

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 • № 2 • 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 • № 2 • 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 28.04.2005. Подписан в печать 27.05.2005.
Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 7. Тираж 500 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.

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

БОГОЛЕПОВА А.Е., НАТОЧИН Ю.В.
Физиологический анализ функций почки
при различных типах диуреза

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ШИШКИН А.Н., КИРИЛЮК Д.В.
Дисфункция эндотелия у пациентов с
прогрессирующими заболеваниями почек

КУЗЬМИН О.Б., ПУГАЕВА М.О., ЧУБ С.В., ЛАНДАРЬ Л.Н.
Почечные механизмы эссенциальной гипертонии

АБРАМОВА Т.В.
Нейтрофилы при гломерулонефрите

ГУБАРЬ Н.Я., СМIRNOV А.В., СУГЛОБОВА Е.Д.
Современные конвекционные методы терапии
больных с хронической почечной недостаточностью.
Сообщение I

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

СМIRNOV А.В., ДОБРОНРАВОВ В.А., ГОЛУБЕВ Р.В.,
ТРОФИМЕНКО И.И., ПАНИНА И.Ю., ЖЛОБА А.А.,
БЛАШКО Э.Л.
Распространенность гипергомоцистеинемии
в зависимости от стадии хронической болезни почек

ВАСИЛЬЕВА И.А.
Отношение к болезни пациентов на хроническом
гемодиализе

САБОДАШ А.Б., КОМАНДЕНКО М.С., Г.Д. ШОСТКА
Сравнение различных методик определения остаточной
функции почек

СИНЯЧЕНКО О.В., ИГНАТЕНКО Г.А., МУХИН И.В.
Результаты длительного применения блокаторов
кальциевых каналов в лечении гипертензивных больных
хроническим гломерулонефритом

ПЕТРИЧКО М.И., ГАТЦУК В.Л., ЕЗЕРСКИЙ Д.В.,
БЕВЗЕНКО А.Ю.
Экстракорпоральные методы лечения тяжелых форм
геморрагической лихорадки с почечным синдромом

ЕРМАКОВ Ю.А., ВИШНЯКОВ Н.И., КОВАЛЬСКИЙ Г.Б.
Хроническая почечная недостаточность
у нефрологических больных в Санкт-Петербурге,
по данным патологоанатомических исследований
за 1993-2003 годы

Экспериментальные исследования

РЫТИКОВА О.С., БРЮХАНОВ В.М., ЗВЕРЕВ Я.Ф.,
ГОССЕН И.Е.
Антиоксидантная активность фуросемида в условиях
экспериментальной ишемии почек

БАРАБАНОВА Т.А.
Особенности влияния низкоинтенсивного лазерного
излучения и L-аргинина на механическую активность
миокарда крыс Вистар с приобретенной дисфункцией
эндотелия

7 APPEAL OF THE EDITOR-IN-CHIEF

LEADING ARTICLE

9 BOGOLEPOVA A.E., NATOCHIN Yu.V.
Physiological analysis of kidney functions in different
types of diuresis

REVIEWS AND LECTURES

16 SHISHKIN A.N., KIRILYUK D.V.
Endothelial dysfunction in patients with progressive renal
disease

23 KUZMIN O.B., PUGAEVA M.O., CHUB S.V., LANDAR L.N.
Renal mechanisms of essential hypertension

30 ABRAMOVA T.V.
Neutrophils in glomerulonephritis

42 GUBAR N.Ya., SMIRNOV A.V., SUGLOBOVA E.D.
Modern convection methods of therapy of chronic renal
failure patients. Communication I.

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

48 SMIRNOV A.V., DOBRONRAVOV V.A., GOLUBEV R.V.,
TROFIMENKO I.I., PANINA I.Yu., ZHLOBA A.A.,
BLASHKO E.L.
Incidence of hyperhomocysteinemia depending
on the stage of chronic renal disease

53 VASILIEVA I.A.
Attitude to illness of chronic hemodialysis
patients

61 SABODASH A.B., KOMANDENKO M.S., SHOSTKA G.D.
Comparison of different techniques of determining the
residual function of the kidneys

67 SINYACHENKO O.V., IGNATENKO G.A., MUKHIN I.V.
Results of prolonged application of calcium channel
blockers in treatment of hypertensive patients with
chronic glomerulonephritis

73 PETRICHKO M.I., GATTUK V.L., EZERSKY D.V.,
BEVZENKO A.Yu.
Extracorporeal methods of treatment of severe forms
of hemorrhagic fever with renal syndrome

78 ERMAKOV Yu.A., VISHNYAKOV N.I., KOVALSKY G.B.
Chronic renal failure in nephrologic patients in
St. Petersburg according to the data of
pathoanatomical examinations for
the years 1993-2003

Experimental investigations

83 RYTIKOVA O.S., BRYUKHANOV V.M., ZVEREV Ya.F.,
GOSSSEN I.E.
Antioxidant activity of furosemid under conditions
of experimental ischemia of the kidneys

88 BARABANOVA T.A.
Specific effects of low intensity laser radiation and
L-arginine on myocardium activity of Wistar rats with the
acquired dysfunction of endothelium

КАЛИНИН Л.В., БАБАХАНЫ Р.В., ЯГМУРОВ О.Д.
Морфологические и гистохимические изменения
эпителия канальцев почек при моделировании острого
отравления метанолом

САЕНКО Ю.В., ШУТОВ А.М., НАПАЛКОВА С.М.,
СЕЛИВАНОВА О.С.
Эритропоэтин снижает проявления оксидативного
стресса, индуцированного доксорубицином,
в почках крыс

ГОЖЕНКО А.И., ДОЛОМАТОВ С.И., ЛОБАНОВ А.К.,
ПОНОМАРЕНКО А.Н., НАСИБУЛЛИН Б.А.
Влияние рифампицина на функциональное состояние
почек белых крыс

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ

Актуальные проблемы урологии

КОРНЕЕВ И.А.
Адьювантная внутривезикальная терапия и прогноз
при поверхностных переходноклеточных карциномах
мочевого пузыря

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., БОРОВЕЦ С.Ю.
Клинико-морфологические предикторы отдаленного
метастазирования после радикальной простатэктомии
у больных раком предстательной железы

АМДИЙ Р.Э.
Определение инфравезикальной обструкции при
комплексной оценке результатов обследования
у больных доброкачественной гиперплазией
предстательной железы

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

ЯИЦКИЙ Н.А., ИГНАШОВ А.М., СМЕРНОВ А.В.,
ДОБРОНРАВОВ В.А., СЕМЕНОВ Д.В., ЛИ В.Ф.,
ФИЯСЬ С.В.
Случай успешного лечения атеросклеротической
билатеральной окклюзии почечных артерий

ЕЛИСЕЕВА Л.Н., КУРИННАЯ В.П., ОРАНСКИЙ С.П.,
БОЛОТОВА Е.В.
Нефротический синдром в дебюте злокачественных
новообразований

КОНСТАНТИНОВА О.Д., АРХИПОВ В.В., СОЛОВЬЁВ А.А.,
МАЙЗЕЛЬ И.Г.
Гормоночувствительный вариант нефротического
синдрома у ребенка с наследственной
остео-ониходисплазией

ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

КЛИМ Ф., НАБОКОВ А.В.
Нефрологический Центр Нижней Саксонии –
сотрудничество в рамках RENAL SISTER CENTER
PROGRAM с Санкт-Петербургским государственным
медицинским университетом им. акад. И.П. Павлова

Протоколы заседаний нефрологической секции
Санкт-Петербургского общества терапевтов
им. С.П. Боткина

ЮБИЛЕЙ

Роберт Вардгесович Бабаханян
(к 65-летию со дня рождения)

Наталия Николаевна Смирнова

93 KALININ L.V., BABAKHANYAN R.B., YAGMOUROV O.D.
Morphological and histochemical alterations in the kidney
tubule epithelium in modeling acute methanol
poisoning

96 SAENKO Yu.V., SHUTOVA A.M., NAPALKOVA S.M.,
SELIVANOVA O.S.
Erythropoietin attenuates manifestations of oxidative
doxorubicin-induced stress in rat kidneys

101 GOZHENKO A.I., DOLOMATOV S.I., LOBANOV A.K.,
PONOMARENKO A.N., NASIBULLIN B.A.
The influence of rifampicin on the functional state of the
white rat kidneys

JOURNAL IN THE JOURNAL

Actual problems of urology

104 KORNEEV I.A.
Adjuvant intravesical therapy and prognosis
in superficial transitional cell carcinomas of
the urinary bladder

108 AL-SHUKRI S.Kh., BOROVETS S.Yu.
Clinico-morphological predictors of distant metastases
after radical prostatectomy in patients with prostate
cancer

112 AMDY R.E.
Determination of infravesical obstruction in complex
assessment of results of examination in patients with
benign hyperplasia of the prostate

PRACTICAL NOTES

117 YAITSKY N.A., IGNASHOV A.M., SMIRNOVA V.,
DOBRONRAVOV V.A., SEMENOV D.V., LI V.F., FIYAS S.V.
A case of successful treatment of atherosclerotic
bilateral occlusion of renal arteries

121 ELISEEVA L.N., KURINNAYA V.P., ORANSKY S.P.,
BOLOTOVA E.V.
Nephrotic syndrome in initiation of malignant tumors

123 KONSTANTINOV O.D., ARKHIPOV V.V., SOLOVYEV A.A.,
MAIZELS I.G.
Hormonosensitive variant of nephrotic syndrome in a child
with hereditary osteo-onychodysplasia

DISCUSSION AND INFORMATION

127 KLIEM V., NABOKOV A.V.
The nephrological Center of Lower Saxonia - cooperation
within the frame of the Renal Sister Center Program with
the St.Petersburg State Medical University named after
I.P.Pavlov

129 Proceedings of session of the nephrologic section
of the St.Petersburg society of therapists
named after S.P.Botkin

JUBILEE

137 Robert Vardgesovich Babakhanyan
(to his 65th birthday)

139 Nataliya Nikolaevna Smirnova

Дорогие коллеги!



Журнал «Нефрология» энергично развивается. Он приобретает все большую известность. У нас непрерывно увеличивается число постоянных читателей не только в России, но и в странах постсоветского пространства и государствах Восточной Европы.

В состав Редакционной Коллегии и Редакционного Совета журнала, в последние годы, помимо ведущих Российских специалистов вошли, ряд известных ученых-нефрологов из Германии, Греции, Болгарии, Украины, что, безусловно, подняло международный рейтинг издания.

Высокий уровень журнала подтверждается его постоянным включением в «Перечень периодических и научно-технических изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук».

Все больше и больше авторов направляют свои работы в наш журнал. Сознвая свою ответственность перед ними, мы увеличиваем объем отдельных выпусков, что позволяет многим исследователям, направившим нам рукописи, быстрее увидеть свои работы в печати.

Тем не менее, главными для нас остаются интересы наших читателей – практикующих нефрологов. Поэтому, следующий номер журнала будет, в основном, включать материалы, относящиеся к проблеме последипломного образования по нефрологии. В нем будет представлена серия лекций, в которых ведущие специалисты попытаются осветить некоторые наиболее существенные и практически важные проблемы современной нефрологии.

Мы очень любим и уважаем и наших читателей и наших авторов и обещаем сделать все возможное для дальнейшего улучшения качества нашего журнала.

*Главный редактор
А.В. Смирнов*

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.

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

© А.Е.Боголепова, Ю.В.Наточин, 2005
УДК 616.63:616.613

А.Е. Боголепова, Ю.В. Наточин

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФУНКЦИЙ ПОЧКИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ДИУРЕЗА

A.E. Bogolepova, Yu.V. Natochin

PHYSIOLOGICAL ANALYSIS OF KIDNEY FUNCTIONS IN DIFFERENT TYPES OF DIURESIS

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: водный диурез, антидиурез, осмотический диурез, салурез, простагландин E₂

Key words: water diuresis, antidiuresis, osmotic diuresis, saluresis, prostaglandin E₂

ВВЕДЕНИЕ

Почка является основным эффекторным органом системы водно-солевого обмена у млекопитающих. Она способна в широких пределах и с высокой избирательностью изменять интенсивность экскреции воды и ионов, обеспечивая постоянство состава жидкостей внутренней среды [1-3]. Увеличение мочеотделения может быть обусловлено двумя основными причинами: уменьшением проницаемости канальцевой стенки для воды или усилением экскреции растворенных веществ и воды, необходимой для их растворения. Принято выделять следующие типы диуреза: водный диурез, антидиурез, осмотический диурез [3], однако к этому перечню следует добавить салурез, отличающийся по механизму от осмотического диуреза [4]. Целью данной работы явилось исследование локализации и физиологических механизмов, участвующих в изменениях функций канальцев почки при различных типах мочеобразования. Поскольку в регуляции уровня диуреза наряду с нервными и гуморальными факторами участвуют локальные механизмы регуляции, была изучена роль аутокидов в этих процессах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на самках крыс линии Вистар с массой тела 150–200 г в соответствии с международными стандартами по работе с экспериментальными животными. Водный диурез вызывали введением ненаркотизированным животным с помощью зонда в желудок 5 мл воды на 100 г массы тела, антидиурез у крыс изучали в опытах, когда животные в течение 24 ч, предшествующих эксперименту, были лишены доступа к воде и пище.

