (в течение двух лет) лечение больных ДГПЖ препаратами вееролистной пальмы вызывает достоверные изменения морфологической структуры предстательной железы, характеризующиеся снижением пролиферативной активности как эпителия, так и межтканевой ткани. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Препараты, содержащие липидостероловый экстракт вееролистной пальмы, могут быть рекомендованы для лечения больных ДГПЖ с начальными или умеренно выраженными субъективными и объективными симптомами заболеваниями, однако курс лечения должен быть длительным (два года и более).

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, инфравезикальная обструкция, препараты вееролистной пальмы.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to improve results of medicament treatment of patients with benign hyperplasia of the prostate (BHP) with medicines of vegetable origin. **PATIENTS AND METHODS.** Medicines of vegetable origin containing extracts of palm *Serenoa repens* were used in treatment of 425 patients with BHP. The preparations were given for 16 weeks to 110 patients, and during 2 years and longer to 235 patients. **RESULTS.** It was found that in the patients of the first group the effect was of short duration and minimal, while the patients of the second group demonstrated a stable positive effect characterized by a considerably decreased both subjective and objective symptoms of the disease. It was proved that prolonged (during 2 years) treatment of BHP patients with the preparations of the fan palm caused reliable changes to the morphological structure of the prostate characterized by a decrease of proliferative activity of both the epithelium and the interstitial tissue. **CONCLUSION.** The preparations containing the lipidosterole extract of the fan palm may be recommended for treatment of BHP patients with initial and mild subjective and objective symptoms of the diseases but the duration of the treatment must be long (2 years and longer).

Key words: benign hyperplasia of the prostate, infravesical obstruction, fan palm preparations.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время для медикаментозного лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) применяют препараты четырех основных групп: ингибиторы 5-альфа-редуктазы (проскар, дутостерид), полиеновые антибиотики (мефартрицин), альфа-1-адреноблокаторы (альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин) и препараты растительного происхождения, среди

которых наиболее известными и чаще всего применяемыми являются липидостероловые экстракты американской вееролистной пальмы *Serenoa repens* [1–3]. При этом важно отметить, что для липидостеролового экстракта *Serenoa repens* на различных моделях *in vivo* и *in vitro* было высказано предположение о возможном ингибирующем воздействии на оба известных подтипа 5-альфа-редуктазы и ароматазу [4–6]. Под влиянием 5-альфа-редуктазы и ароматазы

происходит биотрансформация тестостерона в дигидротестостерон и эстрадиол, которые активизируют как эпителиальный фактор роста, так и фактор роста фибробластов, что и приводит к развитию процессов гиперплазии предстательной железы [7]. Известны и другие значимые эффекты *Serenoa repens* – противовоспалительный, противоотечный, иммуномодулирующий [1, 8, 9].

Среди препаратов, получаемых из *Serenoa repens*, в настоящее время чаще используют пермиксон, простаплант, простамол-уно, простагут, простасерен. В последние годы опубликованы работы об эффективности этих препаратов растительного происхождения у больных ДГПЖ [1, 8 – 13]. Однако до сих пор в печати широко обсуждается вопрос о показаниях к назначению препаратов растительного происхождения больным ДГПЖ, а в некоторых странах (США, Великобритания) фитотерапевтические средства для лечения больных ДГПЖ не применяются вовсе [11]. Лишь единичные исследования [14] посвящены характеру морфологических изменений ткани предстательной железы при применении препаратов растительного происхождения и влиянию этих средств на степень инфравезикальной обструкции у больных ДГПЖ, а также оптимальным сроком лечения больных ДГПЖ фитопрепаратами.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 425 больных ДГПЖ, которые получали препараты растительного происхождения, содержащие экстракты вееролистной пальмы *Serenoa repens*, в том числе:

- 176 больных ДГПЖ получали пермиксон фирмы «Pierre-Fabre Medicament» (Франция) в дозе 320 мг в сутки (по 160 мг 2 раза в день);
- 169 больных ДГПЖ получали простамол-уно фирмы «Berlin-Chemie GmbH» (Германия) в дозе 320 мг один раз в сутки;
- 80 больных ДГПЖ получали простаплант фирмы «Dr. Wilman Schwabe GmbH und Co» (Германия) в дозе 320 мг один раз в сутки.

В зависимости от продолжительности лечения препаратами растительного происхождения наблюдаемые нами больные ДГПЖ были разделены на две группы. Пациенты первой группы (190 чел.) получали препараты вееролистной пальмы в течение 16 недель (48 больных получали пермиксон, 62 – простамол-уно и 80 – простаплант). Пациенты второй группы (235 чел.) получали препараты вееролистной пальмы в течение 2 лет и более (128 больных получали пермиксон и 107 – простамол-уно). Чтобы оценить эффективность лечения больных ДГПЖ этими препаратами, никаких других

препаратов по поводу ДГПЖ данным больным во время лечения не назначали.

Средний возраст пациентов, получающих фитопрепараты, составил $67,2 \pm 3,5$ лет и колебался от 49 до 84 лет. Длительность течения ДГПЖ до начала терапии составила в среднем $20,4 \pm 2,7$ мес. (от вновь выявленного заболевания до 4 лет). Среднее значение суммарного балла симптоматики заболевания по Международной шкале IPSS перед началом фитотерапии составило $16,8 \pm 2,3$ при колебаниях балла от 9 до 20, а индекс качества жизни QOL – $4,2 \pm 0,3$. Максимальная скорость потока мочи до начала лечения у больных составила $9,3 \pm 0,8$ мл/с, а количество остаточной мочи – $60,9 \pm 8,9$ см³. Объем предстательной железы до начала лечения в среднем составил $52,1 \pm 6,5$ см³, а уровень PSA – $2,9 \pm 0,4$ нг/мл.

При отборе больных ДГПЖ для медикаментозного лечения и для оценки эффективности проводимого лечения учитывали клинические проявления заболевания на основании суммы баллов по шкале IPSS и качество жизни QOL, параметры мочеиспускания по данным урофлоуметрии с обязательным определением максимальной объемной скорости мочеиспускания Qmax., количества остаточной мочи, объема предстательной железы с помощью трансректального ультразвукового исследования на аппарате DISA (Дания). У части больных выполняли исследование «давление-поток» на уродинамической установке «DANTEC-MENUET» (Дания) с определением давления в мочевом пузыре (Pves.), давления в брюшной полости (Pabd.). Давление детрузора (Pdet.) рассчитывали как разницу давления в мочевом пузыре и давления в брюшной полости. Анализ результатов «давление-поток» проводили по методике Абрамса–Гриффитса [15] с исчислением индекса Абрамса–Гриффитса (ИАГ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди больных ДГПЖ первой группы в результате лечения препаратами вееролистной пальмы в течение 16 недель положительный эффект был достигнут у 168 (88,4 %) из 190 пациентов. Через 16 недель после приема фитопрепаратов средний показатель суммарного балла симптоматики IPSS составил $11,3 \pm 1,9$ по сравнению с $16,5 \pm 2,4$ до начала лечения, то есть снизился на 5,22 балла или на 31,5% ($p < 0,01$). Одновременно со снижением балла симптоматики в процессе лечения больных ДГПЖ препаратами вееролистной пальмы у них улучшилось и качество жизни. Показатель качества жизни улучшился в среднем на 31,8% – с $4,4 \pm 0,5$ балла до $3,0 \pm 0,7$ балла ($p < 0,01$).

Таблица 1

Основные уродинамические показатели у больных ДГПЖ в процессе лечения препаратами вееролистной пальмы в течение 16 недель ($\bar{X} \pm m$)

Уродинамические показатели	Исходные данные	Через 16 недель лечения
Детрузорное давление открытия (P _{open}), см вод. ст.	62,3 ± 0,7	59,1 ± 0,9
Максимальное детрузорное давление (P _{max}), см вод.ст.	84,1 ± 1,0	79,6 ± 0,8
Детрузорное давление при максимальном потоке мочи (P _{det}), см вод. ст.	74,1 ± 1,1	70,5 ± 0,9
Степень инфравезикальной обструкции по номограмме Шаффера	2,79 ± 0,04	2,72 ± 0,03

Таблица 2

Динамика показателей комплексного уродинамического исследования у больных ДГПЖ на фоне длительного лечения препаратами вееролистной пальмы ($\bar{X} \pm m$)

Уродинамические показатели	Исходные данные	Через 24 месяца лечения
Детрузорное давление открытия (P _{open}), см вод. ст.	63,7 ± 1,0	45,3 ± 1,3 (p<0,01)
Максимальное детрузорное давление (P _{max}), см вод. ст.	82,9 ± 3,8	74,3 ± 3,7 (p<0,01)
Детрузорное давление при максимальном потоке мочи (P _{det}), см вод. ст.	69,9 ± 2,1	50,5 ± 4,4 (p<0,01)
Степень инфравезикальной обструкции по номограмме Шаффера	2,61 ± 0,09	1,88 ± 0,07 (p<0,01)

На фоне лечения пермиксоном, простамолом-уно или простаплантом у больных ДГПЖ возрастал и показатель максимальной скорости потока мочи. Через 16 недель прирост Q_{max} составил 35,0% (с 8,9 ± 1,7 мл/с до 14,0 ± 1,3 мл/с), p<0,001. Объем остаточной мочи через 16 недель лечения составил 36,9 ± 5,1 мл по сравнению с 60,2 ± 8,1 мл, т.е. уменьшился на 38,7% (p < 0,01).

Ультразвуковой мониторинг размеров предстательной железы, проводившийся на протяжении 16 недель лечения, не зафиксировал у больных ДГПЖ первой группы статистически значимых изменений объема простаты. До лечения объем предстательной железы у больных первой группы был равным 52,1 ± 6,5 см³, а через 16 недель лечения – 50,4 ± 3,6 см³, т.е. снижение в среднем составило 1,7% (p > 0,1). Не изменялся в процессе лечения и уровень специфического простатического антигена (2,9 ± 0,4 нг/мл и 3,0 ± 0,3 нг/мл).

Подтверждением факта минимального влияния коротких курсов лечения препаратами вееролистной пальмы на степень выраженности инфравезикальной обструкции у больных ДГПЖ являются данные, полученные при выполнении комплексного уродинамического обследования (табл. 1). Эти данные подтверждают положение о том, что степень инфравезикальной обструкции у больных ДГПЖ, получающих короткие курсы лечения препаратами вееролистной пальмы, изменяется мало, и эти изменения связаны в основном с уменьшением отека предстательной железы.

Важно отметить, что после прекращения коротких курсов лечения больных ДГПЖ фитопрепаратами, уже спустя 6–9 месяцев многие показатели, характеризующие клиническое течение заболевания, вновь возвращаются к исходным величинам. Через 8–10 месяцев после прекращения лечения

препаратами вееролистной пальмы мы обследовали 125 больных (65,5%) из 190 больных первой группы. Оказалось, что если до начала лечения сумма баллов по шкале IPSS у них составляла 16,5 ± 2,4 балла, через 16 недель лечения снизилась до 11,3 ± 1,9 баллов, то через 8–10 месяцев после приема препарата вновь возросла до 17,2 ± 3,4 балла и почти не отличалась от исходного уровня. Аналогично этому изменялись и показатели максимальной скорости потока мочи (8,9 ± 1,7 мл/с до лечения, 14,0 ± 1,3 мл/с после лечения и 9,1 ± 1,5 мл/с через 8–10 месяцев после завершения лечения).

У больных ДГПЖ второй группы, получающих препараты вееролистной пальмы непрерывно в течение 2 лет и более, было отмечено существенное (на 44,6 % от исходного уровня или на 7,4 балла) снижение Международного балла симптоматики IPSS уже через 8–12 месяцев лечения – с 16,6 ± 0,3 до 9,2 ± 0,2 балла (p < 0,001). При этом снижались как обструктивные (на 3,0 балла или на 37,5%), так и ирритативные (на 4,4 балла или на 51,2%) симптомы болезни. За два года терапии среднее значение показателя IPSS снизилось до 4,4 ± 0,3 (p<0,001), т.е. на 73,5%, что весьма существенно. Лечение препаратами вееролистной пальмы на протяжении 2 лет уменьшило выраженность обструктивных симптомов на 70%, а ирритативных – на 76,8%.

Качество жизни больных ДГПЖ через 2 года лечения улучшилось на 2,9 балла (69,1%) – с 4,2 ± 0,03 балла до 1,3 ± 0,02 балла. Максимальная скорость потока мочи у больных ДГПЖ через 2 года лечения возросла на 5,5 мл/с (на 37,7%) и увеличилась с 9,1 ± 0,4 мл/с до 14,6 ± 0,3 после лечения (p < 0,001). В результате лечения фитопрепаратами было выявлено уменьшение объема остаточной мочи с 48,6 ± 5,6 мл перед началом лечения до 25,4 ± 4,5 мл через 2 года терапии (p < 0,001).

Большое значение при изучении эффективности длительного применения препаратов вееролистной пальмы у больных ДГПЖ мы придавали изменению объема предстательной железы. Оказалось, что через 2 года непрерывного применения этих препаратов объем предстательной железы уменьшился у 190 (80,8%) больных из 235, остался на прежнем уровне у 38 (16,2%) больных и увеличился только у 7 (3,0%) пациентов. В среднем, спустя 2 года после приема фитопрепаратов было выявлено уменьшение объема предстательной железы с $53,2 \pm 2,6 \text{ см}^3$ до $40,9 \pm 3,5 \text{ см}^3$, т.е. на 23,1% ($p < 0,001$).

Длительные курсы лечения больных ДГПЖ препаратами вееролистной пальмы оказывают влияние на снижение степени инфравезикальной обструкции, подтверждением чему являются приведенные в табл. 2 данные.

Так, степень инфравезикальной обструкции по номограмме Шаффера снизилась через 2 года терапии от $2,6 \pm 0,09$ до $1,88 \pm 0,07$ ($p < 0,01$).

Несомненным преимуществом препаратов вееролистной пальмы является минимальное количество побочных реакций. Только 12 (2,8%) больных в начале курса лечения отмечали чувство тошноты после приема препарата натошак. Препараты не ухудшали сексуальную функцию больных.

При морфологическом изучении ткани предстательной железы, полученной путем многофокальной биопсии у 23 больных до начала приема препаратов вееролистной пальмы и после двухлетнего приема препарата оказалось, что после длительного лечения у них определялась редукция как эпителиальной, так и стромальной ткани. До приема препарата коэффициент эпителий/строма в среднем составил $1,06 \pm 0,13$, а после лечения – $0,73 \pm 0,19$ ($p < 0,05$), т.е. в ткани предстательной железы стало меньше железистой ткани, что свидетельствует о снижении пролиферативной активности железистых структур и атрофии эпителия с уменьшением эпителиально-железистых соотношений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Длительная (на протяжении двух лет) непрерывная терапия больных ДГПЖ препаратами вееролистной пальмы является эффективной в отношении как субъективных, так и объективных симптомов заболевания. Лечение препаратами вееролистной пальмы больных ДГПЖ вызывает достоверные изменения морфологической структуры предстательной железы, характеризующиеся снижением пролиферативной активности эпителия и межуточной ткани. Улучшение основ-

ных клинических параметров заболевания (IPSS, QOL, Qmax, R, V) при длительном приеме препаратов вееролистной пальмы выше у больных ДГПЖ с исходным объемом предстательной железы, превышающим 50 см^3 .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты, содержащие липидостероловый экстракт вееролистной пальмы (пермиксон, простамол-уно, простаплант, простагут и др.), могут быть рекомендованы для лечения больных ДГПЖ с начальными или умеренно выраженными субъективными и объективными симптомами заболевания. Предпочтение следует отдавать длительному и непрерывному лечению больных ДГПЖ препаратами вееролистной пальмы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ткачук ВН, Аль-Шукри СХ, Лукьянов АЭ. Медикаментозное лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Издательство СПбГМУ, СПб., 2000; 104
2. Ткачук ВН, Лукьянов АЭ. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Издательство Спецлит, СПб., 2003; 209
3. Лопаткин НА, ред. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. М., 1999; 216
4. Jehle C, Delos S, Gnirk O et al. Human prostatic steroid 5- α -reductase isoforms – a comparative study of selective inhibitors. *J Biochem Mol Biol* 1995; 54: 273 – 279
5. Paubert-Braquet M, Richardson F, Servent-Saez N et al. Effect of Serenoa repens extract on estradiol/testosterone induced experimental prostate enlargement in the rat. *Pharm Res* 1996; 34: 171 – 179
6. Bayne C, Grant E, Chapman K. Characterization of new co-culture model for BPH express 5- α -reductase type 1 and 2 the effect of Permixon on DTH formation. *J Urol* 1997; 157: 194
7. Пытель ЮА, Винаров АЗ. Этиология и патогенез гиперплазии предстательной железы. В: Лопаткин НА, ред. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. М.: 1999; 21–36
8. Аляев ЮГ, Винаров АЗ, Локшин КЛ, Спивак ЛГ. Пятилетний опыт лечения пермиксоном больных с гиперплазией предстательной железы. *Урология* 2002; (1): 23 – 25
9. Ткачук ВН, Аль-Шукри СХ, Александров ВП. Лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы препаратом простапланом. *Урология* 2002; (3): 16 – 20
10. Мазо ЕБ, Дмитриев ДГ. Клинический эффект применения препарата «простамол-уно» у больных ДГПЖ и хроническим простатитом. *Урология* 2001; (5): 38 – 40
11. Медведев АА. Экстракты *Serenoa repens* в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Автореф. дис. канд. мед. наук. М: 2001; 28
12. Bergess R, Senge T. Treatment of symptomatic PPH with sitosterol. *Brit J Urol* 2000; 85: 842 – 846
13. Wilt T. Phytotherapy. In: *Benign Prostatic Hyperplasia*. London: 2000; 39–56
14. Лукьянов АЭ. Медикаментозное лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Автореф. дисс. д-ра мед. наук: СПб., 2003; 38
15. Abrams P, Griffiths D. The assessment of prostatic obstruction from urodynamic measurement and from residual urine. *Brit J Urol* 1979; 51: 129 – 134

Поступила в редакцию 09.01.2005 г.