При водном диурезе и антидиурезе мочу собирали при произвольном мочеиспускании у бодрствующих ненаркотизированных крыс, помещенных в клетки-пеналы с проволочным полом, через поры которого моча стекала по воронке в пробирки. Исследование салуреза и осмотического диуреза выполнено на наркотизированных крысах. С этой целью животным на 100 г массы тела внутрибрюшинно вводили 0,5 мл раствора, содержащего 0,75% нембутала и 0,37% хлоралозы (Олайнский завод химреактивов, Латвия), накладывали фистулу мочевого пузыря, с помощью которой в течение 4 ч собирали пробы мочи. Осмотический диурез вызывали инфузией в v.femoralis superficialis 0,7 мл на 100 г массы тела 40% раствора полиэтиленгликоля-400 (ПЭГ-400; Shuchardt, Германия) [5]. Стимулом салуреза служила внутривенная инфузия 0,1 мл на 100 г массы тела 1% раствора лазикса (Hoechst, Индия). Контролем служили бодрствующие ненаркотизированные (виварный контроль) или наркотизированные (с фистулой мочевого пузыря) самки крыс линии Вистар.

В каждой порции мочи осмоляльность определяли криоскопическим методом на миллиосмометре МТ-4 («Буревестник», Санкт-Петербург), концентрацию креатинина – методом Поппера и соавт. [6] на спектрофотометре СФ-16, концентрацию ионов натрия и калия – в воздушно-пропановом пламени на пламенном фотометре «Corning-410» (Англия), концентрацию ионов магния – в воздушно-ацетиленовом пламени на атомном абсорбционном спектрофотометре «Hitachi-508» (Япония). В аликвоты мочи, предназначенные для определения ПГЕ₂, добавляли ингибитор циклооксигеназы индометацин (10 мкг/мл пробы), после

чего немедленно помещали в холодильную камеру при температуре -20°C . Для определения концентрации ПГЕ₂ использовали наборы для иммуноферментного анализа («R&D Systems», Великобритания). Измерение оптической плотности и расчет концентрации ПГЕ₂ осуществляли на автоматическом ридере ELx800 («BIO-ТЕК Instruments», США) в 96-луночных планшетах по методике соответствующей тест-системы.

Статистическая обработка: все данные представлены в виде $\bar{X} \pm m$, для сравнения и оценки достоверности использован t-тест.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Увеличение мочеотделения при осмотическом диурезе наблюдается после внутривенного введения гипертонических растворов сульфата натрия, мочевины, сахарозы, маннитола и ряда других веществ. Он развивается из-за угнетения реабсорбции жидкости в проксимальном канальце [3]. Изоосмотическое сопряжение переноса натрия и воды при реабсорбции в проксимальном сегменте нефрона приводит к тому, что в норме 2/3 профильтровавшихся веществ и воды всасываются в кровь. Когда в просвет канальца поступает значительное количество нереабсорбируемого осмотически активного вещества, развивается осмотический диурез. Он проявляется увеличением мочеотделения за счет ненормально высокой концентрации в клубочковом фильтрате вещества, которое реабсорбируется не полностью или не реабсорбируется вовсе в проксимальном канальце [1, 7]. Обычно для этого используют концентрированные растворы пороговых (глюкоза) или нереабсорбируемых (маннитол) веществ. Ранее у нас возникла мысль применить для увеличения мочеотделения по механизму осмотического диуреза низкомолекулярные, жидкие при комнатной температуре полимеры [5]. С этой целью в настоящем исследовании был применен ПЭГ-400, но его вводили в вену не безводным, что требовало бы минимального объема, а 40%-м, что позволяло проводить инфузию очень тонкой иглой. Внутривенное введение 40%-го раствора ПЭГ-400 наркотизированным крысам привело к резкому увеличению диуреза, превышавшего на максимуме реакции аналогичный показатель контрольной группы в десятки раз (табл. 1). Возможность интенсивного мочеотделения при

введении ПЭГ-400 обусловлена рядом функциональных свойств проксимального канальца: постоянно высокой проницаемостью для воды, способностью к интенсивному транспорту натрия против очень малого градиента, значительными шунтирующими потоками ионов натрия из интерстициальной жидкости по межклеточным промежуткам внутрь канальца.

Когда в просвете проксимального канальца находится нереабсорбируемое или слабореабсорбируемое осмотически активное вещество, то вначале реабсорбируется натрий с анионами и изоосмотическим количеством воды. Осмотическое давление содержимого канальца, как и в нормальных условиях, будет таким же, как и в плазме крови, то есть в просвете канальца жидкость остается изоосмотичной, но ее состав существенно меняется. Если в обычных условиях, несмотря на реабсорбцию, концентрация натрия остается постоянной, то при наличии в просвете канальца осмотически активного нереабсорбируемого органического вещества она снижается, в то же время экскреция натрия увеличивается в связи с нарастанием диуреза (см. табл. 1). Концентрация натрия в просвете канальца уменьшается, поскольку его место в канальцевой жидкости занимает ПЭГ-400, что проявляется характерной для данного типа диуреза зависимостью мочеотделения от экскреции осмотически активных веществ ($r=0,89$, $p<0,001$). Как только концентрация натрия в канальцевой жидкости снижается до 110 ммоль/л, его реабсорбция прекращается, ибо, хотя системы активного транспорта натрия продолжают работать, но они действуют вхолостую – натрий диффундирует в просвет канальца через зону межклеточных соединений и уравнивает его всасывание в кровь [8,9]. Тем самым из просвета проксимального канальца всасывается не 2/3–3/4 объема профильтровавшейся жидкости, как в норме, а значительно меньше. Микрорункционное исследо-

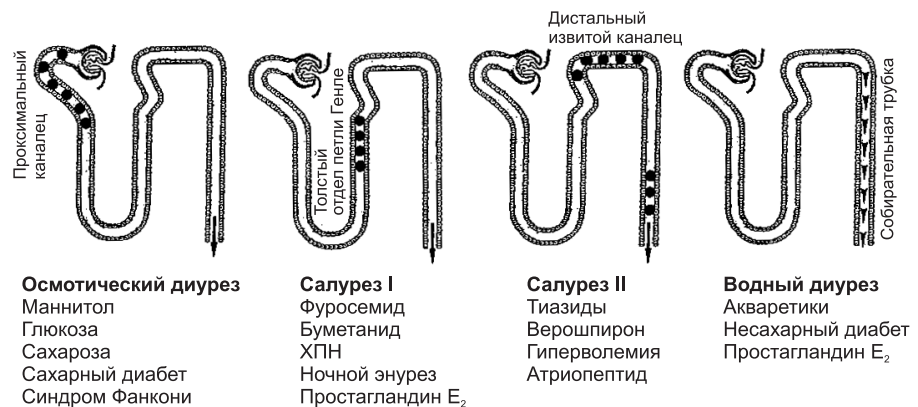


Рисунок. Локализация в нефроне изменений реабсорбции при осмотическом диурезе, салурезе и водном диурезе.

Таблица 1

**Показатели деятельности почки
у наркотизированных крыс при осмотическом
диурезе и салурезе**

Показатели функции почек	Контроль (n=10)	ПЭГ-400 (n=20)	Фуросемид (n=10)
V, мкл/мин	0,6±0,3	67±8**	23±3**
C _{Cr} , мкл/мин	66±5	345±60	190±10*
U _{Osm} V, мкосм/мин	0,42±0,03	31,7±3,4**	8,8±0,98**
U _{Na} V, мкмоль/мин	0,046±0,003	5,4±0,6**	2,6±0,2**
EF _{Na}	0,5±0,04	9,2±1	10±0,5**
U _K V, мкмоль/мин	0,057±0,0045	0,44±0,06*	0,45±0,029*
EF _K	18±1,7	48±2	61±4*
T _C ^{H₂O} , мкл/мин	0,9±0,1	41±5*	7,1±0,1*
U _{PGE2} V, нг/мин	96,4±14,8	824±208*	168,5±40,2

Примечание: показатели деятельности почки (в расчете на 100 г массы тела) даны для максимума диуреза, экскретируемая фракция (EF) – в %; достоверность отличий рассчитана по отношению к контролю: * – p<0.05; ** – p<0.001.

вание канальцев при осмотическом диурезе показало, что к последней трети проксимального канальца снижается концентрационный показатель инулина [8]. Это означает, что уменьшается реабсорбция жидкости, в канальце остается больше ультрафильтрата. В результате концентрационный показатель натрия становится ниже 0,7 и его фракционная экскреция не превышает 23% [10]. При этом жидкость в просвете канальца по-прежнему изоосмотична плазме крови, но в ней кроме ионов натрия, калия и хлора присутствуют осмотически активные нереабсорбируемые вещества – осмотические диуретики. Вследствие сниженной реабсорбции в проксимальном сегменте нефрона большие объемы жидкости устремляются в петлю Генле и далее в конечные отделы нефрона. Хотя клетки дистальных канальцев нефрона способны всасывать ионы натрия и другие ионы, но их возможностей при интенсивном осмотическом диурезе явно недостаточно для всасывания растворенных веществ, избежавших реабсорбции в проксимальном канальце [8]. Осмотический диурез в условиях секреции вазопрессина характеризуется повышением обратного всасывания осмотически свободной воды (см. табл.1), что связано с повышенным поступлением канальцевой жидкости в собирательные трубки на фоне высокой проницаемости для воды их стенок под действием вазопрессина. Его секреция гипофизом происходит в результате преходящего повышения осмоляльности сыворотки крови после введения осмотического диуретика. Увеличенный поток жидкости по нефрону снижает нормальный процесс накопления осмотически активных веществ в мозговом слое почки, что приводит к уменьшению осмотического градиента в мозговом веществе почки по отношению к ее коре. В конечном счете выделяются большие объемы

мочи, осмоляльность которой незначительно превышает осмоляльность плазмы крови.

Экскреция ПГЕ₂ на фоне осмотического диуреза, вызванного инфузией ПЭГ-400, возрастала по сравнению с контрольной группой (см. табл. 1). Хотя *in vitro* в проксимальном канальце не была обнаружена экспрессия мРНК циклооксигеназы и ПГЕ₂-синтазы [11], это не исключает изменения функций эпителиальных клеток канальца под влиянием ПГЕ₂, так как эти клетки обладают рецепторами к ПГЕ₂ на базолатеральной и на люменальной поверхностях мембраны.

Салурез – увеличение мочеотделения, обусловленное угнетением реабсорбции ионов в дистальном сегменте нефрона и собирательных трубках. В толстом восходящем отделе петли Генле может реабсорбироваться до 25% фильтруемого количества натрия и хлора и 10% объема профильтровавшейся в клубочках воды. Это отличает петлю Генле от проксимального канальца, где всасывание является изоосмотическим процессом. Вероятно, можно отличать 2 формы салуреза. Одна из них вызывает увеличение мочеотделения из-за уменьшения реабсорбции ионов в толстом восходящем отделе петли Генле, где действуют наиболее эффективные «петлевые» диуретики. Фуросемид оказывает эффект не из межклеточной жидкости, а из просвета канальца, блокируя Na,K,2Cl-котранспортер, локализованный в люменальной мембране клеток толстого восходящего отдела петли Генле [4,10,12,13]. Блокируя реабсорбцию ионов натрия и хлора [14], фуросемид способствует прекращению реабсорбции воды, что вызывает салурез и обильный диурез (см. табл. 1). При действии фуросемида уменьшается накопление осмотически активных веществ в мозговом слое почки, в то же время увеличивается экскреция ионов натрия, калия и хлора. Таким образом, салурез и осмотический диурез отличаются по механизму действия и локализации эффекта [4].

В момент максимума реакции на введение фуросемида диурез у крыс по сравнению с контрольной группой возрастал более чем в 35 раз (p<0,001). Нарастание мочеотделения сопровождалось повышением скорости клубочковой фильтрации (p<0,05), падением реабсорбции ионов и осмотически связанной с ними воды (см. табл. 1). Внутривенная инфузия фуросемида привела к увеличению поступления жидкости в собирательные трубки, что повысило реабсорбцию осмотически свободной воды. Увеличение мочеотделения после введения фуросемида зависело от повышения скорости клубочковой фильтрации; однако ведущую роль играло нарастание экскреции осмотически

Таблица 2

Показатели деятельности почки у бодрствующих крыс при водном диурезе и антидиурезе

Показатель	Контроль (n=10)	Водный диурез (n=20)	Антидиурез (n=20)
V, мкл/мин	3 ± 0,6	48 ± 7*	1 ± 0,04*
C _{Cr} , мкл/мин	186 ± 20	302 ± 28*	163 ± 10
U _{Osm} , мкосм/г H ₂ O	547 ± 54	140 ± 34*	2389 ± 47**
U _{Osm} V, мкосм/мин	1,56 ± 0,13	3,76 ± 0,44*	1,69 ± 0,1
U _{Osm} /P _{Osm}	2,16 ± 0,27	0,48 ± 0,11*	7,9 ± 0,13*
U _{Na} , ммоль/л	13,1 ± 0,13	3,7 ± 0,12*	139 ± 14**
U _{Na} V, мкмоль/мин	0,033 ± 0,006	0,38 ± 0,08**	0,103 ± 0,009*
U _K V, мкмоль/мин	0,175 ± 0,021	0,28 ± 0,06	0,103 ± 0,006
U _{Mg} V, мкмоль/мин	0,006 ± 0,001	0,033 ± 0,006*	0,005 ± 0,001
C _{H₂O} , мкл/мин	-0,1 ± 0,4	35 ± 7**	5 ± 0,3*
U _{PGE₂} V, нг/мин	32,6 ± 3,4	294 ± 30*	49,9 ± 8,7

Примечание: см. табл. 1.

активных веществ, в том числе ионов натрия. Появилась корреляция между выведением ионов натрия и экскрецией ионов магния ($r=0,81$, $p<0.0005$), указывающая на ключевую роль толстого восходящего отдела петли Генле в диуретической реакции на фуросемид.

Толстый восходящий отдел петли Генле является местом действия ряда физиологически активных веществ. Известно, что вазопрессин, влияя на V₂-рецепторы базолатеральной мембраны клеток этого сегмента нефрона, увеличивает в нем всасывание ионов натрия, калия, магния, кальция и хлора [15]. В толстом восходящем отделе петли Генле имеются ферменты, ответственные за синтез простагландинов и специфические рецепторы, опосредующие эффекты ПГЕ₂. Этот простагландин является антагонистом вазопрессина. Проведенные нами исследования показали, что при салурезе после инъекции фуросемида увеличивалось выведение ПГЕ₂ (см. табл. 1), появлялась зависимость диуреза от экскреции ПГЕ₂ ($r=0,55$, $p<0,005$) и корреляция между выведением ПГЕ₂ и экскрецией ионов натрия ($r=0,49$, $p<0,0045$). В клинических условиях и в эксперименте возникают ситуации, когда необходимо вызвать максимальное усиление мочеотделения. Этого можно добиться, используя сочетание диуретических агентов с разным механизмом действия, в частности, при совместном введении осмотического диуретика и салуретика. Для исследования функций почки крысы при интенсивном мочеотделении, вызванном действием осмотического диуретика, эффективно в проксимальном канальце, и «петлевого» диуретика, влияющего на транспорт в толстом восходящем отделе петли Генле, одновременно в вену вводили раствор, содержащий фуросемид и ПЭГ-400 [16]. Диурез достигал максимума уже к 20-й минуте эксперимента и превышал аналогичный показатель контрольной группы в 124 раза, натрийурез возрастал в 242 раза. В основе повышения диуреза и экскреции ионов лежало главным образом уменьшение канальцевой реабсорбции ионов и воды. Расчеты показали, что при введении ПЭГ-400 или фуросемида экскретируется около 29% фильтрата, а при сочетанной инфузии обоих веществ – 77%. Так как их действие суммируется, а взяты дозы, близкие к максимальным, можно говорить о том, что ПЭГ-400 и фуросемид действуют на разные механизмы мочеобразования. ПЭГ-400 только фильтруется и уменьшает реабсорбцию ионов и жидкости в проксимальном канальце. Введение фуросемида, блокирующего транспорт ионов натрия, калия и хлора в толстом

восходящем отделе петли Генле, приводит к более выраженному, чем при введении только ПЭГ-400, нарастанию мочеотделения.

Уменьшение реабсорбции ионов, приводящее к салурезу, может быть локализовано в разных участках дистального сегмента нефрона. Это толстый восходящий отдел петли Генле, дистальный извитой каналец, связующий отдел и разные участки собирательных трубок. Механизмы, вызывающие салурез, могут отличаться. Это может быть блокада котранспортера в люминальной мембране клеток, как в случае эффекта «петлевых диуретиков», либо изменение активного транспорта ионов.

Водный диурез развивается в результате снижения реабсорбции осмотически свободной воды в собирательных трубках, которая зависит, по меньшей мере, от четырех факторов. Первый из них, проницаемость канальцевой стенки для воды, которая определяется концентрацией в крови антидиуретического гормона; он повышает осмотическую проницаемость апикальной мембраны клеток эпителия собирательных трубок. Второй – осмоляльность мозгового вещества почки, обуславливающая величину осмотического градиента между интерстицием мозгового вещества почки и просветом собирательных трубок. Третий фактор – скорость движения жидкости по канальцу и возможная интенсивность всасывания из нее воды [17]. Четвертый – наличие в жидкости дистального сегмента и собирательных трубок веществ, реабсорбция которых может менять их количество в собирательных трубках по мере продвижения мочи.

Гипергидратация после введения крысам 5 мл воды на 100 г массы тела *per os* является стандартным методом для создания водного диуреза благодаря практически полному подавлению эндогенной продукции антидиуретического гормона. На фоне водной нагрузки резкое увеличение диуреза коррелирует с падением реабсорбции осмотичес-

ки свободной воды ($r=-0,97$, $p<0,0001$) из-за выраженного снижения проницаемости стенок собирательных трубок для воды. Реабсорбция осмотически свободной воды при отсутствии вазопрессина сменяется ее экскрецией (табл. 2) – стенка конечных отделов почечных канальцев становится водонепроницаемой, а из протекающей по канальцу жидкости клетки продолжают реабсорбировать соли натрия. Регулируемая вазопрессином реабсорбция воды происходит в отделах канальцев, расположенных за дистальным извитым канальцем, а всасывание натрия осуществляется во всех частях дистального сегмента нефрона и собирательных трубках. Поэтому в указанных участках нефрона внутриканальцевая концентрация натрия может меняться в широких пределах. Минимальная концентрация натрия обусловлена тем, что дистальные сегменты выстланы эпителием, который препятствует всасыванию воды при отсутствии вазопрессина (на фоне транспорта натрия) из просвета канальца, несмотря на высокий электрохимический градиент, облегчающий диффузию ионов. В результате выделяется моча с низкой концентрацией ионов натрия и других осмотически активных веществ (см. табл. 2).

Воду, выделяемую с мочой, условно делят на две фракции – изоосмотичную сыворотке крови и свободную от растворенных веществ. Последняя образуется вследствие реабсорбции солей через водонепроницаемую стенку почечных канальцев.

Максимальное выведение воды при водном диурезе достигалось увеличением всасывания растворенных веществ (в том числе реабсорбцией ионов натрия) и снижением реабсорбции осмотически свободной воды за счет уменьшения осмотической проницаемости стенок собирательных трубок.

Собирательные трубки являются основным местом действия вазопрессина на реабсорбцию воды. Этот гормон стимулирует встраивание в люменальную мембрану аквапорина 2, что обуславливает повышение водной проницаемости собирательных трубок. На основании данных о наличии в дистальных отделах почечных канальцев различных подтипов рецепторов ПГЕ₂ и ферментов, обеспечивающих продукцию простаноидов, можно говорить о существенной роли этих аутокоидов в регуляции проницаемости для воды и транспорта ионов в собирательных трубках. ПГЕ₂ при добавлении к клеткам собирательных трубок резко уменьшает реабсорбцию воды, вызванную вазопрессином [18], что соответствует полученным *in vivo* данным о диуретическом эффекте введения ПГЕ₂ [19,20]. Однако добавление ПГЕ₂ со стороны базолатеральной мембраны в отсутствие АДГ значительно повышает всасывание воды в собирательных трубках [18,20,21]. ПГЕ₂ ингибирует всасывание ионов натрия в собирательных трубках. Таким образом, можно говорить о различных эффектах ПГЕ₂ на транспорт воды и ионов в собирательных трубках: ингибирование АДГ-стимулированного вса-

Таблица 3

Ключевое значение отдельных частей почечных канальцев в развитии различных типов диуреза при патологических процессах и действии лекарственных препаратов

Отдел почечного канальца, тип диуреза	Фармакологическое средство	Формы и механизмы патологии
Проксимальный сегмент нефрона Осмотический диурез	Маннитол Глюкоза Сахароза ПЭГ-400	Сахарный диабет I и II типа Почечная глюкозурия (наследственный дефект транспорта глюкозы) Синдром Олбрайта-Батлера-Блумберга (наследственный дефект реабсорбции фосфатов) Болезнь де Тони-Дебре-Фанкони (наследственный дефект реабсорбции глюкозы, аминокислот и фосфатов) Проксимальный почечный канальцевый ацидоз (наследственный дефект реабсорбции бикарбонатов) Аминоацидурия
Толстый восходящий отдел петли Генле Салурез, I тип	Фуросемид Буметанид	Синдром Бартера I типа (наследственный дефект Na, K, 2Cl-котранспортера) Ночной энурез, терминальная ХПН (повышение мочеотделения на фоне гиперпродукции ПГЕ ₂)
Дистальный извитой каналец Салурез, II тип	Тиазиды Верошпирон	Рецепторный псевдогипоальдостеронизм Синдром Гительмана (псевдогиперальдостеронизм, наследственный дефект тиазид-чувствительного Na, K-котранспортера) Синдром Лиддла (наследственный дефект транспорта ионов натрия из-за нарушения инактивации Na-каналов люминальной мембраны)
Собирательные трубки Водный диурез Антидиурез	Аквагетики Водная нагрузка Десмопрессин Вазопрессин	Несахарный диабет Синдром неадекватной секреции АДГ

сывания воды, снижение реабсорбции натрия и связанной с ним воды. Имеются данные о повышении синтеза ПГЕ₂ в ситуации с минимальным уровнем эндогенной секреции АДГ у женщин [22]. На фоне водного диуреза у крыс отмечалось нарастание экскреции ПГЕ₂, превысившей аналогичный показатель контрольной группы в 11 раз (см. табл. 2). При водном диурезе появляется отсутствовавшая в контрольной группе зависимость диуреза от экскреции ПГЕ₂ ($r=0,51$, $p<0,005$). Также выявлена прямая корреляция между очищением от осмотически свободной воды и экскрецией ПГЕ₂ ($r=0,65$, $p<0,01$).

Антидиурез возникает в результате действия вазопрессина на собирательные трубки. Он характеризуется увеличением проницаемости стенки конечных отделов дистального канальца и собирательных трубок для воды. Антидиуретический эффект обусловлен действием гормона на главные клетки собирательных трубок при стимуляции расположенных в базолатеральных мембранах V₂-рецепторов [23]. Увеличение осмоляльности плазмы крови или уменьшение ее объема стимулирует секрецию вазопрессина, падение диуреза главным образом происходит из-за увеличения всасывания осмотически свободной воды в собирательных трубках (табл. 3), о чем свидетельствует прямая зависимость между этими показателями ($r=0,95$, $p<0,0001$). При антидиурезе выводится минимальное количество мочи с очень высокой концентрацией осмотически активных веществ, составлявшей почти 2400 мкмоль/г Н₂O (см. табл. 2). Резкое увеличение осмоляльности мочи происходило, в частности, за счет повышения концентрации в моче ионов натрия, содержание которых по сравнению с контрольной группой увеличилось более чем в 8 раз. Таким образом, реакция почки на дегидратацию зависела от резкого увеличения реабсорбции осмотически свободной воды в собирательных трубках. В результате выводилось малое количество мочи с очень высокой концентрацией растворенных веществ. Минимальное выведение воды при антидиурезе достигалось нарастанием реабсорбции осмотически свободной воды за счет повышения проницаемости стенок собирательных трубок для воды.