© И.А.Корнеев, 2005
УДК 616.62-006.6-036.8

И.А.Корнеев

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНАЛИЗА ЭФФЕКТОРОВ СТРОМЫ ПЕРЕХОДНОКЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

I.A.Korneev

PROGNOSTIC VALUE OF AN ANALYSIS OF THE EFFECTS OF STROMA OF TRANSITIONAL CELL CARCINOMAS OF THE URINARY BLADDER

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить количество и состав клеток-эффекторов стромы карцином мочевого пузыря, сопоставить их с глубиной инвазии, степенью дифференцировки, рецидивированием рака и выживаемостью больных. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективно изучены данные первичного обследования и пятилетнего диспансерного наблюдения после радикального хирургического лечения 60 больных переходноклеточным раком мочевого пузыря (Ta – T4, NX, M0). Соотношение мужчин и женщин составило 3,3:1, средний ($\pm$ SD) возраст – 63 ± 1 года. В дополнение к стандартному морфологическому исследованию при увеличении $600\times$ в 7 полях зрения выполняли подсчет эффекторов стромы. 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 63%, рецидивирование выявлено в 62% случаев. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Количество эффекторов возрастало с увеличением глубины инвазии рака ($p=0,057$); в опухолях pTa обнаружено меньшее число лимфоцитов ($p=0,020$) и макрофагов ($p=0,024$). В карциномах G1 содержалось меньше плазматических клеток ($p<0,001$) и макрофагов ($p=0,009$), а в опухолях G3 – больше эозинофильных лейкоцитов ($p=0,026$). Чаше рецидивировали опухоли с большим числом лимфоцитов стромы ($p=0,057$), а карциномы pTa-pT1 – также и с меньшим количеством сегментоядерных лимфоцитов ($p=0,042$). Пятилетней выживаемости больных соответствовали меньшее число эффекторов ($p=0,007$) и, в частности, лимфоцитов ($p=0,024$) и сегментоядерных лейкоцитов ($p=0,037$). По результатам множественного регрессионного анализа ведущими признаками, связанными с выживаемостью, оказались глубина инвазии ($p=0,0002$), SD тучных клеток ($p=0,041$) и число лимфоцитов ($p=0,070$) стромы. Степень дифференцировки не достигла порога достоверности. В подгруппе pTa-pT1 определение вероятности пятилетней выживаемости путем подсчета числа сегментоядерных лейкоцитов ($p=0,009$) и лимфоцитов ($p=0,025$) стромы оказалось точнее ($R^2=0,32$; $p=0,008$) по сравнению с использованием традиционных характеристик – pT и G ($R^2=0,29$; $p=0,022$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Анализ эффекторов стромы переходноклеточных карцином позволил получить дополнительную прогностическую информацию, что может служить предпосылкой для рекомендации соответствующих режимов лечебных мероприятий и послеоперационного наблюдения.

Ключевые слова: клетки-эффекторы, рак мочевого пузыря, прогноз.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the number and composition of cells-effectors of the urinary bladder carcinoma stroma, to compare them with the depth of invasion, differentiation degree, of cancer and survival of the patients. **PATIENTS AND METHODS.** The data of a primary examination and a five-year dispensary follow-up after radical surgery of 60 patients with transitional cell carcinomas of the urinary bladder (Ta-T4, NX, M0) were investigated retrospectively. The ratio of men and women was 3.3:1, mean ($\pm$ SD) age was 63 ± 1 years. In addition to the standard morphological investigation with magnification $600\times$ in 7 fields of vision the stroma effectors were counted. Five-year survival without progression was 63%, recurrences was noted in 62% of cases. **RESULTS.** The number of effectors increased with the increase of cancer invasion ($p=0.057$); in tumors pTa there was less number of lymphocytes ($p=0.020$) and macrophages ($p=0.024$). In G1 carcinomas there were fewer plasmatic cells ($p<0.001$) and macrophages ($p=0.009$), while in tumors G3 there were more eosinophilic leukocytes ($p=0.026$). There were more recurrences of tumors with a great number of stroma lymphocytes ($p=0.057$), and carcinomas pTa-pT1 also with a less number of segmentonuclear lymphocytes ($p=0.042$). Five-year survival of the patients was characterized by a less number of effectors ($p=0.007$) and, in particular, of lymphocytes ($p=0.024$) and segmentonuclear leukocytes ($p=0.037$). The multiple regression analysis has shown that the leading signs associated with the survival proved to be the invasion depth ($p=0.0002$), SD of the mast cells ($p=0.041$) and number of the lymphocytes ($p=0.070$) of the stroma. The differentiation degree did not reach the reliability threshold. In the subgroup pTa-pT1 the determination of the probability of five-year survival by the calculation of the number of the segmentonuclear leukocytes ($p=0.009$) and lymphocytes ($p=0.025$) of the stroma was more exact ($R^2=0.32$; $p=0.008$) as compared with using traditional characteristics - pT and G ($R^2=0.29$; $p=0.022$). **CONCLUSION.** An analysis of the stroma effectors of transitional cell carcinomas allowed additional prognostic information to be obtained that can be a prerequisite for recommendation of the corresponding regimens of measures of treatment and postoperative follow-up.

Key words: cells-effectors, cancer of the urinary bladder, prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, эффекторные механизмы противоопухолевого иммунитета обеспечивают распознавание и элиминацию

мутантных клеток, обладающих неопластическим потенциалом. Появляющиеся в процесс канцерогенеза антигенные свойства новообразований вызывают иммунный ответ, морфологическим

проявлением которого является инфильтрация стромы опухоли и прилежащей к ней соединительной ткани свободными клетками [1]. Анализ количества и состава стромальных эффекторов может служить дополнительным фактором, указывающим на принадлежность больных раком различной локализации к группам высокого и низкого риска опухолевой прогрессии [2].

В последние годы для переходноклеточного рака мочевого пузыря, на долю которого в России приходится более 4% злокачественных новообразований, были характерны высокие темпы ежегодного прироста. Существенные различия показателей выживаемости и рецидивирования внутри классификационных подгрупп, соответствующих глубине инвазии рака, указывают на необходимость выделения признаков, которые позволили бы предсказать агрессивное течение болезни и выбрать соответствующую тактику лечения [3, 4]. Несмотря на большой объем исследований, выполненных в этой области, универсальный прогностический критерий, который можно было бы рекомендовать для широкого клинического применения, до настоящего времени выявлен не был. В связи с тем, что течение заболевания находится в зависимости от реакций противоопухолевого иммунитета, представляет интерес изучение прогностической ценности стромальной инфильтрации карцином мочевого пузыря. Выводы авторов немногочисленных исследований, выполненных в этом направлении, оказались противоречивыми [5–7].

Настоящая работа произведена с целью изучения количества и состава клеток-эффекторов, инфильтрирующих строму карцином мочевого пузыря, сопоставления показателей их распределения с классическими морфологическими характеристиками новообразований – глубиной инвазии и степенью дифференцировки, а также с рецидивированием рака и выживаемостью больных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на ретроспективном изучении материалов клинического обследования 60 больных первично диагностированным переходноклеточным раком мочевого пузыря (Ta – T4, NX, M0), получившим радикальное хирургическое лечение. Соотношение мужчин и женщин составило 3,3:1, возраст варьировал от 32 до 79 лет и в среднем ($\pm$ SD) составил 63 ± 1 год. Размеры опухолей колебались от 0,5 до 10 см и в среднем ($\pm$ SD) составили $3,7 \pm 2,3$ см. Новообразования поражали треугольник Льюто (48%), стенки (42%) и верхушку (10%) мочевого пузыря, при этом у 16 (27%) пациентов они были множественными. Больным с поверхностными карциномами выполняли трансуретральную резекцию

стенки мочевого пузыря с опухолью, при инвазивном раке производили радикальную цистэктомию или резекцию мочевого пузыря.

При морфологическом исследовании удаленной опухолевой ткани глубина инвазии pTa, pT1, pT2, pT3 и pT4 была определена у 9(15%), 22(37%), 14(24%), 8(13%) и 7(11%) больных, соответственно, а степень дифференцировки G1, G2 и G3 – в 39(65%), 6(10%) и 15(25%) случаях, соответственно.

В послеоперационном периоде все больные находились под регулярным диспансерным наблюдением, после органосохраняющих вмешательств производили контрольные цистоскопии. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составила 63% (38 больных), рецидивы в мочевом пузыре обнаружены у 37 (62%) пациентов. Сроки рецидивирования колебались от 3 до 90 мес. и в среднем ($\pm$ SD) составили 25 ± 24 мес.

Приготовление препаратов. Операционный биопсийный материал был фиксирован в 10% растворе нейтрального формалина и залит в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм, окрашенные гематоксилин-эозином, были подвергнуты обзорному морфологическому анализу, при котором стадию рака определяли в соответствии с классификацией TNM [8], а степень дифференцировки опухолевых клеток оценивали в соответствии с рекомендациями F. Mostofi и соавт. (1973) [9].

Изучение эффекторного звена было произведено с применением бинокулярного микроскопа при 600-кратном увеличении (объектив – 40 $\times$, бинокулярная насадка – 1,5 $\times$, окуляры – 10 $\times$). В препаратах были определены участки соединительной ткани, непосредственно прилежащие к опухоли, и в 7 полях зрения выполнен подсчет свободных клеток-эффекторов стромы: лимфоцитов, макрофагов, плазматических клеток, тучных клеток, эозинофильных лейкоцитов и нейтрофильных лейкоцитов. Условиями подсчета были отсутствие в поле зрения фолликулоподобных скоплений лимфоцитов и очаговых скоплений других эффекторов, а также большого количества капилляров.

Статистическая обработка. Для каждого препарата рассчитывали средние значения ($\bar{X}$) и показатели, характеризующие степень неоднородности распределения эффекторов стромы: коэффициент вариации (CV) и стандартное отклонение (SD). О прогностическом значении признаков судили по степени достоверности их связи с рецидивированием рака и пятилетней выживаемостью без прогрессии после оперативного лечения. Соотношения между параметрами распределения этих показателей, глубиной инвазии и степенью дифференцировки опухоли, а также выживаемостью боль-

ных и рецидивированием рака были проанализированы при помощи t-теста Стьюдента, факторного дисперсионного анализа (ANOVA), лог-рэнк-анализа и множественного регрессионного анализа. Принадлежность больных к прогностически благоприятной группе уточняли при помощи дискриминантного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты подсчета стромальных эффекторов карцином мочевого пузыря приведены в табл. 1, из которой следует, что в основном они были представлены лимфоцитами. Количественные показатели распределения инфильтрирующих строму клеток и их состав оказались связанными с морфологическими признаками новообразований и клиническим течением заболевания.

В целом суммарное число эффекторов стромы возрастало ($F=2,50$; $p=0,057$) с увеличением глубины инвазии (рис. 1) рака. Несмотря на частичное совпадение значений, которое преимущественно наблюдалось в подгруппах pT1 и pT3, внутри подгрупп поверхностных (pTa – pT1) и врастающих в мышцу детрузора (pT2 – pT3) новообразований большей инвазии рака также соответствовало большее число инфильтрирующих строму клеток ($t=2,54$; $p=0,019$ и $t=1,49$; $p=0,16$, соответственно). При этом несколько меньшие количества эффекторов были выявлены в опухолях, получивших значительное местное распространение (pT4). По сравнению с неинвазивными карциномами (pTa) в строме опухолей, врастающих в стенку мочевого пузыря (pT1 и pT2-3), обнаружено большее число лимфоцитов и макрофагов ($t=2,50$; $p=0,020$, $t=2,45$; $p=0,023$ и $t=2,61$; $p=0,024$, $t=2,02$; $p=0,068$, соответственно).

Число эффекторов стромы в высоко- и низкодифференцированных новообразованиях оказалось несколько меньшим, чем в опухолях степени G2 (рис. 2). Кроме того, по сравнению с другими карциномами в строме высокодифференцированных опухолей были выявлены меньшие количества плазматических клеток и макрофагов ($t=3,98$; $p<0,001$ и $t=2,72$; $p=0,009$, соответственно), а в опухолях G3 – большие количества эозинофильных лейкоцитов ($t=2,29$; $p=0,026$).

Общее число эффекторов, а также количество эозинофильных и сегментоядерных лейкоцитов в строме карцином, расположенных на верхушке мочевого пузыря, было большим по сравнению с новообразованиями других локализаций ($t=2,13$; $p=0,037$, $t=2,48$; $p=0,016$ и $t=2,48$; $p=0,016$, соответственно). По сравнению с одиночными опухолями в строме множественных карцином обнаружено большее число лимфоцитов ($t=2,21$; $p=0,031$).

Таблица 1

Средние количества клеток-эффекторов стромы в поле зрения у больных раком мочевого пузыря

Клетки-эффекторы стромы карцином мочевого пузыря	Среднее число клеток в поле зрения $\bar{X} \pm SD$ (%)
Лимфоциты	61,9 $\pm$ 35,6 (75%)
Макрофаги	10,0 $\pm$ 11,7 (12%)
Плазматические клетки	5,3 $\pm$ 3,9 (7%)
Тучные клетки	3,9 $\pm$ 4,9 (5%)
Эозинофильные лейкоциты	0,9 $\pm$ 1,8 (0,9%)
Сегментоядерные лейкоциты	0,1 $\pm$ 0,4 (0,1%)
Всего	82,1 $\pm$ 45,2 (100%)

Большая макрофагальная инфильтрация стромы была характерна для больших новообразований ($r=0,28$; $p=0,062$) и чаще встречалась у больных старшего возраста ($r=0,23$; $p=0,080$).

Рецидивирующее течение рака мочевого пузыря соответствовало большему числу лимфоцитов в строме первичного новообразования ($t=1,94$; $p=0,057$), а в подгруппе больных поверхностным раком более частое рецидивирование наблюдали при менее выраженной инфильтрации сегментоядерными лейкоцитами ($t=2,20$; $p=0,042$).

В новообразованиях больных, проживших после операции пять лет без прогрессирования рака, общее число эффекторов стромы, а также количество лимфоцитов, макрофагов, эозинофильных и

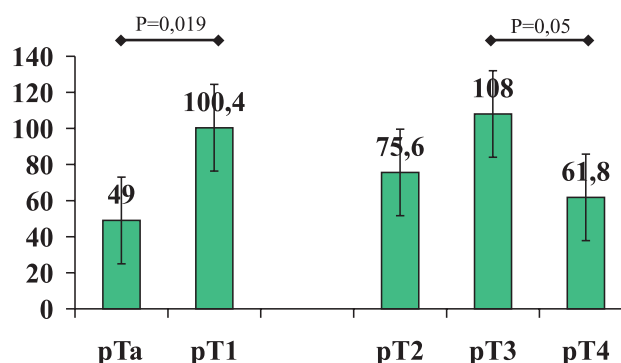


Рис. 1. Среднее количество клеток-эффекторов стромы карцином мочевого пузыря с различной глубиной инвазии ($\bar{X} \pm m$).

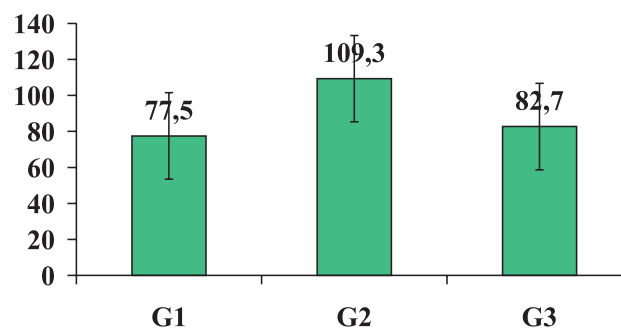


Рис. 2. Среднее количество клеток-эффекторов стромы карцином мочевого пузыря с различной степенью дифференцировки ($\bar{X} \pm m$).

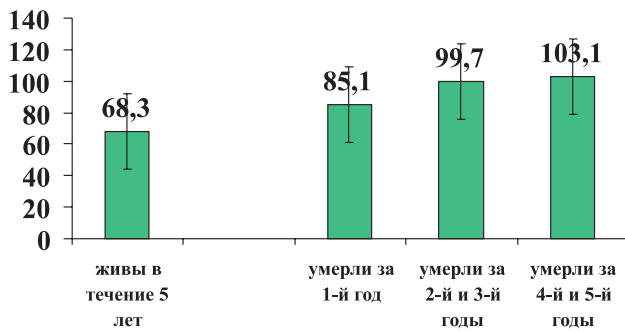


Рис. 3. Среднее количество клеток-эффекторов стромы карцином мочевого пузыря в зависимости от продолжительности жизни больных в течение 5-летнего периода послеоперационного наблюдения ($\bar{X} \pm m$).

сегментоядерных лейкоцитов оказалось меньшим при сравнении с опухолями умерших за это время пациентов ($r_s=0,36$; $p=0,007$, а также $t=2,32$; $p=0,024$, $t=1,72$; $p=0,091$, $t=1,89$; $p=0,064$ и $t=2,13$; $p=0,037$, соответственно). В то же время у умерших в течение пяти лет после операции больных более выраженная инфильтрация стромы опухоли клетками-эффекторами соответствовала большей продолжительности жизни (рис. 3). В подгруппе пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря пятилетней выживаемости без прогрессии соответствовало меньшее количество сегментоядерных лейкоцитов стромы ($t=2,20$; $p=0,042$), а для больных инвазивным раком – большое число стромальных макрофагов ($t=1,85$; $p=0,079$). Кроме того, новообразования, имеющие большую стромальную инфильтрацию лимфоцитами и сегментоядерными лейкоцитами, чаще рецидивировали ($t=1,94$; $p=0,057$ и $t=2,32$; $p=0,030$, соответственно).

Показатели пятилетней выживаемости больных и рецидивирования рака в послеоперационном периоде также оказались достоверно связаны и с традиционными морфологическими и клиническими признаками. Меньше прожили пациенты с большей глубиной инвазии ($t=3,72$; $p=0,001$) рака и меньшей степенью его дифференцировки ($t=2,55$; $p=0,013$), а также больные старшего возраста ($t=2,17$; $p=0,033$) с множественными новообразованиями ($t=2,67$; $p=0,009$), расположенными в области верхушки мочевого пузыря ($t=2,56$; $p=0,012$), рецидивирующими ($t=4,56$; $p<0,001$) в короткие сро-

ки ($t=2,81$; $p=0,007$). Рецидивирование было характерным для более инвазивных опухолей ($t=2,59$; $p=0,011$), больших размеров ($t=2,70$; $p=0,008$), расположенных в области верхушки мочевого пузыря ($t=1,95$; $p=0,053$).

Связи между пятилетней выживаемостью больных без прогрессии, классическими морфологическими прогностическими признаками – глубиной инвазии опухоли и степенью дифференцировки ее клеток, а также показателями распределения эффекторов в опухолевой строме были исследованы при помощи множественного регрессионного анализа. Глубина инвазии рака ($R^2=0,34$; $F=8,45$; $p=0,0002$) оказалась наиболее ценным прогностическим фактором ($p=0,0003$), за которым в порядке убывания значимости следовали степень неоднородности распределения (SD) тучных клеток ($p=0,041$) и число лимфоцитов ($p=0,070$) стромы карцином. При этом связь между степенью дифференцировки рака и выживаемостью больных оказалась ниже порога достоверности ($p>0,1$).

Аналогичным образом была исследована прогностическая ценность стромальной инфильтрации эффекторами в подгруппе больных поверхностным (pTa – pT1) раком мочевого пузыря. При этом оказалось, что совокупное определение числа сегментоядерных лейкоцитов ($p=0,009$) и лимфоцитов ($p=0,025$) стромы позволяет верифицировать принадлежность больных к группе низкого риска смерти от прогрессии рака с большей достоверностью и точностью ($R^2=0,32$; $F=6,28$; $p=0,008$), чем определение его глубины инвазии и степени дифференцировки ($R^2=0,29$; $F=4,81$; $p=0,022$). С этой целью при помощи дискриминантного анализа было получено следующее выражение:

$$ПВ = 1,68 \times СЛ + 0,02 \times Л \quad (1),$$

где

ПВ – показатель, позволяющий оценить вероятность пятилетней выживаемости больных без прогрессии рака,

СЛ – среднее число сегментоядерных лейкоцитов в строме карцином мочевого пузыря при исследовании 7 полей зрения с увеличением 600 $\times$,

Л – среднее число лимфоцитов в строме кар-

Таблица 2

Средние значения признаков, входящих в выражение (1), в соответствии с принадлежностью больных поверхностным раком мочевого пузыря к группам высокого и низкого рисков смерти от опухолевой прогрессии в течение пяти лет после операции

Больные в течение 5 лет после операции	Средние значения числа клеток-эффекторов стромы		Значение показателя вероятности 5-летней выживаемости больных без прогрессии (ПВ)
	сегментоядерные лейкоциты	лимфоциты	
Прожили без прогрессии рака	0,03	52,08	1,15
Умерли от прогрессии рака	0,26	72,94	1,97

цином мочевого пузыря при исследовании 7 полей зрения с увеличением 600х.

Значения признаков, входящих в выражение (1), соответствующие как благоприятному, так и неблагоприятному течению заболевания в послеоперационном периоде отражены в табл. 2, из которой следует, что пятилетней выживаемости больных соответствуют меньшие количества сегментоядерных лейкоцитов и лимфоцитов в строме карцином мочевого пузыря.

ОБСУЖДЕНИЕ

Закономерности распределения эффекторов стромы новообразований и, в частности, переходноклеточных карцином мочевого пузыря в настоящее время изучены недостаточно полно. В соответствии с современными представлениями клеточные эффекторы реализуют механизмы врожденного и приобретенного противоопухолевого иммунитета в ответ на появление клеток, экспрессирующих специфические опухолевые антигены [1]. В нашей работе было установлено, что число инфильтрирующих строму клеток в целом увеличивалось с нарастанием глубины инвазии и снижением степени дифференцировки рака, а при достижении значительного местного распространения новообразования имело тенденцию к уменьшению. Очевидно, что вызывающее эффекторный ответ изменение специфической антигенной структуры опухоли является более характерным для менее дифференцированных на светоптическом уровне и имеющих высокий потенциал к инвазивному росту новообразований. Меньшая выраженность инфильтрации стромы карцином стадии T4 и степени G3 может быть объяснена их большими размерами и, как следствие, – меньшей плотностью распределения эффекторов или истощением иммунокомпетентных ресурсов. Наблюдаемое соответствие характера распределения числа эффекторов внутри подгрупп pTa-pT1 и pT2-pT4 пролиферативной активности новообразований, определенной путем подсчета аргентофильных ядрышковых организаторов [10], позволяет предположить возможную зависимость этих проявлений опухолевого роста. Нелинейный характер связи между числом инфильтрирующих опухолевую строму клеток и традиционными, составляющими основу современной классификации параметрами – глубиной инвазии и степенью дифференцировки, дает возможность рассматривать этот признак, как самостоятельный фактор риска опухолевой прогрессии.

В соответствии с полученными данными пятилетняя выживаемость без признаков прогрессии оказалась характерной для больных, первичные

карциномы которых содержали меньшее число эффекторов. При этом среди пациентов, умерших за этот срок от рака, дольше прожили те, у кого в первичной опухоли число инфильтрирующих строму клеток было большим. Складывается впечатление, что существует некоторое небольшое пороговое значение количества стромальных эффекторов, отражающее компетентность иммунологического ответа и, возможно, соответствующее новообразованиям с менее выраженной экспрессией опухолевых антигенных детерминант. В то же время не исключено, что у больных, умерших от опухолевой прогрессии, имеется функциональная недостаточность эффекторов, которую в течение некоторого времени частично удастся компенсировать их количеством. В этих случаях, несмотря на неблагоприятный, обусловленный агрессивными свойствами новообразования прогноз в целом, большая степень стромальной инфильтрации свидетельствует о большей активности противоопухолевой защиты, позволяющей дольше противостоять прогрессированию рака. Возможно также, что эти две тенденции соответствуют характеристикам основных систем защиты организма против опухолей: естественного врожденного иммунитета, реализующегося некоторым стабильным числом эффекторов и специфического противоопухолевого иммунитета, развивающегося по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа [11].

Связь между выживаемостью больных раком мочевого пузыря после операции и эффекторами может быть не только прямой, но опосредствованной. Так, в нашей работе были выявлены не до конца понятные закономерности распределения инфильтрирующих строму клеток в прогностически неблагоприятных множественных новообразованиях, опухолях больших размеров, расположенных на верхушке мочевого пузыря, часто рецидивирующих и поражающих больных более старшего возраста [12].

Известно, что эффекторы участвуют в защитных реакциях не изолированно, а в тесной кооперации друг с другом. Иммунорегуляторные взаимодействия между ними являются предметом интенсивных исследований. Согласно результатам нашей работы прогностически неблагоприятными признаками, указывающими на высокий риск прогрессии заболевания, являются высокая степень неоднородности распределения тучных клеток и большое число лимфоцитов стромы, а в подгруппах поверхностных и инвазивных карцином – большое количество стромальных сегментоядерных лейкоцитов и лимфоцитов. В соответствии с современными представлениями эти эффекторы взаимодействуют при распознавании раковых клеток и

являются непосредственными участниками направленного против них цитотоксического действия [1].

Традиционные морфологические признаки – глубина инвазии и степень дифференцировки рака мочевого пузыря, свидетельствующие о принадлежности пациентов к группе высокого риска опухолевой прогрессии, оказались прогностически ценными и в нашей работе. Однако по результатам множественного регрессионного анализа зависимость выживаемости от дифференцировки новообразований не достигла порогового значения. Причина этого, вероятно, кроется в тесной связи категорий pT и G ($p < 0,001$) и отчасти может быть обусловлена субъективизмом специалиста, выбирающего принадлежность карциномы к классификационной подгруппе. При этом очевидными становятся преимущества количественного анализа эффекторов стромы опухолей, который в подгруппе больных поверхностным раком позволил получить более полную и точную прогностическую информацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашем исследовании количество и состав клеток-эффекторов стромы карцином мочевого пузыря оказались связанными как с глубиной инвазии и степенью дифференцировки рака, так и с клиническими признаками, имеющими прогностическое значение. Кроме того, анализ инфильтрирующих опухолевую строму клеток позволил получить дополнительную прогностическую информацию, указывающую на риск рецидивирования рака и вероятность пятилетней выживаемости больных без прогрессии, что может служить предпосылкой для рекомендации соответствующих

режимов лечебных мероприятий и послеоперационного наблюдения.

Благодарности

Автор выражает глубокую благодарность проф. С.Х. Аль-Шукри, проф. М.Г. Рыбаковой, к.м.н. А.Г. Тюрину и к.м.н. В.В. Козлову за консультации, а также содействие в организации и применении методик, использованных в работе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дейчман ГИ. Опухолевые антигены и противоопухолевый иммунитет (врожденный и приобретенный). В: Заридзе ДГ, ред. *Канцерогенез*. Медицина, М., 2004; 448 – 473
2. Halapi E. Oligoclonal T cells in human cancer. *Med Oncol* 1998; 15(4): 203-211
3. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочеполовых органов*. Питер, СПб., 2000; 100-220
4. Матвеев БП. *Клиническая онкоурология*. Вердана, М., 2003; 197 - 270
5. Аничков НМ, Толыбеков АС. *Уротелий: норма, воспаление, опухоль*. Казахстан, Алма-Ата., 1987; 111-212
6. Flamm J. Tumor-associated tissue inflammatory reaction and eosinophilia in primary superficial bladder cancer. *Urology* 1992; 40(2): 180-185
7. Sanchez de la Muela P, Rosell D, Aguera L et al. Superficial bladder cancer: survival and prognostic factors. *Eur Urol* 1991; 20(3): 184-191
8. Sobin LH, Wittekind C. *Urinary bladder. TNM classification of malignant tumours*. 5th ed. Willey-Liss, New York, 1997; 187–190
9. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. *Histological typing of urinary bladder tumours*. 10th ed. World Health Organisation, Geneva; 1973; 3-118
10. Корнеев И.А. Изучение ядрышкообразующих районов хромосом в карциномах мочевого пузыря. *Вопросы онкологии* 2004; 4: 449 – 453
11. Shreiber H. Tumor immunology. In Paul WE, ed. *Fundamental immunology*, 3rd ed. Raven Press, New York, 1993; 1143-1178
12. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочевого пузыря в пожилом и старческом возрасте*. Издательство СПбГМУ, СПб., 1999; 115 – 163

Поступила в редакцию 12.12.2004 г.

© Б.Г.Лукичев, И.Ю.Панина, 2005
УДК 616.61-008.64-036.92-08.246.2-036.8

Б.Г. Лукичев, И.Ю. Панина

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНТЕРОСОРБЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ¹

B.G.Lukichev, I.Yu.Panina

PROGNOSIS OF THE EFFECTIVENESS OF ENTEROSORPTION IN CHRONIC RENAL FAILURE

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

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, энтеросорбция.

Key words: chronic renal failure, enterosorption.

ВВЕДЕНИЕ

Энтеросорбция (ЭС) занимает важное место в консервативной терапии хронической почечной недостаточности (ХПН). С помощью применения данного метода в сочетании с малобелковой диетой можно добиться значительного продления диализного периода течения ХПН или улучшения качества жизни у больных, инкурабельных по отношению к заместительным методам терапии. В современной литературе широко дискутируется возможность повышения эффективности метода энтеросорбции за счет повышения физико-химических характеристик применяемых типов и марок энтеросорбентов. Однако повседневная клиническая практика убеждает в том, что существуют индивидуальные особенности пациента, которые порой определяют результат лечения. Ранее полученные нами экспериментальные данные позволили выявить закономерность в экскреции уремических токсинов из крови в просвет желудочно-кишечного тракта при ХПН. Установлено, что максимальная концентрация уремических токсинов при ХПН имеется в проксимальной трети тонкого кишечника. При детальном изучении особенностей выделения уремических токсинов из крови в просвет тощей кишки у больных с разной степенью выраженности ХПН нами был выявлен факт наличия двух типов этого процесса у пациентов при одинаковом исходном уровне креатинине-

мии – высокий и низкий. Ретроспективное изучение эффективности ЭС у обследованных пациентов с ХПН показало существенную разницу в результате лечения, которая зависела от типа экскреции. Оказалось, что при высоком типе экскреции эффективность лечения достоверно выше.

Математическим способом – методом кластерного анализа выявлена зависимость результатов лечения от ряда показателей течения ХПН, что также является прогностическим методом.

Предлагаются два взаимодополняющих метода прогнозирования эффективности энтеросорбции у больных ХПН: первый, основанный на определении типа экскреции уремических токсинов в тощей кишке (метод требует зондирования тощей кишки) и второй метод, основанный на учете ряда клинико-лабораторных показателей течения ХПН (метод неинвазивный).

Показания и противопоказания к применению метода

Установить тип экскреции уремических токсинов из крови в просвет тощей кишки можно по соотношению концентрации названных веществ в крови и соке кишки. Содержимое тощей кишки можно получить только путем ее зондирования.

Показанием для зондирования тощей кишки с целью исследования концентрации уремических токсинов в ее соке является наличие у пациента признаков ХПН ПА – ПБ стадии (классификация С.И.Рябова и Б.Б.Бондаренко, 1976 г.).

Противопоказаниями для зондирования тощей кишки является тяжесть состояния больного, наличие указаний в анамнезе на язвенную болезнь или другую патологию желудочно-кишечного трак-

¹ Б.Г.Лукичев, И.Ю.Панина. Прогнозирование эффективности энтеросорбции при хронической почечной недостаточности: пособие для врачей. Под редакцией С.И.Рябова. Утверждено на заседании секции по урологии Ученого Совета МЗ РФ от 28 ноября 2000 года. Протокол №5.

та, при которой процедура зондирования может способствовать возникновению кровотечения.

Противопоказаний для прогнозирования эффективности энтеросорбции на основании показателей, характеризующих течение ХПН, не существует.

Материально-техническое обеспечение метода. Для исследования содержания уремических токсинов в содержимом тощей кишки необходимо произвести ее зондирование. Процедура не требует специально оснащенного помещения и может быть произведена непосредственно в больничной палате. Необходим зонд (рис. 1) ТУ 16.500.026-84Е (АО «Мед Сил», г. Мытищи, Московская обл.) № гос. регистрации 84/1217-37 со следующими параметрами: наружный диаметр зонда – 4 мм, внутренний диаметр – 3 мм, длина зонда – 1,6 м. На вводимом конце зонда должен быть оливообразный металлический наконечник, который способствует лучшему прохождению зонда по желудочно-кишечному тракту. Контроль за местонахождением зонда осуществляется рентгенологически (рис. 2) или путем pH-метрии содержимого, выделяющегося по зонду.

ЭС проводится с использованием энтеросорбентов марки СКН, СУМС-1 (№ гос. регистрации 94/294/15; 93/174/7).

Описание метода. Для прогнозирования эффективности применения ЭС у больных ХПН предлагается сочетание двух методов:

1. Определение типа экскреции уремических токсинов в тощей кишке. С этой целью необходимо проведение зондирования тощей кишки по специальной методике (см. ниже).

2. Расчетная методика, основанная на результатах применения кластерного анализа в ретроспективной оценке эффективности применения энтеросорбции у большого количества больных ХПН. Данная методика основана на прогностическом значении ряда клинико-лабораторных показателей течения ХПН.

Методика зондирования тощей кишки. За 12 часов до процедуры больному не рекомендуется принимать пищу. Для зондирования используется зонд с металлическим наконечником в виде оливы на конце длиной 1,6 м, двухканальный (рис. 1). Введение зонда производится по методике дуоденального зондирования. При этом имеет практическое значение скорость введения зонда. Установлено, что переносимость процедуры и, соответственно, ее конечный результат – получение кишечного сока лучше при медленном введении зонда. Время пассажа зонда в среднем должно составлять 2,5–3 часа. Окончательное местоположение зонда должно верифицироваться рентгенологически и путем

лакмусового контроля (рис. 2). Содержимое тощей кишки аспирируется в течение 15–30 минут. В полученном кишечном соке и сыворотке крови исследуют содержание креатинина, мочевины, мочевой кислоты, среднемолекулярных олигопептидов.

Расчет типа экскреции уремических токсинов из крови в просвет тощей кишки производится по соотношению концентраций креатинина в сыворотке крови и кишечном соке. Если концентрация креатинина в кишечном соке превышает 50% от ее величины в сыворотке крови, то следует считать, что у пациента высокий тип экскреции. Эффективность ЭС у больных с высоким типом экскреции значительно выше.

Обоснованием обсуждаемого положения служит механизм действия ЭС при ХПН. Установлено, что наибольшая концентрация уремических токсинов имеется в проксимальных отделах тонкого кишечника, в то же время в его дистальных отделах концентрация уремических токсинов значительно ниже, а в толстом кишечнике еще ниже. Эта закономерность объясняется экскрецией уремических токсинов в тонком кишечнике и их обратным всасыванием в толстом кишечнике. Фиксация уремических токсинов на поверхности энтеросорбента с последующим выведением из организма прерывает процесс обратного всасывания их в кровь из кишечника. Отсюда понятно, что чем выше экскреция уремических токсинов в тонком кишечнике, тем больше их элиминация из организма.

Поскольку далеко не всегда возможно определение типа экскреции уремических токсинов в тощей кишке из-за тяжести процедуры зондирования, то предлагается косвенный метод прогнозирования эффективности ЭС, основанный на результатах ретроспективного изучения результатов лечения методом кластерного анализа сходных по определенным параметрам групп больных ХПН. Кластерообразующими данными явились:

1. Концентрации в крови креатинина, мочевины, среднемолекулярных олигопептидов, мочевой кислоты, холестерина, α -холестерина, триглицеридов.

2. Клинические показатели: длительность и выраженность гипертонии, длительность ХПН, частота обострений хронического гломерулонефрита, выраженность гастроэнтеропатии и кожного зуда.

Для уточнения исходных клинических данных сравнивали между собой группы с позитивным и негативным эффектом ЭС. Ниже представлены показатели ХПН, при которых применение ЭС представляется эффективным.

На основании проведенного кластерного анализа исходных перед началом ЭС клинико-лабораторных показателей больных ХПН можно

выделить следующие критерии прогнозирования эффективности ЭС:

1. Концентрация креатинина в крови 0,48–0,55 ммоль/л
2. Концентрация мочевины в крови 19–22 ммоль/л
3. Скорость клубочковой фильтрации 14–21 мл/мин.
4. Артериальное давление 150–155 / 85–88 мм.рт.ст.
5. Длительность заболевания 88–140 месяцев.
6. Длительность ХПН 32–44 месяца.

Представляется целесообразным повторить, что данный метод прогнозирования эффективности ЭС у больных ХПН не учитывает особенностей экскреции уремических токсинов из крови в желудочно-кишечный тракт у конкретного пациента, знание которых может существенно улучшить прогнозирование. Поэтому желательно сочетать результаты данной расчетной методики с определением типа экскреции уремических токсинов из крови в просвет тощей кишки. Применение указанных методик отдельно друг от друга несколько снижает точность прогнозирования.

Эффективность применяемого метода. В основу метода определения типа экскреции уремических токсинов положены данные, полученные на экспериментальных животных, у которых при ХПН увеличивается концентрация уремических токсинов в содержимом желудочно-кишечного тракта. Причем наибольшая концентрация названных токсинов определялась в содержимом проксимальной трети тонкого кишечника.

Анализ соотношения концентраций уремических токсинов в крови и соке тощей кишки больных ХПН позволил выявить два типа экскреции уремических токсинов из крови в просвет тощей кишки. На основании результатов исследования концентраций у 88 больных ХПН со статистически одинаковой концентрацией в крови креатинина, мочевины, среднемолекулярных олигопептидов, мочевой кислоты установлено, что концентрация названных веществ в кишечном соке у лиц с высоким типом экскреции на 42%, больше по креатинину, на 38% больше по мочеине и на 62% больше по среднемолекулярным олигопептидам (вышеприведенные данные имеют высокую степень статистической разницы). Нами установлено, что выявленная закономерность в выделении типов экскреции уремических токсинов прослеживается у больных с ХПН ПА, ХПН ПБ, ХПН ПИА стадии, и лишь у пациентов с ХПН ПИБ стадией различия нивелируются.