Исследование концентрации ПГЕ₂ в моче показало, что при антидиурезе выведение ПГЕ₂ практически не отличается от аналогичного показателя контрольной группы (см. табл. 2). При дегидратации не обнаружено зависимости между экскрецией ПГЕ₂ и диурезом, экскрецией осмотически активных веществ, скоростью клубочковой фильтрации и реабсорбцией осмотически свободной воды.

Различны механизмы изменения диуреза при патологических состояниях (см. табл. 3). При глю-

козурии различного генеза (сахарный диабет I и II типов, почечная глюкозурия), наследственных дефектах транспортных систем проксимального канальца (синдром Олбрайта-Батлера-Блумберга, болезнь де Тони-Дебре-Фанкони, проксимальная форма почечного канальцевого ацидоза, аминокацидурии) происходит уменьшение реабсорбции органических и неорганических веществ в проксимальном канальце, что приводит к осмотическому диурезу. Имеются формы патологии, затрагивающие функции толстого восходящего отдела петли Генле. В нем локализованы системы транспорта ионов, влияние на которые вызывает салурез I типа, к ним относится синдром Барттера. Он возникает при наследственном дефекте Na⁺, K⁺, 2Cl⁻-котранспортера [24]. Такой же тип салуреза выявлен при ночном энурезе у детей [25] и терминальной стадии хронической почечной недостаточности, когда снижается всасывание ионов и воды в толстом восходящем отделе петли Генле [26]. Изменение функций дистального канальца (салурез II-го типа) отмечается при рецепторном псевдогипоальдостеронизме, дистальной форме почечного канальцевого ацидоза, синдромах Гительмана [24] и Лиддла [27]. Осмотическая непроницаемость эпителия собирательных трубок и картина водного диуреза развиваются при несахарном диабете различной этиологии из-за снижения концентрации антидиуретического гормона в сыворотке крови либо нефрогенном несахарном диабете. Противоположное состояние отмечается при неадекватной, в том числе эктопической, секреции антидиуретического гормона (синдром Пархона) [28].

Таким образом, предлагаемая классификация типов мочеобразования (рисунок) позволяет увязать ее с клинической картиной различных форм патологии. Она включает осмотический диурез, ряд форм салуреза, отличающихся по механизму действия и локализации в нефроне, водный диурез и антидиурез. Эта классификация позволяет проанализировать формы и механизмы изменения мочеотделения у человека и других млекопитающих. У представителей иных классов позвоночных из-за особенностей структуры нефрона и молекулярной организации клеток почечных канальцев может не быть той или иной формы диуреза. У низших позвоночных скорость клубочковой фильтрации при расчете на массу тела (площадь поверхности тела) в 10–50 раз ниже, чем у млекопитающих, что исключает возможность возникновения у них осмотического диуреза, у этих животных низкий уровень проксимальной реабсорбции, а потому осмотические диуретики оказываются неэффективными, отсутствует осмотическое концентрирование мочи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложена классификация типов мочеобразования, охарактеризована локализация процессов в почечных канальцах и механизм изменения реабсорбции ионов и воды, приводящий к изменению мочеотделения. Нарастание мочеотделения при водном диурезе, осмотическом диурезе и салурезе коррелирует с повышением экскреции простагландина E_2 . Экскреция простагландина E_2 при антидиурезе не изменяется.

Благодарность. Работа поддержана грантами РФФИ (№ 05-04-49836) и программы «Ведущие научные школы» (НШ-2106.2003.4).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Вандер А. *Физиология почек*. Пер. с англ. Питер, СПб., 2000; 256
2. Гинецинский АГ. *Физиологические механизмы водно-солевого равновесия*. Изд. АН СССР, М.- Л., 1963; 427
3. Smith HW. *The kidney: structure and function in health and disease*. Oxford University Press, New York, 1951; 1049
4. Наточин ЮВ. *Физиология почки: Физиология почки и водно-солевого обмена*. В сер.: Основы современной физиологии. Наука, СПб., 1993; 202–416
5. Наточин ЮВ, Шахматова ЕИ. Диуретическое действие полиэтиленгликолей. *Бюл эксп-биол* 1970; 69 (4): 79–81
6. Popper H, Mandel E, Mayer H. Zur Kreatininbestimmung in Blute. *Biochem Z* 1937; 291: 906–907
7. Gennari FG, Kassirer JP. Osmotic diuresis. *N Engl J Med* 1974; 291: 714–720
8. Leyssac PP, Holstein-Rathlou N-H, Scott O. Renal blood flow, early distal sodium and plasma renin activity concentrations during osmotic diuresis. *Am J Physiol* 2000; 279: R1268–R1276
9. Ullrich KJ, Schmidt-Nielsen B, O'Dell R et al. Micropuncture study of composition of proximal and distal tubular fluid in rat kidney. *Am J Physiol* 1963; 204: 527–531
10. Greger R. Sodium transport in the kidney. *Am J Med Sci* 2000; 319 (1): 51–62
11. Vitzthum H, Abt I, Einhellig S, Kurtz A. Gene expression of prostanoid forming enzymes along the rat nephron. *Kidney Int* 2002; 62: 1570–1581
12. Prandota J. Furosemide: progress in understanding its diuretic, anti-inflammatory and bronchodilating mechanism of action. *Am J Ther* 2002; 9 (4): 317–328
13. Puschett JB, Winaver J. Effects of diuretics on renal function. In: Windhager EE, ed. *Handbook of physiology: Section 8: Renal Physiology*. Oxford University Press, New York: 1992; 1249–1289
14. Brater DC. Pharmacology of diuretics. *Am J Med Sci* 2000; 319 (1): 38–50
15. Rouffignac Ch de. Multihormonal regulation of nephron epithelia achieved through combinational mode. *Am J Physiol* 1995; 269: 739–748
16. Шахматова ЕИ, Наточин ЮВ, Пинегин ЛЕ и др. Выделение ионов почкой крысы при угнетении реабсорбции в проксимальном канальце и восходящем отделе петли Генле. *Физиол журн СССР им ИМ Сеченова* 1978; 64 (3): 315–322
17. Wesson LG. *Physiology of the human kidney*. Grune and Stratton, New York, London, 1969; 712
18. Hebert R, Jacobson H, Fredin D, Breyer M. Evidence that separate PGE_2 receptors modulate water and sodium transport in the rabbit cortical collecting ducts. *Am J Physiol* 1993; 265: F643–F650
19. Grantham JJ, Burg MB. Effect of PGE_2 on the permeability response of the isolated collecting tubule to vasopressin, adenosine 3'5'-monophosphate and theophylline. *J Clin Invest* 1968; 47: 1154–1161
20. Johnston HH, Herzog JP, Lauler DP. Effect of PGE on renal hemodynamics, sodium and water excretion. *Am J Physiol* 1967; 213: 939–946
21. Sakairi Y, Jacobson HR, Noland TD, Breyer MD. Luminal PGE_2 receptors regulate salt and water transport in rabbit cortical collecting duct. *Am J Physiol* 1995; 269: F257–F265
22. Roberts DG, Strife RJ, Gerber JS et al. Effect of sustained water diuresis on prostaglandin E_2 excretion in humans. *Am J Physiol* 1985; 248 (6): F830–F834
23. Morel A, Lolait SJ, Brownstein MJ. Molecular cloning and expression of rat V1 and V2 arginine-vasopressin receptors. *Regul Pept* 1993; 45 (1–2): 53–59
24. Ellison DH. Divalent cation transport by the distal nephron: insight from Bartter's and Gitelman's syndromes. *Am J Physiol* 2000; 279 (4): F616–F625
25. Кузнецова АА, Наточин ЮВ, Папаян АВ. Физиологический анализ ионорегулирующей функции почки детей при энурезе. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 1996; 82 (12): 80–86
26. Наточин ЮВ, Боголепова АЕ. Возможные механизмы полиурии при прогрессирующей хронической почечной недостаточности. *Тер арх* 2000; 72 (6): 15–20
27. Auberson M, Hoffmann-Pochon N, Vandewall A et al. Epithelial Na^+ channel mutants causing Liddle's syndrome retain ability to respond to aldosterone and vasopressin. *Am J Physiol* 2003; 285 (3): F459–F471
28. Имам Х, Сауэрс Д. Нарушения секреции и действия АДГ. В: Лавина Н, ред. *Эндокринология*. Пер. с англ. Практика, М.: 1999; 116–135

Поступила в редакцию 14.02.2005 г.

© А.Н.Шишкин, Д.В.Кирилюк, 2005
УДК 616.613:611.018.74

А.Н.Шишкин, Д.В.Кирилюк

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОГРЕССИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК

A.N.Shishkin, D.V.Kirilyuk

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE RENAL DISEASE

Кафедра терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, прогрессирующие заболевания почек, микроциркуляторное русло, ангиогенные и антиангиогенные агенты.

Key words: endothelial dysfunction, progressive renal disease, microvasculature, proangiogenic and antiangiogenic factors.

Сосудистый эндотелий представляет собой активную динамическую структуру, контролирующую множество важных функций. В течение последних 15 лет представления о функциях эндотелия значительно расширились. Было установлено, что в эндотелии образуются вазодилатирующие и вазоконстрикторные факторы. Сдвиг равновесия между вазодилататорами и вазоконстрикторами в сторону последних способствует формированию вазоспазма и вносит существенный вклад в прогрессирующую утрату почечных функций. Это позволило расценивать эндотелий не только, как селективный барьер на пути проникновения в интерстиций различных веществ из кровотока, но и как ключевое звено в регуляции вазомоторного тонуса [1]. Нарушение функции эндотелия является одним из универсальных механизмов патогенеза многих заболеваний, в том числе и таких, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, гломерулонефрит [2,3,4]. При повреждении ткани почки и уменьшении количества нефронов определенные механизмы гомеостаза поддерживают прежнюю скорость клубочковой фильтрации (СКФ), что имеет неблагоприятные последствия для организма в целом. Так, снижение СКФ приводит к стимуляции циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в macula densa. Этот индуцируемый фермент образуется в макрофагах, фибробластах, гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов [5]. Образование ЦОГ-2 стимулируется липополисахаридом, цитокинами, некоторыми гормонами и другими факторами. ЦОГ-2 синтезирует простагландины, способствующие расширению афферентной артериолы. Кроме того, повышение активности ЦОГ-2 ведет к активации ренин-анги-

отензин-адгостероновой системы (РААС) и, как следствие, констрикции эфферентной артериолы. В итоге происходит повышение системного кровяного давления и гидростатического внутриклубочкового давления, что ведет к повреждению мезангия и эндотелия клубочка, местному накоплению тромбоцитов и макрофагов, высвобождающих факторы роста. Клетки мезангия под воздействием тромбоцитарного фактора роста и трансформирующего фактора роста- β начинают пролиферировать и выделять межклеточный матрикс. Происходит гипертрофия клубочков в ответ на действие ангиотензина II и цитокинов. Подоциты становятся неспособными покрыть увеличивающуюся базальную мембрану из-за экспрессии ингибиторов клеточного цикла, в результате чего оголенные участки базальной мембраны выбухают и прикрепляются к париетальному эпителию, формируя синехии. Клетки париетального эпителия пролиферируют и занимают пространство вокруг капиллярных петель, сдавливая их и увеличивая степень повреждения. Затем скорость пролиферации в клубочке падает и начинают развиваться процессы апоптоза, что приводит к выходу клубочка из строя [6,7].

Увеличение гломерулярного давления может играть значимую роль в возникновении протеинурии, которая способствует повреждению на уровне канальцев и интерстиция. Протеинурия включает в себя много различных веществ (цитокины, факторы роста, металлопротеины, компоненты комплемента), способных активировать канальцевые клетки. Цитокины, образовавшиеся в клубочке, могут покидать его также через око-локлубочковые капилляры, где тоже оказывают

свое действие. Активация канальцевых и интерстициальных клеток ведет к местной экспрессии хемокинов (особенно MCP-1) и молекул адгезии лейкоцитов (например, ICAM-1 и остеопонтин), что приводит к накоплению моноцитов/макрофагов и Т-клеток. Воспалительная реакция проявляется местной экспрессией факторов роста: фактора роста из тромбоцитов (PDGF), трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и цитокинов: интерлейкина -1 β (ИЛ-1 β), туморнекротизирующего фактора- α (TNF- α), что приводит к активации и пролиферации фибробластов и канальцевых клеток. При этом в клетках могут происходить фенотипические изменения, когда фибробласты или, в меньшей степени, канальцевые клетки экспрессируют гладкомышечные белки, такие как альфа-актин. Как и в клубочке, первоначальная пролиферация сменяется затем прогрессирующим апоптозом, приводя к фиброзированию почки [8, 9].

Важной составляющей патогенеза прогрессирующих заболеваний почек, не входящей в описанную выше картину, является роль ишемии. Ишемические изменения могут происходить как при вазоконстрикции сосудов внутри почки (за счет увеличения содержания ангиотензина II или эндотелина или уменьшения содержания оксида азота), так и при структурных изменениях, нарушающих нормальный кровоток в почке. Последнее происходит при сосудистой патологии (диабет, артериальная гипертензия) и иммунных повреждениях клубочка (быстро прогрессирующий гломерулонефрит). Интерстициальный фиброз сам по себе может вести к локальной ишемии за счет нарушения градиента диффузии из капилляра в канал. Наиболее чувствительны к действию ишемии юктагломерулярная область и наружная часть мозгового вещества. Канальцы в этой области обычно находятся на границе гипоксического состояния благодаря особенностям кровотока и высокой потребности в кислороде толстой восходящей петли и S3-сегмента проксимального канальца. Поэтому умеренное снижение почечного кровотока приводит к нарастанию гипоксии в этой области [10]. Появление гипоксии в свою очередь приводит к повреждению клеток канальцев и интерстиция, их пролиферации, синтезу цитокинов и межклеточного матрикса, связанного с увеличенной экспрессией HIF-1 α (гипоксией индуцированный фактор-1 α) [11].

Интересно, что эффект ингибиторов АПФ, которые могут затормозить прогрессию почечной патологии, отчасти может быть связан со снижением степени ишемии в почке. Ингибиторы АПФ блокируют вазоконстрикцию сосудов внутри почки (за счет действия ангиотензина II) и увеличивают кро-

воток [12]. Это может объяснять их протективное действие при непротеинурических заболеваниях почек, таких как циклоспориновая нефропатия.

Нормальное функционирование сосудов микроциркуляторного русла имеет большое значение для предотвращения прогрессирования почечной патологии. Сохранение числа капилляров клубочков позволяет поддерживать СКФ, а нормальная работа перитубулярных капилляров необходима для обеспечения кислородом и питательными веществами канальцев и интерстициальных клеток. Исследования показали, что снижение числа нефронов приводит увеличению количества и длины клубочковых капилляров [13]. Затем происходит прогрессирующее повреждение эндотелия за счет неконтролируемого апоптоза. A.Shimizu и соавт. [14] и A.Kitamura и соавт. [15] показали, что повреждение эндотелия клубочков предрасполагает к активации тромбоцитов и системы коагуляции, что приводит к коллапсу капилляров и развитию гломерулосклероза. Те же изменения происходят и в интерстиции. A.Bohle и соавт. [16] подтвердили уменьшение числа перитубулярных капилляров у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек, что свидетельствует о роли нарушения кровотока в развитии интерстициального фиброза. Эти данные были подтверждены и другими исследователями. Было показано, что уменьшение числа перитубулярных капилляров коррелирует со степенью интерстициального фиброза и атрофией канальцев вне зависимости от сохранности или повреждения крупных кровеносных сосудов [17].

Эндотелиальные клетки играют существенную роль в обеспечении жизнедеятельности других клеток за счет доставки кислорода и питательных веществ. Известно, что ряд аутокринных и паракринных модуляторов могут влиять на микроциркуляцию в почках и других органах и тканях. Факторы роста имеют важное значение в активации или торможении пролиферации клеток эндотелия и их выживании. Такие, как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), имеют трофические и ангиогенные функции, другие, например, тромбоспондин-1 (TSP-1), не только ингибируют пролиферацию эндотелия, но и приводят к гибели эндотелиальных клеток. В ряде работ, выполненных в последние годы, изучалось значение этих факторов в процессах эмбриогенеза, онкогенеза, заживления ран, однако об их роли в прогрессирующих заболеваниях почек пока известно относительно немного (таблица) [18].

Тромбоспондин-1 (TSP-1) – это гликопротеин с большой молекулярной массой, экспрессируемый многими типами клеток, но в особенности тром-

Ангиогенные факторы	Антиангиогенные факторы	торов наблюдается также и уменьшение количества ангиогенных факторов. Одним из наиболее важных факторов, обеспечивающих жизнедеятельность эндотелия, является сосудистый эндотелиальный фак-
Сосудистый эндотелиальный фактор роста Базовый фактор роста фибробластов Трансформирующий фактор роста альфа Трансформирующий фактор роста бета Фактор роста гепатоцитов Простагландин Е-2 Тромбоцитарный фактор роста эндотелия Ангиогенин Интерлейкин-8 Ангиопоэтин	Ангиостатин Эндостатин Тромбоспондин-1 SPARC Сосудистый эндотелиальный ингибитор роста METH-1, METH-2	

боцитами и макрофагами. Функции TSP-1 комплексны. Так, TSP-1 является ингибитором пролиферации эндотелия и способен инициировать апоптоз эндотелиальных клеток. Также TSP-1 способствует поглощению макрофагами подвергшихся апоптозу клеток. К числу более важных функций TSP-1 относится непротеолитическая активация трансформирующего фактора бета из его неактивной формы, что может быть важным механизмом активации этого цитокина при остром гломерулонефрите, тубулоинтерстициальных заболеваниях или диабетической нефропатии. TSP-1 экспрессируется клетками мезангия, эндотелиоцитами, подоцитами, макрофагами и тромбоцитами внутри клубочка, и канальцевыми клетками, интерстициальными фибробластами, макрофагами в интерстиции. Существуют доказательства того, что экспрессия TSP-1 коррелирует с повреждением эндотелия микроциркуляторного русла. В норме экспрессия TSP-1 ограничена редкими клетками париетального эпителия капсулы Боумена. И напротив, при прогрессирующих заболеваниях почек экспрессия его усиливается, коррелируя со степенью поражения клубочковых и перитубулярных капилляров [19, 20].

Меньше известно об экспрессии других антиангиогенных факторов роста. Одним из исключений является SPARC (секретируемый белок, кислый и богатый цистеином) [21]. Это вещество является ингибитором пролиферации эндотелия и экспрессируется при остром повреждении клубочков или интерстиция. Экспрессия SPARC снижается при гипертрофии почек, происходящей у диабетических крыс после воздействия стрептозоцина. Остается неясным, велика ли роль SPARC в ингибировании пролиферации эндотелия при этих состояниях. Исследования, в которых SPARC вводился крысам при остром гломерулонефрите, показали только тенденцию к меньшей пролиферации эндотелия. Основным эффектом SPARC скорее всего является стимуляция местного трансформирующего фактора роста бета [22].

При прогрессирующих заболеваниях почек помимо увеличения экспрессии антиангиогенных фак-

тор роста (VEGF), существующий в виде секретируемой и связанной с клетками изоформы [18]. VEGF способствует пролиферации эндотелия, стимулирует трофические функции и поддерживает его жизнедеятельность. Действие его опосредуется через рецепторы – VEGFR-1 и VEGFR-2. Рецепторы второго типа обладают меньшей афинностью, однако характеризуются более высокой киназной активностью при связывании с VEGF. Рецепторы же первого типа действуют преимущественно как корецепторы и обладают очень высокой афинностью к VEGF, но существенно меньшими возможностями к внутриклеточной передаче сигнала. VEGF связывается и с корецепторами – нейропилином-1 и нейропилином-2, также экспрессируемыми эндотелием [23]. Многие из эффектов VEGF опосредуются рецепторами второго типа и активацией фосфатидитинозитол-3-киназы, ведя к увеличению активности эндотелиальной NO-синтазы. VEGF также может связываться с клетками мезангия и канальцев, но его эффекты на эти клетки пока неизвестны [24, 25]. Хотя VEGF может стимулировать хемотаксис моноцитов посредством VEGFR-1 in vitro, исследования по ингибированию VEGF in vivo доказали, что основной его мишенью является эндотелий. В норме VEGF экспрессируется преимущественно подоцитами и канальцевыми клетками, особенно в наружной части мозгового вещества почки. То, что VEGF экспрессируется подоцитами, а рецепторы к VEGF экспрессируются клетками эндотелия выглядит парадоксальным и служит основой для предположений, что существует механизм переноса VEGF через базальную мембрану, возможно, посредством протеогликана гепаран-сульфата (глипикан-1) [26]. Интересно, что резкое повышение уровня VEGF происходит при остром гломерулонефрите и остром отторжении трансплантированной почки, а при хронических заболеваниях почек уровень VEGF снижается [27]. Проведенные исследования экспрессии VEGF на моделях заболеваний почек, ассоциированных с возрастом, выявили заметное снижение VEGF как в подоцитах, так и в канальцах наружной части мозгового слоя. Уровень снижения экспрессии VEGF

в канальцах обратно коррелировал с выраженностью повреждения перитубулярных капилляров и степенью тубулоинтерстициального воспаления, которое было связано с макрофагальной инфильтрацией [28]. Снижение уровня VEGF сопровождалось уменьшением числа пролиферирующих эндотелиоцитов. Данные о снижении эндотелиальной пролиферации в стареющей почке подтверждаются данными M.G.Red и соавт. [29], свидетельствующими, что при старении имеет место общий дефект ангиогенеза.

Прогрессирующие заболевания почек приводят к уменьшению числа клубочковых и перитубулярных капилляров, что сопровождается местным нарушением баланса ангиогенных факторов с увеличением экспрессии антиангиогенного фактора роста, TSP-1, и снижением экспрессии ангиогенного фактора роста, VEGF. Было показано, что уровень VEGF снижается в местах инфильтрации макрофагов и, что есть корреляция между количеством макрофагов и степенью снижения уровня VEGF. Макрофагам часто приписывается роль ангиогенных клеток, однако есть много фенотипов макрофагов, которые могут выделять антиангиогенные вещества, такие как TSP-1 [30].

Основным типом клеток, которые снижают уровень экспрессии VEGF при патологии, являются клетки эпителия толстого восходящего колена. При исследовании трех основных провоспалительных цитокинов макрофагов – интерлейкинов 1-бета и 6, а также фактора некроза опухолей-альфа было выявлено, что все три цитокина способны понижать экспрессию мРНК VEGF в клетках толстого восходящего колена нефрона, как в нормальных условиях, так и при гипоксии, как это, вероятно, происходит *in vivo*. Более того, макрофагальные цитокины, такие как интерлейкин-1 бета или фактор некроза опухолей-альфа, могут стимулировать экспрессию мРНК TSP-1 клеток канальцев и ингибировать экспрессию VEGF в тех же условиях. Таким образом, эти данные говорят о важной роли макрофагов и провоспалительных цитокинов (таких как интерлейкин-1 бета или фактор некроза опухолей-альфа) в изменении экспрессии ангиогенных факторов в почке [28, 31].

К числу других важных модуляторов экспрессии VEGF относятся вазоактивные вещества. Выделение оксида азота эндотелиальными клетками является очень важным механизмом, препятствующим повреждению сосудистой стенки. Недавно было обнаружено, что оксид азота модулирует экспрессию VEGF в клетках канальцев. Так, ингибиторы синтеза оксида азота (L-NAME) блокируют повышение экспрессии VEGF, происходящее при гипоксии. L-NAME также блокирует

некоторые из пролиферативных эффектов VEGF на эндотелиальные клетки [32]. Таким образом, не стало неожиданностью то, что воздействие L-NAME на крыс с удаленной почкой приводило к большему повреждению эндотелия капилляров клубочка и перитубулярных капилляров, большему снижению пролиферации эндотелия капилляров и более выраженному гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальному фиброзу [33]. Кроме того накапливаются данные о том, что протеинурия взаимосвязана с дефектом в системе зависимой от оксида азота вазодилатации и является следствием ослабления эндотелий зависимой «работы» сосудов [34].

Хотя блокада оксида азота ингибирует экспрессию VEGF, она оказывает побочные эффекты на гладкомышечные клетки сосудов. Под действием L-NAME гладкие миоциты сосудов в условиях гипоксии значительно повышали экспрессию VEGF. Таким образом, существует значительная разница в действии оксида азота на мезенхимальные и эпителиальные клетки, когда блокирование синтеза оксида азота приводит к ингибированию экспрессии VEGF в канальцах и стимуляции экспрессии VEGF гладкими миоцитами.