Эффект энтеросорбции (использовался уголь СКН-2 в дозе 90–100 мл/сутки) оценивался после

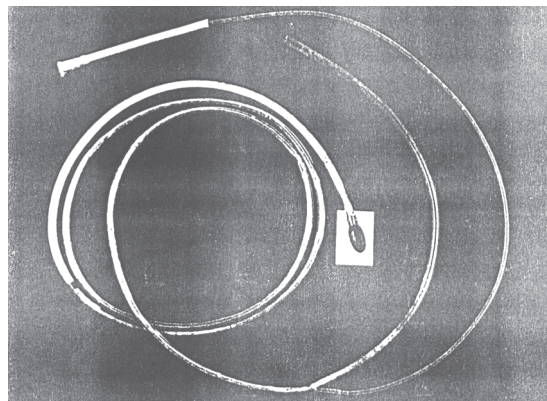


Рис. 1. Зонд для зондирования тощей кишки.

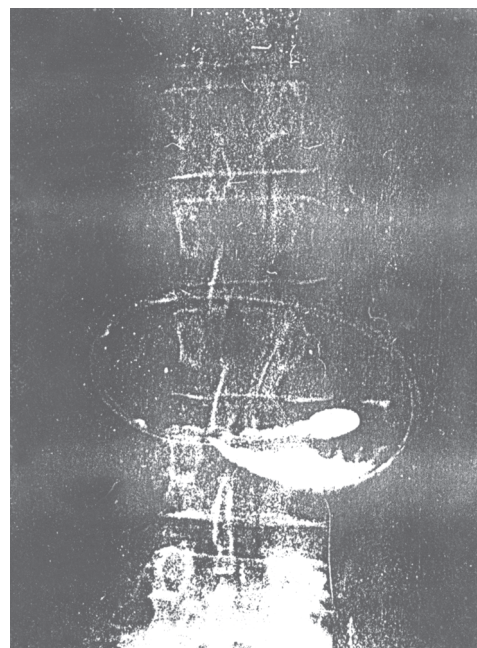


Рис. 2. Рентгенограмма брюшной полости с изображением зонда, находящегося с тощей кишке.

10-дневного курса лечения. За положительный эффект лечения принималось снижение креатинина на 10 и более процентов от исходного уровня креатининемии перед началом курса энтеросорбции. Стабилизирующим эффектом считали отсутствие нарастания креатининемии и выраженный регресс субъективных проявлений. Отрицательным эффектом называли наличие дальнейшего прогрессирования креатининемии и усугубление уремического симптомокомплекса. Перед началом курса ЭС у всех больных был определен уровень экскреции уремических токсинов. Положительный эффект от ЭС был зафиксирован у 27% больных в группе с высоким уровнем секреции уремических токсинов и у 12% больных в группе с низкой секрецией, стабилизирующий эффект соответственно у 67% и 52%, отрицательный эффект соответственно у 6% и 36%.

Анализ корреляционной зависимости между первичным эффектом ЭС и уровнем уремических токсинов в соке тощей кишки, проведенный

раздельно в группе больных с высокой секрецией уремических токсинов и в группе с низкой секрецией уремических токсинов (в качестве статистического метода был использован метод корреляционных отношений), выявил высокостатистическую связь между вышеназванными показателями в группе больных с высокой экскрецией уремических токсинов и отсутствие таковой в группе с низкой экскрецией.

Ретроспективное изучение эффективности энтеросорбции у пациентов с разной степенью выраженности ХПН на основании динамики клинико-лабораторных показателей изучались у 263 больных. Нам представилось целесообразным исследовать динамику жалоб и лабораторных показателей, характерных для ХПН. Выраженность жалоб оценивалась полуколичественно в 4-балльной системе (отсутствие жалоб – 0 баллов, минимальные жалобы – 1 балл, жалобы средней интенсивности – 2 балла, выраженные жалобы – 3 балла). Оценку выраженности клинико-лабораторных показателей производили до начала ЭС, через 10 и 30 дней, 3, 6, 9, 12 и 18 месяцев после начала ЭС.

Применение ЭС уже через 10 дней приема угля приводит к статистически достоверному снижению выраженности большинства симптомов уремии. Достоверно снижается интенсивность головных болей, выраженность отеков, улучшается аппетит, уменьшаются тошнота и рвота, выраженность поносов и болей в животе, интенсивность кожного зуда, уменьшается слабость, уменьшаются нарушения сна и интенсивность кожного зуда. Не изменялась выраженность уремической полинейропатии. Частота и выраженность жалоб на запоры на фоне ЭС существенно не изменялись.

Динамика выраженности изучаемых показателей через месяц лечения ЭС изменилась следующим образом: достоверно сохранился достигнутый

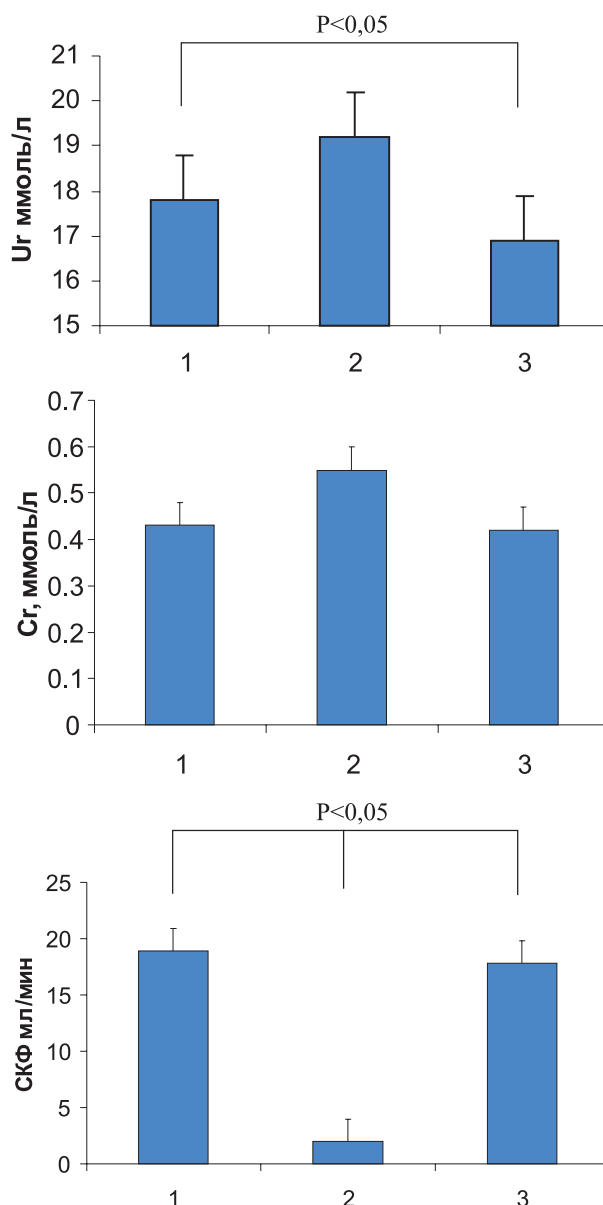


Рис. 3. Динамика концентраций креатинина и мочевины в сыворотке крови и скорости клубочковой фильтрации на фоне ЭС (1), после ее отмены (2), при повторном назначении (3).

Динамика клинико-лабораторных показателей больных ХПН на фоне лечения ЭС ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Периоды наблюдения							
	0	10 дн.	30 дн.	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес	18 мес
n	263	229	205	62	48	30	22	12
Масса тела	68.4±0.9	67.4±1.0	68.3±1.0	691.7	69±2	70.1±2.4	71.4±3	70.5±3.7
Диурез	1.6±0.04	1.72±0.04**	1.77±0.04	1.980.06	2.04±0.09	2.05±0.13	2.03±0.13	2.1±0.1
Креатинин крови	0.59±0.02	0.55±0.02**	0.55±0.02**	0.54±0.02	0.59±0.03	0.63±0.04	0.58±0.03	0.64±0.05
Мочевина крови	22.5±0.7	20.0±0.6	19.3±0.6	19.3±0.9*	20.3±1.0*	21.8±1.5*	20±1.5	22.3±2.3
Эритроциты	3.41±0.05	3.42±0.06	3.43±0.06	3.82±0.07*	3.77±0.08*	3.8±0.09*	3.85±0.11	4.1±0.12
Гемоглобин	107±1.5	108.3±1.7	109.1±1.5	119.6±2.1	117.2±2.2*	118.4±2.6*	110.5±3.9	127.2±3.6
Белки крови	69.2±0.6	70.1±0.7	70.9±0.6	71.8±1.0	72.9±0.9*	72±0.7*	72±0.7*	72.2±0.8
Альбумины крови	53.4±0.4	54.2±0.5	53.6±0.5	57.8±0.8	59.0±0.9	58.8±0.9	60±0.8	62.1±0.7
А/Г коэффициент	1.17±0.02	1.2±0.02*	1.17±0.02	1.29±0.03	1.9±0.03	1.28±0.02	1.3±0.02	1.3±0.03
Клубочк. фильтрация	13.9±0.7	14.6±0.6	14.8±0.7	14.1±1.1	13±1.4	11.2±0.9	11.14±0.9	12.1±1.7
СМ 1-7	2832.2±243	1960±125	1811±119	-	-	-	-	-
СМ 2-5	1845±186	1136±98	1347±210*	-	-	-	-	-
Мочевая кислота	0.51±0.01	0.48±0.03	0.47±0.02	0.32±0.01	0.43±0.1	0.32±0.02	0.33±0.01	0.32±0.02

Примечание: * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$; *** - $p < 0.001$

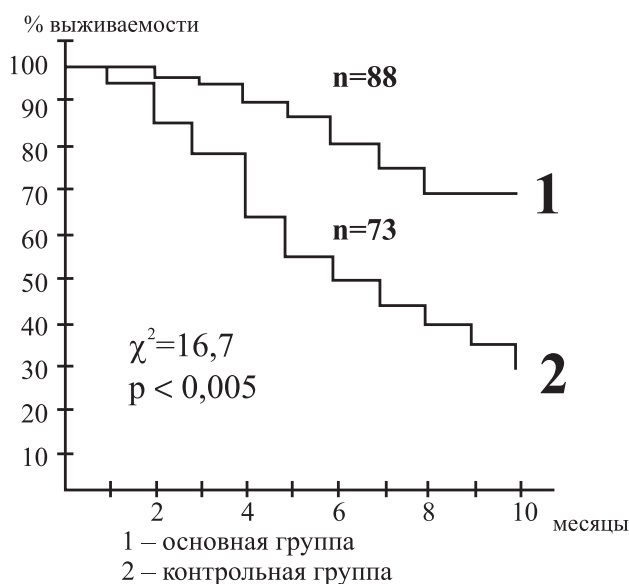


Рис. 4. Актuariальная выживаемость больных с ХПН на фоне ЭС по сравнению с контрольной группой.

положительный эффект в снижении интенсивности головных болей, нарушений сна, зуда, слабости, нарушения аппетита, тошноты, рвоты, поноса, болей в животе (по отношению к исходному состоянию). По-прежнему не было динамики в интенсивности проявлений уремической полинейропатии, жалоб на запоры. Средняя выраженность отеков статистически не отличалась от исходных цифр. Результаты наблюдения за динамикой частоты и выраженности жалоб больных ХПН (всей группы в целом) в последующие временные интервалы (месяц, 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев, год и 18 месяцев) свидетельствуют о том, что достигнутый за счет ЭС клинический эффект сохранялся. Результаты наблюдения за динамикой лабораторных показателей изучаемой группы представлены в таблице, из которой следует, что спустя 10 дней после начала ЭС достоверно снизились уровни креатинина и мочевины крови: соответственно креатинин крови с $0,59 \pm 0,02$ ммоль/л до $0,55 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,01$), мочевина крови с $22,5 \pm 0,7$ ммоль/л до $20 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,01$). Концентрация СМТ крови на фоне ЭС имела тенденцию к снижению следующим образом: СМТ 1–7 фракций с 2832 ± 243 ммоль/л до 1960 ± 123 ммоль/л, СМТ 2-5 фракций с 1845 ± 186 ммоль/л до 1136 ± 98 ммоль/л. Концентрация мочевой кислоты в крови спустя 10 дней лечения ЭС существенно не изменилась.

Величина клубочковой фильтрации спустя 10 дней лечения ЭС достоверно ($p < 0,05$) увеличилась с $13,9 \pm 0,7$ мл/мин до $14,6 \pm 0,6$ мл/мин. Остались на прежнем уровне концентрация общего белка крови, альбуминов и А/Г коэффициента. Не

изменились концентрация гемоглобина и число эритроцитов крови.

Спустя месяц после начала ЭС остаются на достигнутом уровне концентрации: креатинина ($0,55 \pm 0,02$ ммоль/л) и мочевины ($19,3 \pm 0,6$ ммоль/л), СМТ 1-7 фр. (1811 ± 119 мкмоль/л) и СМТ 2-5 фр. (1347 ± 210 мкмоль/л), общий белок крови ($70,9 \pm 0,6$ г/л), альбумины крови и А/Г коэффициент (соответственно $53,6 \pm 0,5$ г/л и $1,17 \pm 0,02$), гемоглобин ($109,1 \pm 1,5$ г/л), число эритроцитов ($3,43 \pm 0,06 \times 10^9$ кл/л). Сохраняется достигнутый к 10-му дню уровень клубочковой фильтрации ($14,8 \pm 0,7$ мл/мин). Достоверно ($p < 0,05$) снижается концентрация мочевой кислоты с $0,51 \pm 0,01$ ммоль/л (исходно) до $0,47 \pm 0,02$ ммоль/л. Некоторое нарастание показателей азотемии наблюдается после 6 месяцев лечения ЭС: уровень креатининемии и мочевины крови практически возвращаются к исходной концентрации. Следует отметить факт стабильности показателей белкового обмена и массы тела в течение всего периода лечения ЭС. Данный факт, на наш взгляд, свидетельствует об отсутствии истощающего влияния ЭС на организм больного.

Нам представилось целесообразным обобщить результаты наблюдения за динамикой уровня креатинина и мочевины крови у больных ХПН на фоне лечения ЭС, ее отмены и повторного назначения. Следует отметить, что подобные действия осуществлялись сугубо по субъективным причинам (недопоставка энтеросорбента, личные обстоятельства больного и т.д.) и ни в одном случае не имели направленного действия со стороны лечащего врача. Как видно из рис. 3, отмена ЭС приводила к статистически достоверному увеличению уровня креатинина и мочевины. Повторное назначение ЭС приводило к достоверному снижению названных показателей после 10 дней лечения. Оценка динамики клубочковой фильтрации представляется неоднозначной с одной стороны в силу обратной зависимости этого показателя от уровня креатининемии (исследование СКФ с помощью инулина не применялось), с другой стороны не имеется данных, которые отвергали бы возможное улучшение функции нефрона в условиях снижения уремического эндотоксикоза.

Исследование актуариальной выживаемости больных ХПН на фоне лечения энтеросорбцией

Метод актуариальной (функциональной) выживаемости (АВ) широко применяется в нефрологии для интегральной оценки результатов лечения различными методами и позволяет вычислить количественные характеристики эффективности терапии в виде процента больных, не выбывших за

избранный временной интервал из изучаемой и контрольной групп. АВ была определена в группе, состоящей из 88 больных ХПН разной степени выраженности и включавшей пациентов с различными заболеваниями.

АВ у исследуемой группы больных ХПН, получающих ЭС, оказалась достоверно выше, чем в контрольной группе ($t = 16,7, p < 0,001$). Из рис.4 следует, что спустя 3 месяца лечения в исследуемой группе осталось 99% больных, в то время как в контрольной группе за указанный промежуток вре-

мени осталось 82% больных. Спустя 6 месяцев лечения в контрольной группе осталось 58% больных, а в исследуемой 87%. Через 9-месячный интервал в исследуемой группе было 75% больных, а в контрольной группе 40%.

В заключение следует отметить, что эффективность применения энтеросорбции у больных ХПН может быть существенно повышена за счет правильного прогнозирования назначения этого вида терапии.

Поступила в редакцию 18.12.2004 г.

© Л.А.Строкова, 2005
УДК 617.731-002.4-073.4

Л.А. Строкова

СЛУЧАЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕКРОТИЧЕСКОГО ПАПИЛЛИТА

L.A.Stroкова

A CASE OF ULTRASOUND DIAGNOSIS OF NECROTIC PAPILLITIS

Кафедра лучевой диагностики Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, Россия

Ключевые слова: острый пиелонефрит, папиллярный некроз.

Key words: acute pyelonephritis, necrotic papillitis.

Впервые некротический папиллит (НП) был описан Н.Фридрихом (N.Friedreich) в 1877 году. Основой патогенеза данного заболевания служат гемодинамические расстройства в мозговом веществе почки, приводящие к некрозу и отторжению почечных сосочков. По причинам возникновения различают первичный и вторичный НП. При первичном НП сосудистые нарушения являются ведущими. Анатомо-физиологические особенности строения мозгового вещества, изменения реологических свойств крови, замедление кровотока приводят к развитию необратимых ишемических изменений с некрозом почечных сосочков. Ангиопатический механизм развития НП наблюдается преимущественно у больных с сахарным диабетом [1]. При вторичном НП пусковым механизмом служат уродинамические нарушения, внутрипочечный стаз мочи, повышение давления в полостной системе с формированием форникальных рефлюксов [2]. Заброс инфицированной мочи через решетчатое поле способствует развитию гнойно-некротических изменений в мозговом веществе, что в сочетании с гемодинамическими расстройствами приводит к некрозу сосочков мозгового вещества почки [3]. НП, связанный с инфекцией, наблюдается как осложнение гнойного пиелонефрита.

В диагностике НП имеет значение клиническая симптоматика, лабораторная диагностика и методы медицинской визуализации. Клинически некроз почечных сосочков проявляется значительной макрогематурией, болями по типу почечной колики, связанными с обтурацией мочевыводящих путей сгустками крови, интоксикацией на фоне основного заболевания. В мочевом осадке обнару-

живают фрагменты некротизированной стромы почечных сосочков. Особенностью течения НП является быстрое образование мочевых камней в почках, что обусловлено солевой инкрустацией некротизированных тканей и взаимодействием инфицированной мочи и крови в просвете полостной системы в условиях уростаза. Из методов медицинской визуализации в литературе представлены данные рентгенологического обследования больных с НП. На обзорных рентгенограммах выявляют тени обызвествления в проекции почечных пирамид. При экскреторной урографии выявляют изменения контуров сосочков, ампутации чашечек, признаки образования свищей и затека контрастного вещества в мозговое вещество почки. Следует отметить, что применение рентгенологического исследования имеет ограничения, связанные с функциональными нарушениями почек, необходимостью использования рентгеноконтрастных веществ, обладающих целым рядом побочных действий [4]. Сонографические критерии диагностики НП в литературе крайне малочисленны и противоречивы [5]. Приводим случай сонографической диагностики НП.

Пациент И., 26 лет, с 12.04.02 г. находился на лечении в реанимационном отделении с диагнозом: «Закрытая черепно-мозговая травма. Ушиб головного мозга тяжелой степени со сдавлением левого полушария острой субдуральной гематомой, правого полушария – острой эпидуральной гематомой. Перелом правых теменной и височной костей. Дислокационный синдром II-III ст.». Неоднократно подвергался нейрохирургическим вмешательствам по поводу основного заболевания (14.04.02 г., 17.04.02 г.). Несмотря на проводимое лечение, состояние больного оставалось тяжелым, осложнившимся гнойным трахеобронхитом, гнойным менингитом, острым пиелонефритом. В анализах мочи отмечалась значительная протеинурия, лейкоцитурия, микрогематурия. На 37-е

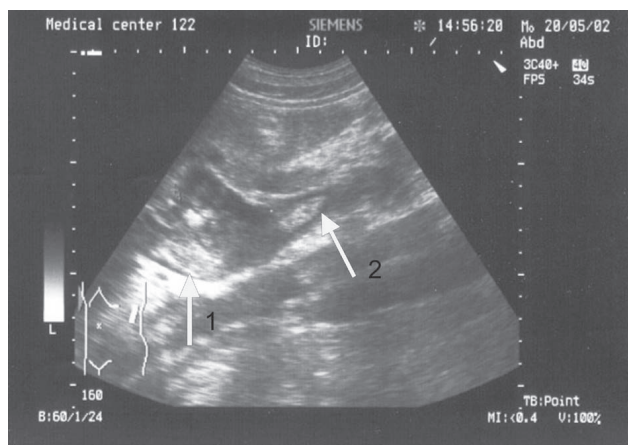


Рис.1. Сонограмма левой почки (Simens Sienna, 3,5 мГц).
1 – Плотные сгустки крови в расширенной лоханке.
2 – Расширенный мочеточник со сгустками крови.

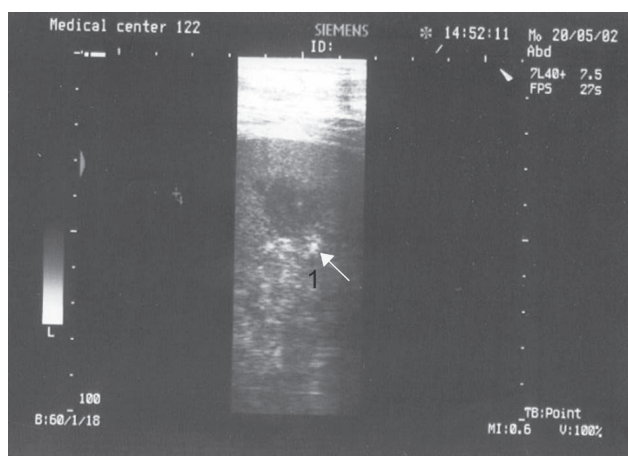


Рис. 2. Сонограмма почечной паренхимы (Simens Sienna, 7,0 мГц).
1 – Эхоплотная инкрустация в некротизированном почечном сосочке.

сутки появилась макрогематурия, по уретральному катетеру поступала моча, ярко окрашенная кровью. Отмечалась гиперкреатининемия до 0,31 ммоль/л. На 40-е сутки отмечено прекращение поступления мочи по уретральному катетеру, что клинически расценено как проявление ОПН. Проведено УЗИ мочевыводящей системы и почек. Протокол УЗИ: «Мочевой пузырь объемом 60 куб. см, полость его выполнена плотными неоднородными по структуре включениями (сгустки крови). Почки симметрично увеличены в размерах, правая 134 x 64 мм, левая 129 x 67 мм, имеют ровные контуры, полостные системы обеих почек расширены – чашечки до 20 мм, лоханки до 38 мм, выполнены эхоплотными рыхлыми включениями (сгустки крови). Мочеточники расширенные на всем протяжении, заполнены сгустками крови. Паренхима справа утолщена до 26 мм, кортикальный слой умеренно повышенной эхогенности, пирамиды увеличены до 18 мм, треугольной формы, в проекции сосочков лоцируются эхоплотные структуры без акустической тени (зоны некроза). Паренхима левой почки также утолщена до 28 мм, кортикальный слой умеренно повышенной эхогенности, пирамиды увеличены до 18-19 мм, треугольной формы, в проекции сосочков лоцируются эхоплотные структуры без акустической тени (зоны некроза). Заключение: Ультразвуковые признаки

интерстициального отека почечной паренхимы. Некротический папиллит с форникальным кровотечением. Нарушение уродинамики – тампонада полостных систем, мочеточников обеих почек, тампонада мочевого пузыря» (рис. 1, 2). Выполнена лумботомия справа с ревизией правой почки, установлена круговая нефростомы. При динамическом ультразвуковом исследовании через неделю: «Размеры почек без изменений, сохраняются признаки интерстициального отека паренхимы, справа незначительное улучшение уродинамики, положение нефростомы правильное, слева – сохраняются нарушения уродинамики прежней выраженности, полостная система и мочеточник расширены, содержат плотные сгустки крови. С обеих сторон в проекции сосочков почечных пирамид выявлены эхоплотные структуры, дающие четкие акустические тени (инкрустация кальцием некротизированных сосочков). Мочевой пузырь пустой (уретральный катетер), полость свободна. Заключение: Сохраняются признаки интерстициального отека паренхимы почек. Некротический папиллит с кальцификацией некротизированных почечных сосочков. Уродинамические нарушения справа с умеренной положительной динамикой, слева – сохраняется тампонада полостной системы и мочеточника сгустками крови». Произведена ревизия и дренирование левой почки, из

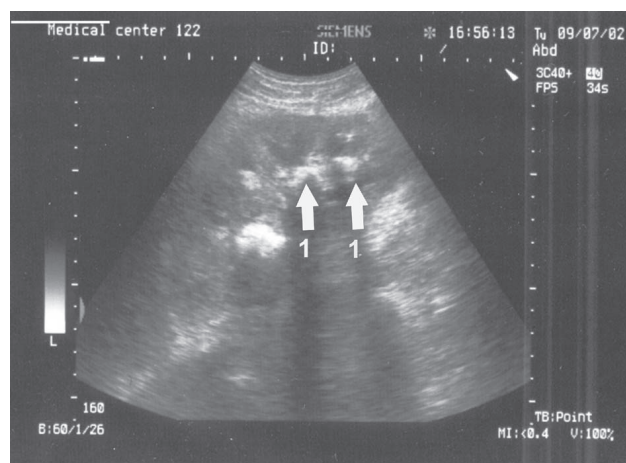


Рис. 3. Сонограмма левой почки (Simens Sienna, 3,5 мГц).
1 – Кальцификаты с акустическими тенями в почечных сосочках.

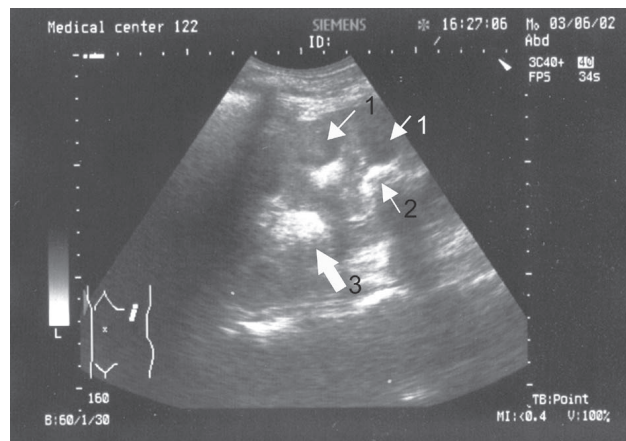


Рис. 4. Сонограмма правой почки (Simens Sienna, 3,5 мГц).
1 – Пирамиды округлой формы.
2 – Кальцификаты в почечных сосочках.
3 – Конкременты в виде конгломерата в полостной системе.

лоханки и мочеточника эвакуировано большое количество плотных сгустков крови, установлена круговая нефроста. После дренирования обеих почек гематурия уменьшилась, позже прекратилась. Динамическое УЗИ почек на 64-й день госпитализации: «Размеры почек незначительно уменьшились, близки к норме, интерстициальный отек с признаками умеренного регресса (пирамиды до 13-15 мм, округлой формы). Уродинамические нарушения купированы, полостные системы, мочеточники свободны, не расширены. Обращают на себя внимание множественные эхоплотные образования до 8-12 мм, дающие акустическую тень, в проекции почечных сосочков обеих почек, полостных системах. Заключение: Признаки регресса интерстициального отека почечной паренхимы. Уродинамических нарушений не выявлено. Кальцификаты почечных сосочков обеих почек (разрешение некротического папиллита), конкременты полостных систем обеих почек» (рис. 3, 4). В анализах мочи сохранялась протеинурия, умеренная лейкоцитурия, микрогематурия. Креатинин крови снизился до 0,17 ммоль/л. В дальнейшем, несмотря на проводимое лечение, состояние больного ухудшилось на фоне выраженной интоксикации, генерализованной инфекции, полиорганной недостаточности. 27.08.02 г. наступила смерть при нарастании явлений сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности. Данные патолого-анатомического исследования почек: «Почки размерами: правая – 12 x 5,5 x 4 см, левая – 11 x 4,5 x 4 см. Лоханка правой почки полностью заполнена желтым камнем в виде рыхлого конгломерата. В лоханке левой почки такой же рыхлый конгломерат. Слизистая оболочка лоханок грязно-зеленого цвета, местами с плотно удерживающими частичками песка. Ткань почек на разрезе темного буровато-красного цвета, тусклая. Граница между кор-

ковым и мозговыми слоями сглажена, почечные сосочки инкрустированы плотными структурами желтоватого цвета. Капсула почек снимается легко, обнажая гладкую поверхность. Мочеточники проходимы, слизистая их грязно-синюшного цвета. Заключение: Пиелонефрит. Двухсторонний некротический папиллит. Мочекаменная болезнь, камни обеих почек».

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможности ультразвуковой диагностики в выявлении заболеваний почек. Особенность данного сообщения в том, что в отсутствии узкоспециальных сведений по результатам ультразвукового исследования было диагностировано достаточно редкое заболевание – НП с форникальным кровотечением, получившее подтверждение при постмортальном патолого-анатомическом исследовании.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Хэгглин Р. *Дифференциальная диагностика внутренних болезней*. М., 1997; 656
2. Шулутоко БИ. *Воспалительные заболевания почек*. Ренкор, Санкт-Петербург, 1998; 139-142
3. Струков АИ, Серов ВВ. *Патологическая анатомия*. Медицина, М., 1995; 413
4. Пытель ЮА, Золотарев ИИ. *Ошибки и осложнения при рентгенологическом исследовании почек и мочевых путей*. Медицина, М., 1987; 225-236
5. Биссет Р, Хан А. *Дифференциальный диагноз при абдоминальном ультразвуковом исследовании*. Белмедкнига, Витебск, 1997; 140-141

Поступила в редакцию 07.11.2004 г.

© А.Ш.Румянцев, 2005
УДК 616.61-008.64-036.11-08

А.Ш.Румянцев

ОСОБЕННОСТИ ВРАЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРЕРЕНАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

A.Sh.Rumyantsev

SPECIFIC FEATURES OF MEDICAL STRATEGY IN THE TREATMENT OF ACUTE RENAL FAILURE

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

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, преренальная.

Key words: acute renal failure, prerenal.

Вопрос:

Спрашивает врач-нефролог отделения диализа Мурманской областной клинической больницы Чаушник Елизавета Владимировна.

Наиболее популярная классификация подразделяет острую почечную недостаточность (ОПН) на преренальную, ренальную и постренальную. Расскажите об особенностях лечебной тактики при преренальной ОПН.

Ответ:

Отвечает доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова А.Ш.Румянцев.

Под почечной недостаточностью понимают патологическое состояние, характеризующееся нарушением почечной регуляции гомеостаза организма с частичным или полным нарушением образования и (или) выделения мочи. Острая почечная недостаточность развивается быстро, в течение нескольких часов – дней. Обязательным ее признаком является повышение в сыворотке крови креатинина более 0,3 ммоль/л. Однако врач общей практики обращает обычно внимание на олигурию, то есть выделение менее 500 мл мочи за сутки. Стоит подчеркнуть, что олигурия при ОПН развивается лишь в 50–70% случаев [1]. Следовательно, у пациентов, входящих в группу риска, тщательный лабораторный контроль должен осуществляться регулярно.

Преренальная ОПН развивается тогда, когда гломерулярная фильтрация снижается вследствие падения эффективного почечного кровотока.

По основному механизму развития преренальную ОПН можно подразделить на следующие варианты:

- Потеря жидкости: кровотечение, рвота, диарея, лихорадка, применение диуретиков, недостаточное потребление жидкости.

- Перераспределение жидкости: гепатопатия, нефротический синдром, кишечная непроходимость, панкреатит, перитонит, недостаточность питания.

- Снижение сердечного выброса: кардиогенный шок, порок сердца, миокардит, острый инфаркт миокарда, аритмия, хроническая сердечная недостаточность, ТЭЛА, тампонада сердца.

- Периферическая вазодилатация: гипотония, сепсис, гипоксемия, анафилактический шок, лечение интерлейкином 2 или интерфероном.

- Почечная вазоконстрикция: снижение синтеза простагландинов, применение альфа-адреномиметиков, циклоспорина, такролимуса, гепаторенальный синдром, гиперкальциемия.

- Расширение выносящей артериолы нефрона: применение ингибиторов АПФ.

В терапевтических отделениях преренальная ОПН чаще всего развивается при сердечной и печеночной недостаточности, в хирургических – при острых заболеваниях брюшной полости, сепсисе. В отдельную группу риска стоит отнести пожилых больных из-за высокой частоты у них гиповолемии и атеросклеротического поражения почечных артерий. Особого внимания они заслуживают в случае приема ингибиторов АПФ, диуретиков, НПВС [2].

Преренальная ОПН быстро обратима в случае надлежащей коррекции, вызвавшей ее причины, однако в пределах трех суток может развиваться ишемическое повреждение проксимальных канальцев почек и происходить переход

Лабораторные показатели мочи при преренальной и ренальной ОПН

Показатель	Преренальная	Ренальная
Осмолярность мочи, мосмоль/кг	> 500	< 350
Натрий мочи, ммоль/л	< 20	> 40
Отношение осмолярность мочи /плазмы	> 1,5	< 1,2
Отношение мочевины мочи/плазмы	> 8	< 2
Отношение креатинин мочи/плазмы	> 40	< 20
Отношение Na мочи/клиренс креатинина	< 1	> 2
FeNa (фракционная экскреция натрия)	< 1	> 2

Таблица 1 дующие данные лабораторной диагностики. Самый простой показатель – удельный вес мочи (при преренальной ОПН моча всегда есть) более 1020. В табл. 1. приведены значения наиболее информативных показателей, позволяющих уверенно диагностировать преренальную ОПН. Однако ориентироваться на них можно лишь в том случае, когда пробы крови и мочи взяты до начала активной инфузионной и/или диуретической терапии.

Состав питательных смесей для энтерального питания

Название	На 1 л смеси			Ккал/мл
	белок, г	углеводы, г	жиры, г	
Нутриэн Нефро, Россия	25,8	126	52	1,0
Ренамин, Россия	50,5	54,6		0,5
Нутрикомп АДН ренал, Германия	36,8	100,2	41,3	1,0
Унипит, Россия	40	129	36	1,0
Нутризон, Голландия	40	122	39	1,0

Таблица 2

Проба Мак-Клора–Олдрича

Степень дегидратации	Время рассасывания волдыря, минуты	Потребность в жидкости, мл/кг в сутки
1	30-40	50-80
2	15-20	80-120
3	5-15	120-170

Таблица 3

преренальной в ренальную ОПН. Смертность среди больных, госпитализированных по поводу преренальной ОПН, не превышает 7% [3].

Из всего вышесказанного следует, что основной мерой профилактики преренальной ОПН является строгий контроль водного баланса, особенно у лиц повышенного риска. С сожалением приходится признать, что эта простейшая мера не выполняется иногда даже в специализированных стационарах.

Лечение пациентов с преренальной ОПН имеет ряд особенностей, поэтому важно убедиться, что перед вами пациент именно с преренальной ОПН. Весьма существенную помощь в этом отношении окажет катетеризация центральной вены и измерение центрального венозного давления (ЦВД). При преренальной ОПН его значение не будет превышать 5 см водного столба. В ситуации, когда прямое измерение ЦВД невозможно или больной не согласен на процедуру, приходится ориентироваться на косвенные признаки: ортостатическую или истинную гипотензию, сухость кожных покровов и видимых слизистых, снижение тургора кожи и тонуса глазных яблок, отсутствие видимой пульсации наружной яремной вены в строго горизонтальном положении, результаты биоимпедансометрии.

Следует помнить, что на перечисленные показатели может оказывать влияние ряд причин, поэтому наиболее ценную информацию предоставляют сле-

пудинги, после стабилизации состояния пациента (диурез более 1 л в сутки, нормализация уровня калия крови, отсутствие нарастания концентрации креатинина и мочевины крови) постепенно добавляют фруктовые и овощные соки, затем фрукты и овощи. Количество белка должно быть не меньше 0,7 г/кг массы тела в сутки. Однако у послеоперационных больных, пациентов с лихорадкой или пониженным питанием его величина может повышаться до 1,25-1,5 г/сут. Весьма удобно использовать специальные сухие смеси, перечисленные в табл. 2.

Следующим необходимым лечебным мероприятием при преренальной ОПН (за исключением выраженной левожелудочковой сердечной недостаточности) является регидратация. Использовать диуретики можно только тогда, когда удалось восполнить дефицит жидкости. Количество жидкости определяется в зависимости от конкретной ситуации. Если у пациента исходно нет анемии или дефицита массы тела, то ориентировочно дефицит жидкости можно определить по следующей формуле [4]:

Дефицит жидкости, л = $(1 - 0,4/\text{Гт}) \times 0,2 \times \text{МТ}$, где

Гт – гематокрит, ед

МТ – масса тела в кг

Можно ориентироваться на среднюю потребность организма в жидкости, составляющей в среднем 35-40 мл/ в сутки. Не потеряла своей зна-

чимости и проба Мак-Клюра–Олдрича [5]. Напомним, что при внутривенном введении 0,25 мл физиологического раствора полное исчезновение волдыря происходит в течение 45–60 минут при отсутствии дефицита жидкости. Потребность в жидкости в зависимости от результатов пробы представлена в табл. 3.