Схожий феномен может существовать в отношении регуляции VEGF ангиотензином II. B.Williams и соавт. [35] показали, что ангиотензин II стимулирует выделение VEGF гладкими миоцитами, но нашей группой получены данные о том, что ангиотензин II ингибирует экспрессию VEGF в канальцевых клетках. Кроме того, есть данные о том, что ингибирование АПФ приводит к большему сохранению капилляров в стареющей почке. Теоретически это может быть еще одним механизмом, посредством которого ингибиторы АПФ тормозят прогрессирование заболеваний почек.

Прогрессирующие заболевания почек связаны с потерей сосудов микроциркуляторного русла – капилляров клубочков и перитубулярных капилляров, что связано с нарушением механизмов восстановления капилляров за счет дисбаланса экспрессии ангиогенных факторов в почечной ткани. Основной вопрос заключается в том, насколько ангиогенез способен замедлить прогрессирование заболевания. При подтверждении этой гипотезы появились бы убедительные доказательства роли ишемии в механизме прогрессирующей патологии почек и определились бы пути для новых терапевтических методов лечения этих состояний.

Сравнительно недавно было установлено, что пролиферация гломерулярного эндотелия играет ключевую роль в восстановлении капилляров и микроаневризме в модели гломерулонефрита Thy-1 [36]. T.Ostendorf и соавт. [37] позже показали, что

блокада восстановления капилляров ингибиторами VEGF приводит к прогрессирующему поражению почек. Y.Masuda и соавт. [38] продемонстрировали, что введение VEGF улучшает восстановление капилляров и улучшает функцию почек при Thy-1-нефрите. Исследования развития клубочков у новорожденных крыс и мышей позволили предположить важную роль VEGF в формировании капилляров клубочка. Дополнительные данные были получены при исследовании на крысах тромботической микроангиопатии. В этой модели исследования в почечный кровоток вводились антитела к клубочковым эндотелиальным клеткам, что приводило к комплемент-зависимому апоптозу эндотелия клубочков и перитубулярных капилляров, связанному с локальным тромбозом и острой почечной недостаточностью. Вскоре после развития повреждения развивался ответ в виде пролиферации эндотелия клубочков и перитубулярных капилляров. Однако в то время как гломерулярным капиллярам удавалось восстановиться, эндотелий перитубулярных капилляров полностью не восстанавливался, что связывается с недостатком VEGF. Введение крысам с описанными повреждениями почек VEGF приводило к увеличению числа перитубулярных капилляров, развитию меньшего фиброза и лучшему сохранению функции почек. Более того, под действием VEGF в меньшей степени наблюдались апоптоз эндотелиальных клеток и инфаркты почек, происходившие в этой модели исследований [39, 40].

Эти исследования ставят вопрос о том, может ли VEGF улучшить течение прогрессирующих заболеваний почек, поскольку, как обсуждалось ранее, экспрессия VEGF при этих заболеваниях уменьшена и наблюдается снижение ангиогенеза. В серии экспериментальных работ крысы подвергались воздействию VEGF или плацебо в течении 4 недель после удаления почки. У крыс, получавших плацебо, наблюдались уменьшение числа капилляров, нарушение пролиферации эндотелиальных клеток клубочков и перитубулярных капилляров с развитием гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза. И напротив, у животных, получавших VEGF, отмечалась меньшая степень повреждения клубочкового и перитубулярного эндотелия. [41]. Важными оказались данные о том, что положительный эффект VEGF осуществляется независимо от большинства факторов прогрессии. Например, VEGF не влияет на систолическое АД, протеинурию, степень гипертрофии клубочков или макрофагальную инфильтрацию. Даже гломерулосклероз не изменяется значительно при воздействии VEGF. Хотя для окончательного решения

требуются исследования с выполнением микропункционных биопсий, то наблюдение, что системное АД, протеинурия, гломерулосклероз и гипертрофия клубочков не изменялись, предполагает, что и внутриклубочковая гипертензия не менялась при введении VEGF. По-видимому, наилучшее объяснение факта сохранения функции почек связано со способностью VEGF стимулировать пролиферацию капиллярных эндотелиоцитов и сохранять клубочковые петли капилляров. Это способствует стабильной скорости клубочковой фильтрации за счет сохранения площади фильтрационной поверхности. Увеличение плотности перитубулярных капилляров также связано с меньшим тубулоинтерстициальным фиброзом, что может быть другим механизмом сохранения функций почек.

Роль ангиогенеза в прогрессировании диабетической нефропатии остается неясной до настоящего времени. В недавнем исследовании назначение моноклональных антител к VEGF приводило к снижению ранней гиперфильтрации, альбуминурии и гипертрофии клубочков у диабетических крыс. Воздействие антител к VEGF предотвращало рост активности эндотелиальной NO-синтазы под действием клубочкового эндотелия, что заставляет предположить наличие механизмов, улучшающих дисфункцию почек [42]. Также имеют данные о том, что VEGF может принимать участие в неоваскуляризации сетчатки у больных диабетом. Также предполагается, что у больных сахарным диабетом недостаток VEGF может играть определенную роль в развитии ИБС и патологии периферических сосудов. Вероятно, роль ангиогенных факторов при диабете зависит от задействованных органов и от стадии диабетической нефропатии. Другое недавнее исследование выявило повышенный ангиогенез и повышенную секрецию VEGF в кистах поликистозной почки [43, 44]. Авторы полагают, что роль VEGF при этом заболевании сводится к увеличению проницаемости сосудов и к ускорению формирования кист. Еще одно исследование, проведенное на мышах, показало, что рост и пролиферация перитубулярных капилляров могут усиливаться при снижении функции нефрона [45]. Увеличение количества сосудистого эндотелия, подтверждалось на основании окраски тканей на CD34-рецепторы, которые также могут экспрессироваться и лимфатическим эндотелием [46]. Было обнаружено, что при поражении почек у крыс происходит заметное увеличение в них лимфатической ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение эндотелиальной функции у больных почечной патологией является важным механиз-

мом прогрессирования этих болезней. Сегодня найдены новые доказательства того, что сосуды микроциркуляторного русла принимают активное участие в развитии прогрессирующих заболеваний почек и снижении их функции, обусловленной возрастом. На наш взгляд, это связано отчасти с дисбалансом ангиогенных факторов – понижением экспрессии VEGF и увеличением локальной экспрессии TSP-1. За этот дисбаланс ответственны как цитокины, вырабатываемые макрофагами, так и вазоактивные медиаторы. Новые данные свидетельствуют о том, что воздействие на подвергающийся стрессу эндотелий и/или стимуляция ангиогенеза могут способствовать сохранению функции почки и замедлить прогрессирование патологии, причем независимо от других факторов, также могущих препятствовать развитию почечной недостаточности. Однако в связи тем, что стимуляция ангиогенеза увеличивает риск появления опухолей, а у больных сахарным диабетом повышает риск ретинопатии за счет увеличенного ангиогенеза, вопрос об использовании ангиогенных средств для лечения остается противоречивым. Тем не менее, дальнейшее изучение роли сосудов микроциркуляторного звена в развитии прогрессирующих заболеваний почек необходимо для разработки новых терапевтических подходов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Петрищев НН, Власов ТД. Физиология и патофизиология эндотелия. В: Петрищев НН, ред. *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция*. Изд.-во СПбГМУ, 2003; 4-37
- Klahr, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1988; 18:1657-66
- Цатурян ВВ. *Дисфункция эндотелия и ее взаимосвязь с другими факторами риска сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом типа 2*. Автореф. дисс. на соиск.....к.м.н., СПб, 2004: 24
- Семидоцкая ЖД. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с хроническим гломерулонефритом. Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гематологии. *Сб мат Первого объединенного конгресса*. М, 2002: 37
- Harris RC. Cyclooxygenase-2 in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2387-2394
- Border WA, Noble NA. Transforming growth factor-beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 1286-1292
- Shankland SJ, Wolf G. Cell cycle regulatory proteins in renal disease: Role in hypertrophy, proliferation, and apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F515-F529
- Sugiyama H, Kashihara N, Makino H et al. Apoptosis in glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1996; 49: 103-111
- Savill J, Mooney A, Hughes J. Apoptosis and renal scarring. *Kidney Int Suppl* 1996; 54: S14-17
- Suga SI, Phillips MI, Ray PE et al. Hypokalemia induces renal injury and alterations in vasoactive mediators that favor salt sensitivity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281: F620-F629
- Fine LG, Orphanides C, Norman JT. Progressive renal disease: the chronic hypoxia hypothesis. *Kidney Int* 1998; 65: S74-S78
- Anderson S, Brenner BM. Therapeutic effect of converting en-zyme inhibition in progressive renal disease. *Am J Hypertens* 1988; 1: 380S-383S
- Marcussen N, Nyengaard J, Christensen S. Compensatory growth of glomeruli is accomplished by an increased number of glomerular capillaries. *Lab Invest* 1994; 70: 868-874
- Shimizu A, Kitamura H, Masuca Y et al. Rare glomerular capillary regeneration and subsequent capillary regression with endothelial cell apoptosis in progressive glomerulonephritis. *Am J Pathol* 1997; 151: 1231-1239
- Kitamura H, Shimizu A, Masuda Y et al. Apoptosis in glomerular endothelial cells during the development of glomerulosclerosis in the remnant kidney model. *Exp Nephrol* 1998; 6: 328-336
- Bohle A, Mackensen-Haen S, Wehrmann M. Significance of post-glomerular capillaries in the pathogenesis of chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res* 1996; 19: 191-195
- Ohashi R, Kitamura H, Yamanaka N. Peritubular capillary injury during the progression of experimental glomerulonephritis in rats. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 47-56
- Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int* 1999; 56: 794-814
- Frazier W. Thrombospondins. *Curr Opin Cell Biol* 1991; 3: 792-799
- Yevdokimova N, Wahab NA, Mason R. Thrombospondin 1 is the key activator of TGF- β 1 in human mesangial cells exposed to high glucose. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 703-712
- Kupprion C, Matamed K, Sage EH. SPARC (BM- 40, osteonectin) inhibits the mitogenic effect of vascular endothelial growth factor on microvascular endothelial cells. *J Biol Chem* 1998; 273: 29635-29640
- Bassuk J, Pichler R, Rothmeier JD et al. Induction of TGF- β 3 by the matricellular protein SPARC in a rat model of glomerulonephritis. *Kidney Int* 2000; 51: 117-128
- Soker S, Gollamudi-Payne S, Fidler IJ et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced endothelial cell proliferation by a peptide corresponding to the exon 7-encoded domain of VEGF 165. *Biol Chem* 1997; 272: 31582-31588
- Thomas S, Vanuystel J, Gruden G et al. Vascular endothelial growth factor receptors in human mesangium in vitro and in glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1236-1243
- Kanellis J, Fraser S, Katerelos M, Power DA. Vascular endothelial growth factor is a survival factor for renal tubular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F905-F915
- Gengrinovitch S, Berman B, David G et al. Glypican-1 is a VEGF 165 binding proteoglycan that acts as an extracellular chaperone for VEGF165. *J Biol Chem* 1999; 274: 10816-10822
- Gerber HP, Dixit V, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor induces expression of the antiapoptotic proteins Bcl-2 and Bcl-XL in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 1998; 273: 13313-13316
- Kang DH, Anderson S, Kim YG et al. Impaired angiogenesis in the aging kidney: Potential role of VEGF and TSP-1 in renal disease. *Am J Kid Dis* 2001; 37: 601-611
- Reed MJ, Corsa A, Pendergrass W et al. Neovascularization in aged mice: delayed angiogenesis is coincident with decreased levels of transforming growth factor beta1 and type I collagen. *Am J Pathol* 1998; 152: 113-123
- Kitamoto Y, Tokunaga H, Tomita K. Vascular endothelial growth factor is an essential molecule for mouse kidney development. *J Clin Invest* 1997; 99: 2351-2357
- Epstein FH, Agmon Y, Brezis M. Physiology of renal hypoxia. *Ann NY Acad Sci* 1994; 718: 72-81
- Simon M, Grone H-J, Jöhren O et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in human renal ontogenesis and in adult kidney. *Am J Physiol* 1995; 268: F240-F250
- Kang DH, Anderson S, Kim YG, et al. Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 806-812