При проведении регидратации хотел бы обратить Ваше внимание на два обстоятельства. Во-первых, не нужно стремиться ввести весь расчетный объем дефицита жидкости за одни сутки. Главное – добиться стабилизации гемодинамики. Во-вторых, парентерально имеет смысл вводить лишь ту часть дефицита жидкости, которую пациент не способен выпить самостоятельно. В период олигурии объем жидкости, вводимой парентерально, не должен превышать 2,5–3,0 литров в сутки. Темп инфузии составляет не более 500 мл/час. Каждый час необходимо определять ЦВД. Цель – добиться устойчивого повышения ЦВД до величины 8–10 см водного столба.

Для этого можно использовать 5% раствор глюкозы, растворы на основе гидроксиэтилкрахмала (стабизол ГЭК 6% и 10%, рефортан ГЭК 6% или 10%, хаес-стерил 6% и 10%), растворы на основе желатина (гелофузин, желатиноль), растворы декстранов (полиглюкин, макродекс, реополиглюкин, реомакродекс), 5% или 10% раствор альбумина. При этом нужно помнить, что чем меньше молекулярная масса раствора, тем больше воды он связывает, но тем меньше циркулирует в сосудистом русле. Так, реополиглюкин сильнее связывает воду по сравнению с полиглюкином, но эффект его кратковременный.

В период восстановления диуреза объем вводимой энтерально и парентерально жидкости должен соответствовать величине диуреза. Для восполнения потерь электролитов в рацион желательны компоты из сухофруктов (2–3 л в сутки и более), молока, фруктовых соков, овощных супов и подсаливание пищи по вкусу. Для парентерального введения удобно воспользоваться раствором Рингера, поляризующей смесью, лактасолом либо другими доступными кристаллоидами. Для того, чтобы точнее определить, какое количество основных электролитов требуется пациенту, нужно не реже

1 раза в 2 дня определять их концентрацию в крови и в суточной моче.

Потребление калия при олигурии ограничивают до 1,6–1,9 г в сутки, чтобы поддерживать его нормальный уровень в плазме. При гиперкалиемии отменяют ингибиторы АПФ и производят инфузию 250 мл 10% раствора глюкозы с добавлением 6 ЕД инсулина, 20 мл 10% раствора глюконата кальция. При выраженном метаболическом ацидозе (уровень стандартного бикарбоната крови 15 ммоль/л и ниже) вводится 4% раствор гидрокарбоната натрия.

Среди препаратов, улучшающих почечный кровоток, обычно используют добутамин и дофамин. При сердечной недостаточности и нормальном систолическом АД рекомендуется внутривенное введение добутамина (до 10–20 мкг/кг в минуту), обладающего выраженной кардиотонической активностью. При низком систолическом АД более целесообразно назначить допамин (увеличивая дозу с 2 до 5–15 мкг/кг в минуту). Следует по возможности избегать применения сосудосуживающих средств типа мезатона, адреналина. Применение кордиамина, сульфокамфокаина, стероидных гормонов, эуфиллина, трентала особого смысла не имеет.

При своевременном начале терапевтических мероприятий потребности в проведении острого гемодиализа у пациентов с прerenальной ОПН, как правило, не возникает. Тем не менее при выраженной гипергидратации, гиперкалиемии иногда приходится проводить до 3–5 сеансов ежедневного гемодиализа [6].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Liano F: Severity of acute renal failure: The need of measurement. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 [suppl 4] : 229–238
2. Lameire N, Hoste E, Van Loo A et al. Pathophysiology, causes, and prognosis of acute renal failure in the elderly. *Ren Fail* 1996; 18: 333–346
3. Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R. Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 191–198
4. Рябов ГА. Синдромы критических состояний. Медицина, М., 1994; 36
5. Сумин СА. Неотложные состояния. Медицинское информационное агентство, М., 2002; 48
6. Canaud B, Mion C: Extracorporeal treatment of acute renal failure: methods, indications, quantified and personalized therapeutic approach. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1995; 24: 271–313

Поступила в редакцию 16.01.2005 г.

© В.Б.Чупрасов, 2005
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38

В.Б. Чупрасов

КРАТНОСТЬ ДИАЛИЗА. НОВОЕ ИЛИ... ХОРОШО ЗАБЫТОЕ СТАРОЕ?

V.B. Chuprasov

MULTIPLES OF DIALYSIS. THE NEW OR... THE FORGOTTEN OLD?

Кафедра внутренних болезней медико-профилактического факультета с курсом повышения квалификации Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, Россия

Ключевые слова: гемодиализ, адекватность, диализные индексы.

Key words: hemodialysis, adequacy, dialysis indices.

*Памяти великого
В. Scribner посвящается*

Девяностые годы прошлого века в гемодиализе ознаменовались возобновлением интереса к проблеме адекватности диализа, или, как часть авторов скромно начала называть этот термин, «дозе» диализа. Впервые понятие об адекватности диализа в литературу ввели великий В. Scribner и А. Vaab в 1975 г. [1]. В эту проблему включались, во-первых, такие показатели процедуры, как недельное диализное время и клиренс диализатора по витамину В₁₂, во-вторых, клинический показатель – степень выраженности полинейропатии. Вспомним, с чего все начиналось. А начиналось все в начале 60-х годов с еженедельных сеансов гемодиализа по 24 часа, с последующим переходом в режим трехразовых еженедельных сеансов по 8 часов (24 час/нед) и с теории среднемoleкулярной токсичности уремии. По прошествии тридцати лет после этого, можно с уверенностью сказать, что большинство из «диализного» сообщества не поняло основной идеи и, с «легкой руки» В. Scribner'a, ринулось в поиски «средних молекул» и путей их «изгнания» из больного созданием все более проницаемых мембран, применением гемосорбции, к чему автор этой статьи также «приложил руку». В начале 80-х годов появились первые критические статьи о среднемoleкулярной токсичности уремии, а к концу 80-х годов эта теория заняла свое место в истории. В 1984 году А.Р. Lundin и соавт. [2] опубликовали статью о недостатках документации при описании диализа, в которой указывалось, что менее половины авторов в своих работах, посвященных диализу, указывают его, хотя бы косвенные, характеристики. В те же годы F. Gotch и A. Sargent разработали одно- и двухпуловые кинетические модели

уремии, первая из которых легла в основу всех диализных индексов [3].

В первой половине 80-х годов было предложено определение диализного расписания с помощью диализного индекса по креатинину, использование актуаральной выживаемости больных, как абсолютного критерия оценки качества терапии, и вычисление соматических индексов для определения скорости прогрессирования симптомов уремии на гемодиализе [4, 5]. Далее было введено понятие «оптимального» ($DI_{Cr} \geq 1,3$) диализа [6]. Тогда же был сформирован так называемый «треугольник адекватности диализа», в котором диализный индекс по креатинину (DI_{Cr}) имеет прямую коррелятивную взаимосвязь с выживаемостью больных (S), обратную коррелятивную взаимосвязь со скоростью прогрессирования симптомов уремии (CI_U), а между двумя последними показателями также имеется жесткая обратная коррелятивная взаимосвязь (рисунок). Этот период завершился появлением индекса Kt/V, который и получил наибольшее распространение в настоящее время [7].

В классическом варианте Kt/V практически идеально, исходя из однопуловой модели распределения мочевины, описывает единичный сеанс диализа, позволяет вычислять время сеанса диализа, но в исходных формулах была опущена кратность диализа. Заложенная в Kt/V простота, повела к теоретическому обоснованию короткого диализа, поскольку его основную составляющую – клиренс диализатора – можно увеличивать до бесконечности путем создания все более и более проницаемых мембран, увеличением площади диализатора и, самое основное, скорости кровотока в процессе проведения сеансов. Толчком к дальнейшему развитию Kt/V, появлению массы формул для вычисления при различных условиях и использованию URR, на наш взгляд, послужила диссоциа-

ция между великолепным (до 1,8!) Kt/V и не вполне удовлетворительными конечными результатами работы – относительно невысокой выживаемостью пациентов [8,9]. К сожалению, в нашей стране, вероятно, в связи с недоступностью классических работ, посвященных диализу, эти рекомендации стали рассматриваться чуть ли не как откровение, тем более, что только единицы отечественных докторов знакомы с работами «основоположников» диализа в подлиннике [10,11]. Дело дошло до создания аппаратов «искусственная почка», в которые заложена опция автоматического определения Kt/V во время сеанса гемодиализа! Некоторые сомнения у части врачей появились только в самом конце 90-х годов после сообщения G. Loran, посвященного классическому диализу с совершенно фантастическими, даже по мировым меркам, результатами [12].

В 2002 году великий B. Scribner [13], выступая с критикой Kt/V и последиализной концентрации мочевины, предложил описывать адекватность гемодиализа с помощью диализного произведения (HDP), т.е. произведения времени единичного диализа (t_d) умноженного на квадрат недельной кратности (S_w):

$$HDP = t_d \times (S_w)^2 \quad (1)$$

Из формулы диализного произведения следует, что «стандартный» режим диализа, т.е. четырехчасовые сеансы три раза в неделю, дают произведение, равное 36, в то время как те же 12 часов в неделю при шестипазовой кратности дают произведение 72, что приближается к «идеальному» диализу G. Loran.

Во всех диализных индексах, использующихся в настоящее время для определения диализного расписания, за основу используется тезис о неизменности клиренсных характеристик диализаторов в ходе диализа и соответствие последних данным из аннотаций к диализаторам, полученным в условиях *in vitro*. Следующим постулатом, который используется при вычислении диализных индексов и времени гемодиализа, принимается однопуловая модель распределения и выведения маркеров уремии. Из опыта практической работы известно, что в ходе проведения реального сеанса гемодиализа клиренсные характеристики диализаторов отлича-

ются от заявленных фирмами-производителями, причем в меньшую сторону. В табл. 1 приведены факторы, которые влияют на изменение клиренсных характеристик диализаторов.

Как следует из табл. 1 уменьшение величин клиренсов диализаторов возможно за счет повторного использования, рециркуляции крови и уменьшения концентрации веществ в артериальной крови при проведении сеанса диализа.

По всем стандартам повторной обработки диализаторов допускается снижение объема заполнения до 80% от исходной величины, а это – уменьшение площади диализной мембраны и соответствующее снижение исходных клиренсных характеристик. В доступной нам литературе не встретилось указаний на попытку коррекции этого снижения, которая возможна только соответствующим увеличением времени (при пятичасовом диализе добавление одного часа продолжительности сеанса).

Следующим фактором, снижающим клиренсные характеристики диализаторов, является рециркуляция крови в ходе сеанса гемодиализа, которая даже по американским стандартам допустима до 15%. Причины этого могут быть в недостаточном кровотоке по артериовенозной фистуле (вариант рециркуляции при двухходовом катетере мы даже не будем обсуждать), высокая скорость кровотока, не соответствующая дебиту крови, и близкое расположение артериальной и венозной игл. Индекс рециркуляции вычисляется по формуле:

$$R(\%) = 100 \times \frac{C_s - C_A}{C_s - C_v}, \quad (2)$$

где: C_s – концентрация вещества в крови, взятой из вены противоположной руки (ммоль/л); C_A – концентрация вещества в артериальной магистрали (ммоль/л); C_v – концентрация вещества в венозной крови (ммоль/л).

С одной стороны, частое определение индекса рециркуляции затруднительно в связи с увеличением кровопотерь, однако возможно при использовании безэритроцитарного забора крови. С другой стороны, его можно свести к минимуму при соблюдении скорости кровотока в ходе диализа, соответствующего возможностям артериовенозной

Таблица 1

Факторы, влияющие на изменение клиренсных характеристик диализаторов в ходе гемодиализа

Факторы, влияющие на снижение клиренсных характеристик диализаторов в ходе диализа	Факторы, влияющие на повышение клиренсных характеристик диализаторов в ходе диализа
Повторная обработка диализаторов	Увеличение скорости кровотока
Рециркуляция крови	Увеличение ультрафильтрации
Уменьшение клиренсных характеристик в процессе диализа	Увеличение времени диализа

фистулы, максимального расстояния между артериальной и венозной иглами и установки артериальной иглы против потока крови.

Как следует из табл. 1, увеличение клиренсов диализаторов возможно только за счет повышения скорости кровотока в ходе диализа или за счет увеличения ультрафильтрации, суммарное же увеличение эффективности диализа возможно только за счет увеличения времени.

По данным аннотаций к диализаторам различных фирм, увеличение клиренсов диализаторов при увеличении скорости кровотока от 200 мл/мин до 400 мл/мин составляет по мочеvine от 100 до 150%, по креатинину от 100 до 140%. Причем, если со 100 до 200 мл/мин зависимость клиренсных характеристик от скорости кровотока носит практически линейный характер, то дальнейшее повышение принимает отчетливую экспоненциальную зависимость.

Увеличение минутного объема ультрафильтрации более 20 мл/мин дает возрастание клиренса диализатора примерно на 10%, однако практически неприменимо при стандартном гемодиализе. Дальнейшее увеличение ультрафильтрации требует возмещения объемов выведения, а это уже гемодиализация.

Основной проблемой, на наш взгляд, является снижение клиренса диализатора в ходе сеанса гемодиализа за счет уменьшения концентрации веществ в артериальной крови. К сожалению, этот вопрос в специальной литературе обходится молчанием, и клиренсы диализаторов для определения диализного расписания принимаются из аннотаций. Однако имеются возможности простейшими способами определить величины снижения клиренсов.

Клиренс диализатора определяется по формуле:

$$Kd(\text{мл / мин}) = \frac{C_a - C_v}{C_a} \times Qb, \quad (3)$$

где C_a – концентрация вещества в артерии, C_v – концентрация вещества в вене, Qb – скорость кровотока.

В этой формуле две величины – скорость кровотока и концентрация вещества в венозной крови, являются постоянными в ходе сеанса гемодиализа, в то время как концентрация вещества в артериальной крови постепенно и неуклонно уменьшается. Таким образом, клиренс диализатора в ходе диализа снижается. Само собой разумеется, что снижение клиренса происходит не линейно, а по экспоненте, но нас интересуют средние величины. Это можно рассчитать достаточно простым способом с помощью объема распределения и выведения потенциальных уремических токсинов.



Рисунок. Треугольник адекватности диализа.

Во всех диализных индексах, используемых в настоящее время для расчета времени процедуры, заложено два постулата. Во-первых, генерация вещества в ходе гемодиализа принимается равной 0. С этим еще можно согласиться. Во-вторых, принимается условие очищения всего объема распределения потенциальных уремических токсинов и даже более того (вспомним рекомендации расчета диализного времени по DI_{Cr} и KT/V не менее 1,3).

Фактический объем очищения от потенциальных уремических токсинов можно рассчитать с помощью концентраций веществ до и после диализа:

$$V_f(\text{л}) = 0,58 \times \frac{C_1 - C_2}{C_1} \times W, \quad (4)$$

где: V_f – фактический объем очищения от потенциальных уремических токсинов (л), C_1 – концентрация маркеров уремии до гемодиализа (ммоль/л), C_2 – концентрация маркеров уремии после гемодиализа (ммоль/л), W – масса тела (кг).

К вопросу об определении концентрации маркеров уремии после сеанса гемодиализа мы еще вернемся. Объем фактического очищения и время гемодиализа позволяют рассчитать средний фактический клиренс диализатора (Kd_f) во время процедуры:

$$Kd_f(\text{мл / мин}) = 9,67 \times \frac{C_1 - C_2}{C_1 \times t_d} \times W, \quad (5)$$

где: t_d – время сеанса гемодиализа (час), W – масса тела пациента (кг), 9,67 – коэффициент пересчета диализного времени (часы) и массы тела (кг).

Нами произведено вычисление фактических клиренсов диализаторов по мочеvine и креатинину. Определение было проведено у 50 больных при проведении 250 сеансов гемодиализа. Использовались капиллярные диализаторы различных фирм. Во всех случаях это были первые применения диализаторов, т.е. их фактические клиренсы были максимальными. Диализы проводились в бикарбо-

**Сравнение клиренсных характеристик
диализаторов in vitro и in vivo**

Клиренс диализатора	Мочевина	Креатинин
Клиренс диализатора in vitro (мл/мин)	183±6,4	166,2±8,7
Клиренс диализатора in vivo (мл/мин)	123,9±31,5	117±25,1
В % от исходного	67,7%	70,4%
p ≤	0,001	0,001

натном режиме на аппаратах Gambro AK-90, AK-100 Ultra и B. Braun Secura. Все больные получали трехразовый режим гемодиализа по 4-5 часов. Средние диализные индексы по креатинину во всей группе составили $1,24 \pm 0,18$, $Kt/V - 1,3 \pm 0,22$, т.е. режим диализа был адекватным. Заборы крови для анализов осуществлялись до диализа и в период до 5 мин после окончания диализа. Данные исследования представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2 средние фактические клиренсы диализаторов в ходе проведения сеанса гемодиализа составляют около 70% от заявленных фирмами-производителями. Не следует забывать и тот факт, что гемодиализы проводились при скоростях кровотока, превышающих 200 мл/мин. Следовательно, уменьшение клиренсных характеристик диализаторов еще более значительное.

И последнее, что следует обсудить при вычислении клиренсных характеристик, это забор крови после гемодиализа. Существуют три методики. Первая – забор крови по рекомендациям NKF DOQI, которые начинают внедряться в отделениях гемодиализа нашей страны [14]. Методика заключается в том, что «отключив проток диализирующего раствора и снизив скорость кровотока до 50-100 мл/мин на 15 с (!), произвести забор крови из ближайшего к большому концу артериальной магистральной». Эта методика по тем же NKF DOQI предложена с целью стандартизации определения Kt/V и URR для возможности сравнения результатов в различных диализных центрах и, как догадывается просвещенный Читатель, не имеет никакого отношения к истинной системной концентрации маркеров уремии во всех водных секторах организма пациента после окончания сеанса гемодиализа.

Вторая методика, наиболее часто используемая в отделениях гемодиализа, это забор крови через несколько (до 5) минут после окончания сеанса гемодиализа, т.е. возвращения крови из диализатора и введения 200-300 мл физиологического раствора. При этой методике, с одной стороны, происходит «разбавление» крови, с другой стороны, это время окончания «рикошета» маркеров уремии за счет сердечно-легочной рециркуляции. По тем же NKF DOQI разброс показателя у пациентов

с разной массой тела и погрешностью во времени забора столь велик, что делает затруднительным сравнение результирующих Kt/V , URR и $nPCR$ в различных диализных отделениях.