34. Strokes EG, Joles JA, Chang PC, Koomans H. Impaired endothelial function in patients with nephrotic range proteinuria. *Kidney Int* 1995; 48: 544-550
35. Williams B, Baker A, Gallacher B, Lodwick D. Angiotensin II increases vascular permeability factor gene expression by human vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1995 ; 25: 913-917
36. Iruela-Arispe L, Gordon KL, Hugo C et al. Participation of the glomerular endothelial cell in capillary repair in glomerulonephritis. *Am J Pathol* 1995; 147: 1715-1727
37. Ostendorf T, Kunter U, Loos A et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF165) mediates glomerular endothelial repair. *J Clin Invest* 1999; 104: 913-923
38. Masuda Y, Shimizu A, Mori T et al. Vascular endothelial growth factor enhances glomerular capillary repair and accelerates resolution of experimentally induced glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2001;159: 599-608
39. Sunderkotter C, Steinbrink K, Goebeler M et al. Macrophages and angiogenesis *J Leukoc Biol* 1994; 55: 410-422
40. Erwig LP, Stewart K, Rees AJ. Macrophages from inflamed but not normal glomeruli are unresponsive to anti-inflammatory cytokines. *Am J Pathol* 2000;156: 295-301
41. Kang DH, Anderson S, Kim YG et al. Impaired angiogenesis in the remnant kidney model (II): VEGF administration reduces renal fibrosis and stabilizes renal function. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1448-1457
42. Pillebout E, Burtin M, Yuan HT et al. Proliferation and remodeling of the peritubular microcirculation after nephron reduction. Association with the progression of renal lesions. *Am J Pathol* 2001; 159: 547-560
43. Bello-Reuss E, Holubec K, Rajaraman S. Angiogenesis in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2001; 60: 37-45
44. Al-Nimri MA, Komers R, Oyama TT et al. Endothelial-derived vasoactive mediators in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 63(5):1776 -1782
45. Vriese AS, Tilton RG, Elger M et al. Antibodies against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 993-1000
46. Breiteneder-Gelef S, Soleiman A, Kowalski J et al. Angiosarcomas express mixed endothelial phenotypes of blood and lymphatic capillaries. Podoplanin as a specific marker of lymphatic endothelium. *Am J Pathol* 1999; 154: 385-394

Поступила в редакцию 18.01.2005 г.

© О.Б.Кузьмин, М.О.Пугаева, С.В.Чуб, Л.Н.Ландарь, 2005
УДК 616.12-008.331.1-02:616.613

О.Б.Кузьмин, М.О.Пугаева, С.В.Чуб, Л.Н.Ландарь

ПОЧЕЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

O.V.Kuzmin, M.O.Pugaeva, S.V.Chub, L.N.Landar

RENAL MECHANISMS OF ESSENTIAL HYPERTENSION

Кафедра фармакологии Оренбургской государственной медицинской академии, Россия

Ключевые слова: эссенциальная гипертония, почка, прессорный натрийурез, нарушение обработки натрия.

Key words: essential hypertension, kidney, pressure natriuresis, disturbances of sodium handling.

Прямое участие почек в формировании гипертензивного синдрома у больных с эссенциальной (первичной) гипертонией длительное время подвергалось сомнению, хотя еще в начале прошлого века Е.Н.Starling предложил концепцию циркуляторного гомеостаза, которая основывалась на тесной связи регуляции объема внеклеточной жидкости и артериального давления (АД) крови [1]. Еще до начала 80-х годов полагали, что артериальная гипертония у таких больных является следствием повышения общего сопротивления периферических сосудов и/или увеличения сердечного выброса, в то время как почки с помощью нейрогуморальных и других почечных механизмов просто адаптируются к новым гемодинамическим условиям. Пересмотр роли почек в патогенезе эссенциальной гипертонии связан прежде всего с работами А.С.Guyton, который впервые высказал мысль о том, что известный феномен прессорного натрийуреза является физиологическим защитным механизмом, осуществляющим долгосрочную регуляцию системного АД на уровне, необходимом для поддержания нормального баланса натрия в организме. По этим представлениям включение почек в патогенез эссенциальной гипертонии происходит вторично в ответ на воздействие различных факторов, которые вызывают увеличение реабсорбции натрия и подавление прессорного натрийуреза, приводящее к сдвигу функциональной кривой перфузионное давление/натрийурез в сторону повышенного АД. Благодаря этому в системной гемодинамике устанавливается новый, более высокий уровень АД, который обеспечивает восстановление физиологической способности почек адекватно регулировать баланс натрия и объем внеклеточной жидкости [2, 3].

Нарастающее нарушение прессорного натрийуреза, ведущее к неспособности почек сохранять

баланс натрия у больных с эссенциальной гипертонией без соответствующего повышения АД, можно рассматривать как их главный функциональный дефект, который характерен для всех форм этого заболевания.

Прессорный натрийурез

Прессорный натрийурез является центральным звеном почечного механизма долгосрочной регуляции АД, участвующего в поддержании сердечно-сосудистого и водно-солевого гомеостаза организма. У нормотензивных лиц он развивается как мера противодействия почек острым прессорным колебаниям АД и проявляется в быстро нарастающем угнетении реабсорбции и увеличении выделения натрия с мочой, которое способствует снижению объема внеклеточной жидкости и нормализации повышенного АД (рисунок). Благодаря механизму ауторегуляции объем клубочковой фильтрации, общий почечный кровоток, гидростатическое и онкотическое давление крови в почечных постгломерулярных артериолах и околоканальцевых капиллярах коркового слоя при этом практически не изменяются. Одновременно в почках отмечается характерное для прессорного натрийуреза повышение гидростатического давления интерстициальной жидкости, особенно выраженное в ткани мозгового вещества. Предполагается, что этот эффект является следствием связанной с NO дилатации прямых нисходящих сосудов и увеличения в них гидростатического давления, которое наиболее выражено при значениях АД, превышающих возможности ауторегуляции медуллярного кровотока [4, 5].

Развитие прессорного натрийуреза не зависит от изменения функциональной активности симпатической (СНС) и циркулирующей ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем. Основная его

причина – быстро наступающее подавление изомотической реабсорбции натрия в проксимальных канальцах (ПК), наиболее характерное для юкстамедуллярных нефронов, располагающихся на границе коры и мозгового вещества [4]. Механизм этого функционального сдвига недостаточно ясен. Ряд данных указывает на то, что ведущее значение в нем имеет повышение почечного интерстициального гидростатического давления, оказывающее прямое или косвенное ингибирующее влияние на транспорт натрия в этих сегментах нефрона. В результате происходит быстрое и обратимое перемещение белков, выполняющих функцию Na^+/H^+ -ионообменника 3-го типа и Na^+-P_i -котранспортера 2-го типа, из мембран щеточной каемки в субапикальные эндосомы с одновременным снижением активности Na^+ , K^+ -АТФ-азы, локализованной в базолатеральных мембранах канальцевых клеток [6, 7]. В формировании этого канальцевого эффекта непосредственно участвует цГМФ, специфически активирующий протеинкиназу G и связанный с ней сигнальный внутриклеточный путь [8]. Не исключено, что повышение гидростатического давления интерстициальной жидкости во время прессорного натрийуреза тормозит реабсорбцию натрия в ПК также благодаря увеличению проницаемости их межклеточных контактов, однако прямые доказательства этого отсутствуют.

Сейчас становится очевидным, что в механизм угнетения транспорта натрия в ПК при повышении в почках перфузионного давления вовлекаются также некоторые биологически активные веще-

ства, действующие ауто- и паракринным способом.

Прежде всего это касается эффекторных пептидов почечной РАС, которая включает не только клетки ЮГА, продуцирующие ренин, но и различные звенья тканевой гуморальной системы, осуществляющие локальный синтез ангиотензина II в интерстициальной жидкости, клетках ПК, подоцитах, мезангиальных клетках клубочков и других структурах почечной ткани. Важной ее функциональной частью является тканевая канальцевая РАС, основные компоненты которой сосредоточены в эпителии ПК, где плотность AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, опосредующих стимулирующее влияние ангиотензина II на транспорт натрия в нефроне, в 4-5 раз превышает их количество в клетках толстого восходящего колена петель Генле (ТВКПГ) и собирательных трубках (СТ) коры и мозгового вещества [9]. Подавление ее активности при повышении почечного интерстициального гидростатического давления рассматривается сейчас в качестве одной из причин, вызывающих прессорный натрийурез.

В формировании прессорного натрийуреза участвуют и почечные простагландины (ПГ), являющиеся основной разновидностью простаноидов. В эту группу веществ входят также 20-НЕТЕ (20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота) и другие жирные кислоты, образующиеся при окислении арахидоновой кислоты. Быстрое увеличение АД сопровождается существенными сдвигами в биосинтезе этих биологически активных соединений. В мозговом веществе возрастает продукция ин-

терстициальными клетками PGE_2 , который совместно с NO, генерируемым эндотелием прямых нисходящих сосудов, непосредственно участвует в механизме их дилатации и повышения в почках интерстициального давления [10]. Одновременно в клетках ПК увеличивается зависимое от цитохрома P 450 4A образование 20-НЕТЕ, являющееся одним из сигнальных путей клеточного механизма, обеспечивающего быструю транслокацию Na^+/H^+ -ионообменника 3-го

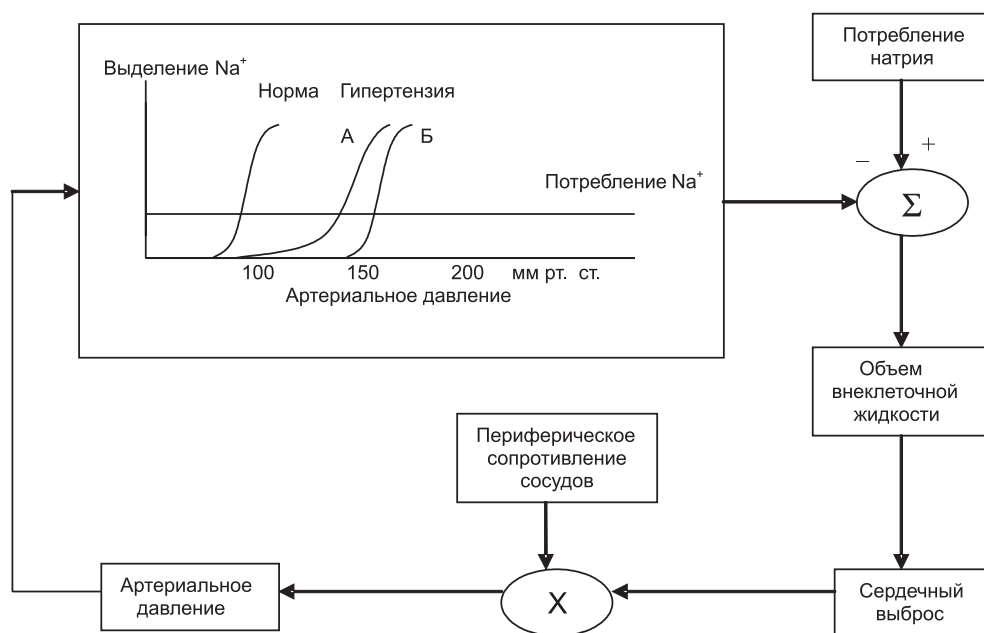


Рисунок. Почечный механизм долгосрочной регуляции артериального давления крови и объема внеклеточной жидкости [3]. А – солечувствительная гипертензия, Б – солерезистентная гипертензия.

типа из мембран щеточной каемки в субапикальные клеточные эндосомы [11] и снижение активности Na^+ , K^+ -АТФ-азы базолатеральных мембран канальцевых клеток [12].

Прессорный натрийурез сопровождается также активацией почечной биорегуляторной системы L-аргинин-NO, генерирующей оксид азота в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, клубочках, клетках почечных канальцев и других клеточных структурах. Благодаря этому NO, образующийся в почках при прессорных сдвигах АД, не только участвует в дилатации микроциркуляторного русла мозгового слоя, определяющей прирост почечного интерстициального давления, но и выполняет функцию модулятора, ослабляющего в клетках ПК стимулирующее действие ангиотензина II и других биологически активных веществ на активность Na^+/H^+ -ионообменника, Na^+ , K^+ -АТФ-азы и транспорт натрия в этих сегментах нефрона [13].

У нормотензивных лиц прессорный натрийурез характеризуется кривой перфузионное давление/натрийурез, которая отражает физиологическую способность почек быстро и эффективно снижать повышенное АД при его прессорных колебаниях (рисунок). Дисбаланс нейрогуморальных систем, генетические факторы и другие причины, вызывающие увеличение реабсорбции натрия в почках больных с эссенциальной гипертензией в период стабилизации артериальной гипертензии, снижают эффективность работы этого почечного механизма, сдвигая кривую перфузионное давление/натрийурез в сторону повышенного АД для восстановления прессорного натрийуреза и поддержания нормального баланса натрия в организме.