И последняя методика – забор крови через 30-60 мин после окончания диализа, т.е. в точке полного «рикошета» мочевины. В NKF DOQI на странице 73 в четвертом абзаце сверху черным по белому (и даже русским языком) написано: «Хотя наиболее корректным решением этой проблемы (определение результирующих Kt/V , URR и $nPCR$) было бы стандартизированное ожидание в течение 30-60 мин, но это неприемлемо практически в связи с занятостью пациентов и диализных центров» [14]. Ниже мы подробно и, как нам кажется, доказательно разберемся с этими методиками.

Возвращаясь к фактическим клиренсам диализаторов. Используя формулы 3 и 4, можно рассчитать концентрацию веществ после гемодиализа и степень снижения потенциальных уремиических токсинов в ходе диализа:

$$C_2 (\text{ммоль / л}) \approx C_1 - 0,1 \frac{C_1 \times t_d \times Kd_{(f)}}{W}, \quad (6)$$

$$\Delta C (\text{ммоль / л}) \approx 0,1 \times C_1 \frac{t_d \times Kd_{(f)}}{W} \quad (7).$$

Естественно, что формулы (5) и (6) не дадут абсолютно достоверных, совпадающих в первом знаке после запятой, значений по мочевины и во втором знаке после запятой величин креатинина, определяемых лабораторно. Поэтому и поставлен знак примерного равенства, но о порядке снижения показателей маркеров уремии в ходе диализа у конкретного пациента, особенно при использовании забора крови в точке рикошета, по ним вполне можно судить.

Используя формулу вычисления фактических клиренсов диализаторов, можно определить значение истинного индивидуального диализного индекса по креатинину:

$$DI_{Cr(f)} = 0,035 \frac{9,67 \times \frac{(C_1 - C_2) \times W}{C_1 \times t_d} \times T_D + 168 K_k}{W} \quad (8),$$

где: t_d – время единичного сеанса гемодиализа (часы), а T_D – недельное диализное время (часы), остальные обозначения прежние.

Путем простейших математических преобразований для трехразового диализа формула диализного индекса по креатинину принимает следующий вид:

$$DI_{Cr(f)} = 0,35 \frac{C_1 - C_2}{C_1} \times S_{(W)} + 5,88 \frac{K_k}{W} \quad (9),$$

где: $S_{(w)}$ – число сеансов гемодиализа в неделю, остальные обозначения прежние.

Справедливости ради следует отметить, что вычисление фактического диализного индекса по креатинину носит исключительно описательный характер и имеет косвенное отношение к составлению диализного расписания. С другой стороны, вполне логично утверждать, что чем ниже концентрация маркеров уремии после окончания сеанса гемодиализа (при учете корректного их определения), тем эффективнее и лучше лечение, хотя определение этого показателя всего один раз в месяц также оставляет массу вопросов. Однако при анализе формулы выявляется показатель, который можно произвольно изменять. Это – кратность сеансов ($S_{(w)}$). Простейшие математические расчеты указывают на его важность, что полностью согласуется с диализным производением, которое предложил великий В. Scribner. И последнее замечание: до сих пор нет рекомендаций ни о последиализной концентрации маркеров уремии, ни по средневременной, ни о их количественном удалении.

В заключение данного раздела хочется еще несколько слов сказать о значимости и методиках определения последиализной концентрации маркеров уремии. Давайте задумаемся над их абсолютными величинами. Изменения концентрации маркеров уремии за счет методической погрешности забора крови после окончания сеанса гемодиализа определяется первым знаком после запятой по мочеvine и вторым знаком после запятой по креатинину! Конечно, в условиях сверхкороткого диализа, который столь широко применяется в США, при скорости кровотока 400 мл/мин, когда время сеанса определяется в минутах, это, вероятно, и имеет значение, но в наших отечественных реалиях, когда время диализа составляет 12–15 часов в неделю, эти погрешности, на наш взгляд, неактуальны.

Заканчивая обсуждение проблемы адекватности диализа и его кратности, хотелось бы еще раз остановиться на нескольких постулатах проблемы. Во-первых, не следует забывать, что образование конечных продуктов обмена в организме идет непрерывно с незначительными колебаниями скорости и подавлением их продукции по мере нарастания концентрации этих веществ. Следовательно,

уменьшение кратности сеансов диализа не даст немедленных биохимических изменений, а будет иметь отдаленные, но более печальные последствия. Во-вторых, исходя из вышесказанного, идеальным можно считать только гемодиализ с максимальной кратностью и продолжительностью (168 час/нед), что невозможно. В-третьих, максимальная кратность (6 раз в нед) или продолжительность (8 часов) возможны только в условиях максимального приближения данного вида лечения к пациентам, но решение этой проблемы выходит за рамки чисто медицинских мероприятий и находится в области организации здравоохранения и его экономики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Babb A, Strand NI, Uvelli D, Milutinovic J, Scribner B. Quantitative description of dialysis treatment: A dialysis index. *Kidney Int* 1975; 7(1): 23-30
2. Lundin AP, Tarras M, Friedman E. Insufficient documentation of the hemodialysis prescription: delaying the definition of adequate dialysis. *Nephron* 1984; 37(3): 200-202
3. Sargent JA, Gotch FA. Principles and biophysics of dialysis. In: Drukker W, ed. *Replacement of renal function by dialysis* 1979; 36-68
4. Критерии оценки адекватности лечения гемодиализом больных с ХПН. В: *Экспериментальные, морфологические и клинические аспекты ХПН*. Л., 1985; 3-10
5. Рябов СИ, Чупрасов ВБ, Шоска ГД, Спиридонов ВН. Критерии оценки адекватности гемодиализной терапии. *Тер арх* 1987; 59(8): 91-96
6. Чупрасов ВБ. Оптимизация диализного времени у больных с ХПН. *Материалы I конференции нефрологов Северо-Запада РСФСР*. Вологда, 1987; 43-44
7. Gotch FA. Dialysis on the future. *Kidney Int* 1988; 33[suppl 24]: 100-105
8. Daugiras JT, Ing TS, eds. *Handbook of dialysis*. First edition, 1988; 566
9. Daugiras JT, Ing TS, eds. *Handbook of dialysis*. Second edition, 1992; 638
10. Drukker W, ed. *Replacement of renal function by dialysis*. First edition, 1979; 840
11. Maher J ed, *Replacement of renal function by dialysis*. Third edition; 1989; 1188
12. Чарпа Б, Калемар Э, Лоран Г. Значимость длительности процедуры и контроля артериального давления для достижения большой продолжительности жизни пациентов на диализе. В: *Современные аспекты заместительной терапии при почечной недостаточности*. М., 1998; 42-45
13. Scribner BH, Oreopoulos DG. The Hemodialysis Product (HDP): A better index of dialysis adequacy than Kt/v. *Dialysis & Transplant* 2002; 31(1): 13-15
14. Земченков АЮ, Томила НА. «К/ДОКИ» обращается к истокам хронической почечной недостаточности (О новом разделе Рекомендаций К/ДОКИ по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек). *Нефрология и диализ* 2004; 6(3): 205-220

Поступила в редакцию 19.01.2005 г.

УДК 616.61(021)

СПИСОК ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ ПО НЕФРОЛОГИИ И СМЕЖНЫМ ОБЛАСТЯМ ЗА 2004 год

1. *Бабарыкина Е.В.* Возрастные аспекты течения терминальной почечной недостаточности у больных на гемодиализе 14.00.48. кмн, СПб, 2004.
2. *Багдасарян А.Р.* Эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента для торможения прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии 14.00.41. кмн, Москва, 2004.
3. *Базухейр Х.С.* Клинико-иммунологические особенности и качество жизни у больных с инфекционными осложнениями при хронической почечной недостаточности 14.00.05. кмн, СПб, 2004.
4. *Бельчусова Л.Н.* Клинико-патогенетические аспекты озонотерапии больных хроническим гломерулонефритом 14.00.05 кмн, Ижевск, 2004.
5. *Белянко К.О.* Острый нефритический синдром у военнослужащих в экстремальных условиях службы на Северном Кавказе 14.00.05. кмн, СПб, 2004.
6. *Береснева Е.А.* Оценка степени тяжести и прогнозирования течения хронической почечной недостаточности у детей и подростков 14.00.09, 14.00.46. кмн, СПб, 2004.
7. *Григорьева К.М.* Особенности пиелонефрита у женщин с хроническими генитальными инфекциями 14.00.40. кмн, Москва, 2004.
8. *Гринчук А.В.* Оценка активности вегетативной нервной системы при краткосрочных колебаниях артериального давления у больных гипертонической болезнью и хроническим гломерулонефритом 14.00.05. кмн, Иркутск, 2004.
9. *Зайцева Е.В.* Трехмерная магнитно-резонансная ангиография с контрастным усилением как метод неинвазивной оценки почечных артерий 14.00.09. кмн, Москва, 2004.
10. *Захарьева Н.Н.* Системные механизмы регуляции гомеостатических функций почек при нефритах у детей школьного возраста 14.00.09, 03.00.13. дмн, СПб, 2004.
11. *Зубкин М.Л.* HBV- и HCV-инфекции у больных, получающих лечение программным гемодиализом; алгоритм вакцинопрофилактики гепатита В при хронической почечной недостаточности 14.00.05, 14.00.03. дмн, Москва, 2004.
12. *Каганцов И.М.* Клинико-инструментальная семиотика и течение первичного пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей, результаты хирургической коррекции 14.00.09, 14.00.35. кмн, Архангельск, 2004.
13. *Камышова Е.С.* Клиническое значение полиморфных маркеров гена ангиотензинпревращающего фермента, гена синтазы альдостерона и гена эндотелиальной синтазы оксида азота при хроническом гломерулонефрите 14.00.48. кмн, Москва, 2004.
14. *Касабов А.В.* Острый пиелонефрит у больных сахарным диабетом. Тактика и результаты лечения. 14.00.40. кмн, Москва, 2004.
15. *Кичина Л.А.* Клинико-морфологическая характеристика и лечение первичного хронического гломерулонефрита у детей. 14.00.09 – педиатрия. кмн, Пермь, 2004.
16. *Котрехова Н.В.* Клинико-гемодинамические особенности функционально-обструктивных уropатий (нейрогенных дисфункций мочевого пузыря, пузырно-мочеточниковых рефлюксов) и рефлюкс-нефропатий у детей 14.00.09. кмн, Екатеринбург, 2004.
17. *Крюкова Н.Ю.* Клинико-сонографические сопоставления у больных с диабетической нефропатией 14.00.48. кмн, СПб, 2004.
18. *Леонова Н.Я.* Зависимость суточного профиля артериального давления у больных хроническим пиелонефритом от факторов риска артериальной гипертензии 14.00.05. кмн, Смоленск, 2004.
19. *Лоскутова С.А.* Гломерулонефриты: заболеваемость, структура, факторы прогрессирования, исходы у детей, проживающих в Новосибирской области 14.00.09. дмн, Новосибирск, 2004.
20. *Мартынов С.А.* Синдром артериальной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом 14.00.48. кмн, Москва, 2004.
21. *Милосердов И.А.* Варианты использования комбинации зенапакса и селлсепта для индукции иммуносупрессии после трансплантации почки 14.00.41. кмн, Москва, 2004.
22. *Моисеева С.Л.* Суточный профиль артериального давления и гомеостаз магния у девочек подросткового возраста с пиелонефритом 14.00.09. кмн, Волгоград, 2004.
23. *Нагибович О.А.* Состояние сердечно-сосудистой системы при диабетической нефропатии 14.00.05. дмн, СПб, 2004.
24. *Павлова М.Ю.* Состояние уродинамики нижних мочевыводящих путей у детей с кристаллурией 14.00.09. кмн, Уфа, 2004.
25. *Пенчул Н.А.* Механическая активность миокарда при экспериментальной хронической почечной недостаточности у крыс и оценка кардиопротективного действия фуросемида и селективной белковой диеты 14.00.16, 14.00.48. кмн, СПб, 2004.
26. *Перевезенцева Ю.Б.* Функция почек при хроническом пиелонефрите, осложненном вторичным сморщиванием почки у детей 14.00.09. кмн, СПб., 2004.
27. *Полежаева Н.С.* Клинико-прогностическое значение цитокинов сыворотки крови в формировании поражений почек при ангине у детей 14.00.09, 14.00.36. кмн, Самара, 2004.
28. *Пономарева Н. В.* Оптимизация иммуносупрессивной терапии нефротического синдрома первичного гломерулонефрита у детей 14.00.09. кмн, Екатеринбург, 2004.
29. *Ряскина Л. В.* Хронобиологические аспекты параметров мочи при гломерулонефрите у детей 14.00.09. кмн, Воронеж, 2003.
30. *Савельева О.В.* Влияние этиотропной терапии на функциональное состояние почек при пиелонефрите у детей 14.00.09, 14.00.19. кмн, Москва, 2004.
31. *Семешина О.В.* Факторы риска, ранняя диагностика и профилактика дисметаболических нефропатий и мочекаменной болезни у детей 14.00.09. кмн, Владивосток, 2004.
32. *Томашевская Ю.А.* Функциональное состояние почек и некоторые показатели кардио- и гемодинамики у больных с тяжелой артериальной гипертензией при лечении берлиприлом и небилетом 14.00.05. кмн, Москва, 2004.
33. *Чумаков С.Н.* Клинико-лабораторная характеристика хронического гломерулонефрита у детей Хабаровского края 14.00.09. кмн, Хабаровск, 2004.
34. *Чуприлин М.П.* Гипертоническая нефропатия у лиц пожилого и старческого возраста: значение ультрасонографии в комплексной диагностике 14.00.05, 14.00.19. кмн, Самара, 2004.
35. *Шабунин М.А.* Состояние осмо- и ионорегулирующей функции почек у больных с диабетической нефропатией. 14.00.48. кмн, СПб, 2004.

УДК 616.61-011/019

КНИГИ ПО НЕФРОЛОГИИ ЗА 2003–2004 годы

1. Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек: пособие для врачей/ Санкт-Петербургский гос. мед университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России, НИИ Нефрологии; [А.В. Смирнов и др.] – СПб. Изд-во СПбГМУ, 2004.
2. Руководство по трансплантации почки / [Ред. Г.М.Данович; пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка]- 3 изд. – Тверь, Триада, 2004.
3. Еремина Е.Ю. Методы обследования больных и основные клинические синдромы при патологии органов мочевого выделения: [учебное пособие по специальностям 40100 «Лечебное дело», 040200 «Педиатрия»] Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Мордов. гос. ун-т им. И.П.Огарева – Саранск, [бп] – 2004.
4. Человеческий рекомбинантный эритропоэтин (эпокрин) в лечении анемии: практическое руководство [К.Я. Гуревич и др.] под ред. К.Я. Гуревича – СПб, С.-Петербургская торгово-пром. палата, 2004.
5. Фролов Б.А. Физиология и патология обмена натрия и воды в организме / М., Медицина, 2004.
6. Применение эпрекса (эпоэтин-альфа) при анемии у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Уч. пособие / Моск. обл. научн.-исслед. Клин. Ин-т им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей, курс «Эфферентная медицина и клиническая нефрология». Под ред. А.В. Ватазина – М.; Мед. информ агентство, 2003.
7. Данилова Л.А. Анализы крови и мочи – 4-е изд., испр. – СПб; Салит-медкнига, 2003.
8. Сигитова О.Н. Пиелонефрит: Избранные лекции по нефрологии. Мин-во здравоохранения респ. Татарстан, Казан. гос. мед. ун-т, каф. Госпитальной терапии с курсом врача общей практики. Респ. Клин. б-ца, Казань, Мастер лайн, 2002.
9. Клейменов Д.Я. Физиология, биохимия и фармакология мочеобразования. Уч. пособие. Чебоксары, Изд-во Чувашского ун-та, 2003.
10. Дифференциальная диагностика и лечение внутренних болезней. Руководство для врачей: в 4-х томах. Под общей ред. Ф.И. Комарова. Том 3: Болезни органов дыхания, почек, системы крови / [Алексеев В.Г. и др.] Под ред Н.А.Мухина – 2003.
11. Рябчук Ф.Н. Воспалительные заболевания мочевыделительной системы у детей: учебное пособие для врачей СПб - : СПбМАПО – 2004.
12. Мойсюк Я.Г. Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа – Тверь, Триада, 2004.
13. Хурасев Б.Ф. Дифференцированное лечение неосложненных и осложненных форм пиелонефрита у беременных в зависимости от показателей почечной гемодинамики: учебно-методическое пособие для студентов, врачей-интернов, клинических ординаторов, акушеров-гинекологов и урологов – Курск, КГМУ, 2004.
14. Калязина Н.Ю. Болезни почек и мочевыводящих путей : учебное пособие. – Саранск: Изд-во Мордов. ун-та – 2004.
15. Кругляк Л.Г. Камни в почках, нефрит, цистит СПб: Весь, 2004 («Наш Здравпункт: доктор советует, что делать») (Качественные книги о здоровье).
16. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Учеб. пособие, [Хурафина Д.Х. и др.] Уфа, БГМУ, 2004.
17. Крымская геморрагическая лихорадка / В.В. Макеев, Х.Н. Галинзянов, А.Ф. Бутенко, И.В. Черепов; под общ. редакцией В.И.Покровского – М., Астрахань, Изд-во Астраханской гос. мед. акад. 2003.
18. Савельева Ю. Лечение болезней почек М.: РИПОХ классик, 2004 (Здоровье и красота).
19. Основные синдромы при заболеваниях почек. Методические рекомендации [Сост. Зайцев Т.Е.] – Великий Новгород, НовГУ, 2003.
20. Иценко Б.И. Рентгенологическое исследование органов мочевой системы. Пособие для врачей: СПб, ЭЛБИ–СПб, 2004.
21. Диагностика и лечение пиелонефрита у детей: (Пособие для врачей) / [Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Э.Б. Мумладзе, Л.П. Гаврюшова]; М-во здравоохранения Рос. Федерации, Рос. мед. акад. последиплом. образования МЗ РФ. – 4-е изд., испр. и доп. - М.: Медпрактика-М, 2003.
22. Современные подходы к психологической реабилитации больных с хронической почечной недостаточностью: (Пособие для врачей) / М-во здравоохранения Рос. Федерации, [С.-Петерб. гос. мед. ун-т им. И. П. Павлова, НИИ нефрологии; Н. Н. Петрова, И. А. Васильева]. - СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2003.
23. Батюшин, М. М. Нефрология : Основы диагностики : Учеб. пособие - Ростов н/Д : Феникс, 2003. - (Медицина для вас).

© С.В.Калинин, 2005

УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:92 Балабанов

С.В. Калинин*

А.М. БАЛАБАНОВ – СОЗДАТЕЛЬ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ
ГЕМОДИАЛИЗНОЙ ТЕХНИКИ

S.V. Kalinin

A.M. BALABANOV - A FOUNDER OF NATIONAL HEMODIALYSIS
TECHNOLOGY

Научно-производственное объединение «Геофизика», Москва, Россия

Ключевые слова: А.М. Балабанов, жизнь, творчество, гемодиализ, аппаратура.**Key words:** A.M. Balabanov, life, creative work, hemodialysis, apparatus.

Отечественной технологии производства аппаратуры для заместительной почечной терапии в настоящее время уже практически не существует. Но в этом нет вины тех талантливых людей, которые ее создавали и даже добились определенных успехов. На многоместной искусственной почке СГД-8 в течение 15 лет работало большинство диализных центров Советского Союза. Статья С.В. Калинина заслуживает высокой оценки, так как нынешние специалисты по гемодиализу должны знать, что история отечественной почечной технологии есть. И не худо бы помянуть добрым словом тех одаренных людей, которые весь свой талант посвятили созданию отечественной диализной техники.

Е.А. Стецюк

Артемий Мелетеевич Балабанов родился 17 июля 1917 г. на Урале. Окончил среднюю школу и техникум культпросветработников. В 1940 г. окончил Ульяновское танковое училище. Воевал, участвовал в сражении на Курской дуге. После Великой Отечественной войны окончил Бронетанковую Академию им. Сталина в Москве. Работал в танковой промышленности, был преподавателем в Академии. После увольнения в запас работал в оборонной промышленности, возглавлял конструкторский отдел на московском предприятии ЦКБ «Геофизика».

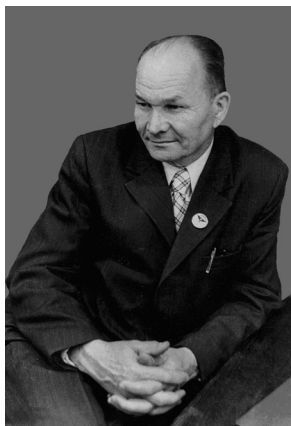
В 1971 году коллектив отдела под руководством А.М. Балабанова по указанию министра оборонной промышленности С. А. Зверева приступил к разработке отечественной многоместной системы для лечения больных с хронической и острой почечной недостаточностью. Медицинским руково-

дителем работы был доцент кафедры урологии Центрального института усовершенствования врачей (ЦОЛИУВ) Герт Петрович Кулаков. Благодаря творческому содружеству этих двух талантливых людей за два года (1971–1973) была спроектирована модель многоместного аппарата для гемодиализа на шесть диализных мест (СГД-6). По своим техническим характеристикам аппарат не уступал использовавшейся тогда в клиниках Москвы зарубежной многоместной диализной системе «SACSCO», а по некоторым показателям превосходил ее. Так, например, приготовление диализирующего раствора осуществлялось с помощью пропорционального насоса, аппарат имел систему термической (95° С) дезинфекции всех коммуникаций.

При создании аппарата разработчикам пришлось решать массу разнообразных сложных технологических и конструкторских задач, начиная от принципов работы устройства измерения проводимости диализата до конструкции тележки диализатора. При этом каждая задача требовала проведения предварительных расчетов, глубоких исследований и макетирования.

Руководство такой работой было под силу только незаурядному человеку. Артемий Мелетеевич был талантливым конструктором и всесторонне развитым инженером, он обладал нестандартным подходом к решению технических задач и колоссальной работоспособностью. У него был редкий дар руководителя объединять вокруг себя людей, способных к творческому мышлению, и заряжать их своей энергией. Это позволило не только в короткий срок с «нуля» создать целый ряд уникальных агрегатов, но и освоить в производстве массу новых технологий, от нанесения слоя губчатой пла-

* Автор приносит сердечную благодарность А.Г.Лапидус, подготовившей предоставленные материалы к публикации.



А. М. Балабанов



Фото 1. Монтаж СГД-6



Фото 2. Гемодиализ на аппарате СГД-6 в больнице им С. П. Боткина в Москве (1974 г.)

тины на электроды датчиков измерения проводимости до технологии изготовления пластин диализатора из полиметилметакрилата методом горячего прессования.

Для проведения медицинских испытаний в нескольких клиниках г. Москвы было изготовлено пять образцов аппарата. Два первых аппарата СГД-6 были установлены в отделении «искусственная почка» больницы им. С. П. Боткина, где находилась клиническая база кафедры Г. П. Кулакова. На фото 1 изображен рабочий момент монтажа, а на фото 2 гемодиализ на аппарате СГД-6 в больнице им С. П. Боткина (1974 г.).

В мае 1974 года многоместная система гемодиализа СГД-6 была показана на международной выставке «Здравоохранение-74» в Москве. Аппарат состоял из центрального устройства приготовления и распределения диализирующего раствора («поста») (фото 3), шести подвесных прикроватных мониторов (фото 4), двенадцати пластинчатых диализаторов на транспортных тележках (фото 5) и шести шприцевых дозаторов (фото 6).

Система гемодиализа СГД-6 пользовалась на выставке большим интересом отечественных и зарубежных специалистов и получила очень хорошие отзывы. На фото 7 Артемий Мелетеевич Балабанов объясняет посетителям выставки устройство аппарата СГД-6.

В 1975 году, после успешного завершения медицинских испытаний в клиниках Москвы, коллективом отдела медицинской техники ЦКБ «Геофизика» была начата работа по модернизации аппарата СГД-6 и подготовке конструкторской документации для серийного производства. За три года была произведена серьезная переработка конструкции аппарата. При этом центральный пост приготовления и распределения диализирующего раствора как внутренне, так и внешне остался практически без изменений. Изменился только блок управления. Он стал намного компактней за счет применения более современной электроники. Изменился и тип показывающих приборов (фото 9), а вот прикроватный монитор был переделан полностью. Он был выполнен в виде двух отдельных блоков и размещен на специальной подставке (фото 10).

Количество мониторов увеличилось до восьми, и аппарат получил новую аббревиатуру – СГД-8. Был разработан роликовый насос крови (фото 11). Была применена новая технология производства пластин диализатора – вместо горячего прессования их стали отливать из протакрила. Особое внимание было обращено на технологичность и надежность как всего устройства в целом, так и отдельных элементов, особенно электроники. Серийное производство аппарата СГД-8 началось в 1978 году. Первые два аппарата были поставлены в Алма-Ату во вновь



Фото 3. Центральный пост СГД-6

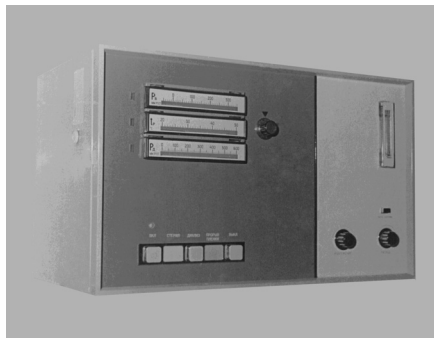


Фото 4. Прикроватный монитор СГД-6



Фото 5. Пластинчатый диализатор

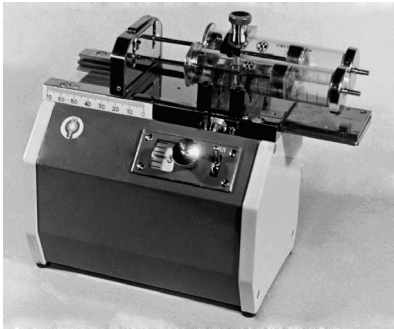


Фото 6. Шприцевой дозатор



Фото 7. А.М. Балабанов на международной выставке «Здравоохранение-74», г. Москва



Фото 8. Г.П. Кулаков и С.В. Калинин на международной выставке «Здравоохранение-74», г. Москва

открывшийся центр трансплантации почки и гемодиализа в КазНИИКиЭХ.

Аппарат СГД-8 явился основой всего современного российского гемодиализа. Впервые под оснащение отечественным аппаратом были открыты диализные центры в Москве (больница № 7) и Санкт-Петербурге (больница № 26), а также в трех столицах республик бывшего Союза: Алма-Ате, Кишиневе и Риге.

В течение достаточно короткого времени серийное производство аппарата СГД-8 позволило перевести гемодиализ из уникальной лечебной методики столичных клиник в доступную традиционную процедуру региональных больниц. Были открыты диализные центры в Казани, Коврове, Астрахани, Мурманске, Пскове, Вологде, Владивостоке, Хабаровске, Иваново, Твери, Челябинске, Тюмени, Краснодаре, Ижевске, Ростове-на-Дону, Самаре, Ставрополе и многих других городах.

Эксплуатация аппарата СГД-8 показала его высокую надежность, ремонтпригодность и простоту технического обслуживания. Некоторые аппараты СГД-8 проработали более двадцати лет. Это является лучшим подтверждением таланта его создателя.

Артемий Мелетеевич никогда не останавливался на достигнутом, не любил застой и рутину. В

короткие сроки под его руководством был разработан, опробован на практике и доведен до серийного производства аппарат для домашнего гемодиализа (в дальнейшем аппарат для районных больниц на 3 диализных места СГД-1), разработана и внедрена система управления лучом нейрохирургического лазера, разработаны и испытаны основные конструкторские и технологические решения для производства отечественного фиброгастроскопа, разработан и испытан прибор искусственного кровообращения при операциях на сердце, разработана и испытана оптико-электронная головка для автоматической линии сортировки клубней картофеля.

В последние годы работы Артемия Мелетеевича началась разработка аппарата для индивидуального гемодиализа СГД1-УБ. К сожалению, состояние здоровья не позволило ему лично завершить разработку этого аппарата. Это впоследствии сделали его ученики.

А.М. Балабанов умер 11 сентября 1995 года.

Поступила в редакцию 04.06.2004 г.



Фото 9. Центральный пост СГД-8.



Фото 10. Прикроватный монитор СГД-8.

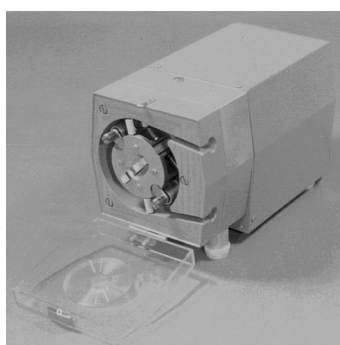


Фото 11. Роликовый насос крови.

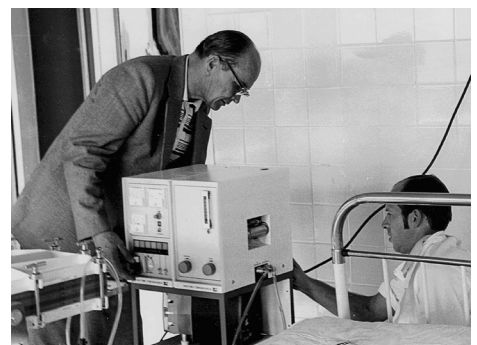


Фото 12. А.М. Балабанов руководит монтажом первого аппарата СГД-8, г. Алма-Ата (1978 г.).

© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.6:92 Ткачук

ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ ТКАЧУК (к 75-летию со дня рождения)

22 июня 2005 года исполняется 75 лет со дня рождения и 50 лет врачебной, научно-педагогической и общественной деятельности председателя Санкт-Петербургского научного общества урологов им. С.П. Федорова, профессора кафедры урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, заслуженного деятеля науки Российской Федерации доктора медицинских наук профессора Владимира Николаевича Ткачука.

В.Н.Ткачук родился в Ленинграде. В 1955 году окончил Первый Ленинградский медицинский институт им. акад. И.П.Павлова. С тех пор вся его деятельность неразрывно связана с этим институтом, на кафедре урологии которого под руководством видного ученого и клинициста профессора А.М. Гаспаряна он прошел путь от клинического ординатора до профессора. В течение 25 лет (с 1970 по 1995 г.) он возглавлял эту кафедру, а в настоящее время является ее профессором.

Профессор В.Н.Ткачук — крупный ученый, клиницист и педагог, воспитавший большую плеяду учеников и создавший свою школу в урологии. Под его руководством защищено 9 докторских и 45 кандидатских диссертаций. Его многочисленные ученики работают как в России, так и во многих зарубежных странах.

Научные работы профессора В.Н.Ткачука и его учеников проводятся по актуальным проблемам современной медицины и затрагивают различные вопросы урологии. Основными научными приоритетами В.Н.Ткачука являются проблемы доброкачественной гиперплазии предстательной железы, рака мочевого пузыря, воспалительных заболеваний мочеполовых органов, нефролитиаза, фтизиоурологии и истории урологии. Им опубликовано более 400 научных трудов, в том числе 19 монографий. Он является автором 9 изобретений и многочисленных рационализаторских предложений.

В.Н. Ткачуком разработаны принципы медикаментозного и оперативного лечения туберкулеза почек и особенности рентгенодиагностики этой болезни. Много лет он посвятил изучению этиологии, патогенеза, клинического течения, диагностики и лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, а в течение



последних 15 лет — и медикаментозному лечению этой болезни. Им был разработан и в 1976 г. внедрен в практику оригинальный метод аденомэктомии. Большое внимание он уделял изучению распознавания и оперативного лечения рака мочевого пузыря, а также профилактике рецидивов опухолей мочевого пузыря после трансуретральной резекции.

Определенный вклад внес В.Н. Ткачук в разработку различных аспектов хронического простатита. Для этого были пересмотрены с новых позиций положения о патогенезе данного заболевания. По его инициативе при кафедре урологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в 1989 г. был открыт первый на Северо-Западе центр дистанционной ударноволновой литотрипсии (ДУВЛ). В двух монографиях и многочисленных статьях, посвященных ДУВЛ, отражены особенности этого метода лечения в зависимости от клинических форм нефролитиаза. Много внимания он продолжает уделять организации урологической службы, а с 1978 по 1987 г. был главным урологом г. Ленинграда.

В.Н. Ткачук является председателем Санкт-

Петербургского научного общества урологов, членом Президиума Правления Российского научного общества урологов, членом редколлегии журнала «Урология», членом Международной и Европейской ассоциации урологов, членом экспертного совета ВАК Российской Федерации по медицине.

Владимир Николаевич сыграл большую роль в организации и становлении журнала «Нефрология», членом Редакционного Совета которого он является в течение многих лет. По его инициативе и при его непосредственном участии со-

здана новая рубрика «Журнал в журнале», в которой помещаются статьи, посвященные актуальным проблемам урологии.

Профессор В.Н. Ткачук награжден многими государственными наградами. В 1997 г. ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

Поздравляем Владимира Николаевича с юбилеем и желаем долгой плодотворной работы на благо урологии.

Редколлегия журнала «Нефрология»

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

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

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

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

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

Текст и таблицы должны быть продублированы на дискете (3,5 дюйма)! Текстовый файл должен иметь расширение, соответствующее тому редактору, в котором он был набран (ТХТ или DOC), в нем не должно быть переносов, имена файлов должны быть латинскими. Желательно не выравнивать правую границу текста, не делать в набранном тексте никаких выделений (полужирный шрифт, курсив и т.д.). Все выделения следует отмечать в распечатке. Не надо вводить нецифровые символы (квадраты, кружки и т. д.).

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

Для обзоров, лекций, дискуссионных статей наличие реферата не требуется. Рубрикация этих работ может быть произвольной.

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

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

При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки

даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В библиографические списки не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

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

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

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

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

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). 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**.

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%; text-align: center;">Абонемент на гасету журнал</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">45860 индекс издания</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">НЕФРОЛОГИЯ наименование издания</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;">1</td> <td style="width: 5%;">2</td> <td style="width: 5%;">3</td> <td style="width: 5%;">4</td> <td style="width: 5%;">5</td> <td style="width: 5%;">6</td> <td style="width: 5%;">7</td> <td style="width: 5%;">8</td> <td style="width: 5%;">9</td> <td style="width: 5%;">10</td> <td style="width: 5%;">11</td> <td style="width: 5%;">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> <td></td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Куда почтовый индекс</td> <td style="text-align: center;">адрес</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Кому фамилия, инициалы</td> </tr> </table>	Абонемент на гасету журнал	45860 индекс издания	НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;">1</td> <td style="width: 5%;">2</td> <td style="width: 5%;">3</td> <td style="width: 5%;">4</td> <td style="width: 5%;">5</td> <td style="width: 5%;">6</td> <td style="width: 5%;">7</td> <td style="width: 5%;">8</td> <td style="width: 5%;">9</td> <td style="width: 5%;">10</td> <td style="width: 5%;">11</td> <td style="width: 5%;">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> <td></td> </tr> </table>			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12														Куда почтовый индекс	адрес	Кому фамилия, инициалы		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%; text-align: center;">Доставочная карточка на гасету журнал</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">45860 индекс издания</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">НЕФРОЛОГИЯ наименование издания</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%; text-align: center;">руб.</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">коп.</td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%; text-align: center;">Количество комплектов</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">на 200 год по месяцам</td> </tr> <tr> <td></td> <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> <td></td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Куда почтовый индекс</td> <td style="text-align: center;">адрес</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Кому фамилия, инициалы</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Телефон:</td> </tr> </table>	Доставочная карточка на гасету журнал	45860 индекс издания	НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%; text-align: center;">руб.</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">коп.</td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%; text-align: center;">Количество комплектов</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">на 200 год по месяцам</td> </tr> <tr> <td></td> <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> <td></td> </tr> </table>				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:	
Абонемент на гасету журнал	45860 индекс издания																																																																																						
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания																																																																																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;">1</td> <td style="width: 5%;">2</td> <td style="width: 5%;">3</td> <td style="width: 5%;">4</td> <td style="width: 5%;">5</td> <td style="width: 5%;">6</td> <td style="width: 5%;">7</td> <td style="width: 5%;">8</td> <td style="width: 5%;">9</td> <td style="width: 5%;">10</td> <td style="width: 5%;">11</td> <td style="width: 5%;">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> <td></td> </tr> </table>			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																											
Куда почтовый индекс	адрес																																																																																						
Кому фамилия, инициалы																																																																																							
Доставочная карточка на гасету журнал	45860 индекс издания																																																																																						
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания																																																																																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%; text-align: center;">руб.</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">коп.</td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%; text-align: center;">Количество комплектов</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">на 200 год по месяцам</td> </tr> <tr> <td></td> <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> <td></td> </tr> </table>				руб.	коп.		Количество комплектов	на 200 год по месяцам							1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																													
		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:																																																																																							

Абонемент на газету журнал индекс издания 47959 количество комплектов:											
НЕФРОЛОГИЯ											
наименование издания											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									

Доставочная карточка на газету журнал индекс издания 47959											
НЕФРОЛОГИЯ											
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:									