Почечные дефекты обработки натрия при эссенциальной гипертензии

Первоначально у больных с эссенциальной гипертензией почки, выполняющие функцию «баростата» сердечно-сосудистой системы, непосредственно участвуют в адаптации системной гемодинамики к периодическим прессорным колебаниям АД. Впоследствии под влиянием нарастающего нейрогуморального дисбаланса и других неблагоприятных факторов, стимулирующих реабсорбцию натрия в почках, происходит сдвиг прессорного натрийуреза с переходом АД на новый, более высокий уровень. Однако дефекты почечной обработки натрия, возникающие у больных в период стабилизации повышенного АД в различных отделах нефрона, практически не улавливаются в клинических условиях, хотя достаточно четко выявляются в модельных экспериментах на начальных этапах развития артериальной гипертензии. Одним из ос-

новных факторов, определяющих функциональные особенности формирования этих дефектов, является чувствительность к поваренной соли, которая оказывает заметное влияние как на нейрогуморальный статус больных, так и на механизм нарушения реабсорбции натрия в почечных канальцах.

Больные с солерезистентной гипертензией, составляющие 30-35% всей популяции больных эссенциальной гипертензией, имеют ряд клинических и функциональных признаков, которые существенно отличают их от пациентов с солечувствительной формой заболевания. Наиболее характерными из них считаются отсутствие или слабая реакция АД в ответ на избыточное потребление натрия и повышенное содержание в крови ренина, отражающее гиперактивность почечной РАС и РААС. Одним из ее экспериментальных аналогов являются спонтанно гипертензивные крысы (SHR), у которых артериальная гипертензия развивается без солевой нагрузки или дополнительного лекарственного воздействия. Для анализа нарушений почечной обработки натрия в период перехода эссенциальной гипертензии к повышенному АД обычно используются молодые животные с длительностью заболевания, не превышающей 4-5 недель. Подавление прессорного натрийуреза у таких «прегипертензивных» крыс, находящихся на обычной солевой диете, осуществляется в основном благодаря увеличению реабсорбции натрия в проксимальных сегментах нефрона [14, 15]. Этот неблагоприятный функциональный сдвиг обусловлен избыточной активацией Na^+/H^+ -ионообменника 3-го типа, локализованного в мембранах щеточной каемки, и повышением активности Na^+ , K^+ -АТФ-азы, обеспечивающей перенос ионов через базолатеральные мембраны канальцевых клеток. Стимуляция переноса натрия в клетках ПК осуществляется без изменения экспрессии мРНК этих транспортных белков, что прямо указывает на посттранскрипционный механизм их активации, связанный прежде всего с нарушением регуляции этого процесса [15-17].

Ведущую роль в этом механизме играет нейрогуморальная дисрегуляция обработки натрия в ПК. Главной ее причиной является избыточное повышение активности тканевой канальцевой РАС, которая проявляется в локальном увеличении продукции ангиотензина II, гиперэкспрессии AT_1 -ангиотензиновых рецепторов в апикальных и базолатеральных мембранах канальцевых клеток и повышении их чувствительности к этому эффекторному пептиду [18, 19]. Существенный вклад в нарушение обработки натрия в этих сегментах нефрона вносит и гиперактивность симпатических почечных нервов,

ведущая к избыточному возбуждению постсинаптических $\pm_{IB}$ -адренорецепторов базолатеральных клеточных мембран и стимуляции активности Na^+ , K^+ -АТФ-азы [20, 21]. Благодаря этому подавление активности почечной РАС ингибиторами АПФ почти полностью, а денервация почек частично предотвращают повышение АД у крыс с SHR-моделью артериальной гипертонии.

Около 50% всех больных с эссенциальной гипертонией являются солечувствительными и реагируют значительным увеличением АД на избыточное потребление натрия. Эта форма заболевания отличается более тяжелым течением с повышенным риском развития гипертонической нефропатии и сердечно-сосудистых осложнений. Причины появления солечувствительности не совсем ясны, но очевидно, что одна из них – сниженная активность почечной РАС, которая сопровождается нарушением функционирования физиологического механизма адаптации почек к изменяющейся солевой нагрузке. Все основные признаки такой артериальной гипертензии выявляются у Dahl-солевых крыс, у которых развитие заболевания напоминает аналогичный процесс у людей негроидной расы и характеризуется быстрым началом, солечувствительностью и низкой активностью ренина в плазме крови. В отличие от крыс с SHR-моделью артериальной гипертонии подавление прессорного натрийуреза у гипорениновых Dahl-солевых крыс, потребляющих избыточное количество натрия, обусловлено увеличением реабсорбции этого иона прежде всего в дистальных сегментах нефрона, располагающихся в мозговом веществе почечной ткани. Одним из них является медуллярная часть ТВКПГ, в которой наблюдается гиперэкспрессия белка, выполняющего функцию Na^+ , K^+ , $2Cl^-$ -переносчика, осуществляющего транспорт натрия и других ионов через апикальные мембраны канальцевых клеток [22, 23]. Другой сегмент нефрона – СТ внутреннего мозгового слоя, где нарушение реабсорбции натрия определяется главным образом увеличением экспрессии и повышением проводимости Na^+ -каналов апикальных клеточных мембран [24].

Формирование этих дефектов обработки натрия при солечувствительной гипертонии является результатом взаимодействия в почках неблагоприятных нейрогуморальных, метаболических и, возможно, генетических факторов.

Дисфункция почечной эндотелиновой системы. Почечная эндотелиновая система состоит из функционально связанных между собой сосудистой и тканевой эндотелиновых систем, осуществляющих генерацию эндотелина-1 в микроциркуляторном

русле почек, клубочках, клетках почечных канальцев и других почечных структурах. Наиболее интенсивно этот процесс происходит в ТВКПГ мозгового вещества и, особенно, в СТ внутреннего мозгового слоя, где выявляется наиболее высокая концентрация и плотность мест связывания этого пептида. Аналогичным образом в клетках нефрона распределяются и ET-эндотелиновые рецепторы, среди которых преобладают рецепторы ET_B -подтипа, сопряженные с клеточной системой L-аргинин-NO и опосредующие ингибирующее действие эндотелина-1 на транспорт натрия в ТВКПГ и СТ, локализованных в ткани мозгового интерстиция [25, 26]. Благодаря этому физиологический уровень активности эндотелиновой системы почечных канальцев участвует в поддержании нормального баланса натрия, препятствуя его избыточной задержке в организме.

Подавление активности РАС и снижение содержания ренина в плазме крови при солечувствительной гипертонии сопровождается нарастающей активацией тканевых эндотелиновых систем сердца, периферических сосудов и сосудистого русла почек. Предполагается, что этот нейрогуморальный сдвиг, проявляющийся в локальном увеличении продукции эндотелина-1 и экспрессии ET_A -эндотелиновых рецепторов в миокарде и гладкой мускулатуре периферических сосудов, имеет компенсаторную природу и направлен на поддержание повышенного АД. Одновременно с увеличением активности сосудистой эндотелиновой системы, подтвержденной в клинических исследованиях [27], в почках постепенно развивается функциональная декомпенсация эндотелиновой системы почечных канальцев. Это касается прежде всего СТ внутреннего мозгового слоя, в клетках которых снижается продукция эндотелина-1 и падает уровень физиологической активности ET_B -эндотелиновых рецепторов, способствующий увеличению реабсорбции натрия, подавлению прессорного натрийуреза и повышению АД [28]. Одним из звеньев дисфункции канальцевой эндотелиновой системы при солечувствительной гипертонии может быть также возникающий в СТ дисбаланс ET_A и ET_B -эндотелиновых рецепторов, который связан не только с подавлением активности рецепторов ET_B -подтипа, но и с экспрессией ET_A -эндотелиновых рецепторов, опосредующих стимулирующее действие эндотелина-1 на транспорт натрия в нефроне [29].

Дефект продукции 20-НЕТЕ. 20-гидроксиэкозатетраеновая кислота (20 НЕТЕ) является главным метаболитом арахидоновой кислоты, который образуется в гладкой мускулатуре почечных со-

судов и эпителиальных клетках канальцев с участием изофермента цитохрома P 450 4A. Ее высокая биологическая активность определяется выраженными вазоконстрикторными свойствами и способностью тормозить транспорт натрия в клетках ПК, ТВКПГ и, возможно, других сегментов нефрона. У крыс с SHR-моделью солерезистентной гипертензии в гладкомышечных клетках почечных сосудов наблюдается гиперэкспрессия цитохрома P 450 4A с избыточным образованием 20-НЕТЕ, которая непосредственно вовлекается в механизм нарушения гемодинамики почек при этой форме заболевания [30]. В то же время многочисленные данные свидетельствуют о том, что развитие солечувствительной гипертензии у Dahl-солевых крыс сопровождается избирательным угнетением образования этого биологически активного соединения в наружном мозговом слое почечной ткани. В этой зоне почек, так же как и в клетках медуллярной части ТВКПГ, выявляется низкий уровень мРНК цитохрома P 450 4A и сниженная продукция 20-НЕТЕ, которой соответствует резко повышенная экспрессия Na^+ , K^+ , 2Cl^- -переносчика, транспортирующего эти ионы через апикальные мембраны канальцевых клеток [23, 31].

Оксидативный стресс. В почке процесс свободнорадикального окисления с образованием O_2^- и H_2O_2 наиболее интенсивно происходит в наружном мозговом веществе, где обнаружена максимальная активность НАДФ-оксидазы и митохондриальных ферментов, продуцирующих эти соединения. Уровень O_2^- в интерстиции мозгового слоя примерно в 2 раза превышает содержание супероксидных радикалов в коре и оказывает прямое влияние на величину медуллярного кровотока, препятствуя сосудорасширяющему действию NO, генерируемому эндотелием прямых нисходящих сосудов [32]. У Dahl-солевых крыс в этой зоне почечной ткани одновременно с повышением АД наблюдается избыточная продукция O_2^- и H_2O_2 , которая приводит к развитию локального оксидативного стресса, оказывающего негативное влияние на процесс реабсорбции натрия в дистальных сегментах нефрона [33]. Наиболее существенное значение при этом имеет, по-видимому, снижение величины медуллярного кровотока, которое в экспериментальных условиях неизменно сопровождается повышением АД и формированием гипертензивного синдрома [34, 35]. Кроме того, супероксидный анион способен прямо стимулировать процесс реабсорбции хлорида натрия в медуллярной части ТВКПГ [36]. О важной роли локального оксидативного стресса в формировании артериальной гипертензии говорят также дан-

ные о том, что длительное совместное введение в медуллярный интерстиций антиоксиданта темпола, повышающего активность супероксиддисмутазы и каталазы, метаболизирующей H_2O_2 , препятствует развитию у крыс гипертензивного состояния [35].

Генетическая предрасположенность. Выяснению этого вопроса посвящены многочисленные исследования, в которых оценивалась связь некоторых показателей транспорта натрия в форменных элементах крови и клетках почечных канальцев у больных солечувствительной гипертензией с полиморфизмом единичных нуклеотидов в генах белка α -аддуцина, ангиотензиногена, ангиотензин I-превращающего фермента, AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, синтазы альдостерона, 11β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа, метаболизирующей глюкокортикоиды, и некоторых других ферментов. Анализ этих работ показывает, что наиболее вероятным кандидатом в «почечные гипертензивные гены» является ген белка α -аддуцина, входящего в качестве структурного компонента в цитоскелет мембран канальцевых и других клеток, осуществляющих направленный перенос ионов натрия. Около 10 % пациентов в общей популяции больных с солечувствительной гипертензией имеют 460 Trp полиморфизм гена этого белка, отличающийся заменой в одном из нуклеотидов обычного 460 Gly аллеля на его 460 Trp вариант. У больных с этим генотипом выявляется тесная связь 460 Trp аллеля гена α -аддуцина не только с солечувствительностью систолического АД, но и нарушением противотранспорта натрия и лития в мембранах эритроцитов и сниженной величиной экскретируемой фракции лития, отражающей повышенный уровень реабсорбции натрия в ПК [37, 38].

Таким образом, солечувствительная эссенциальная гипертензия характеризуется специфическими дефектами почечной обработки натрия, которые значительно отличают ее от солерезистентной формы заболевания.

Нарушение прессорного натрийуреза при эссенциальной гипертензии

Подавление прессорного натрийуреза, нарушающее у больных с эссенциальной гипертензией адаптацию системной гемодинамики к прессорным колебаниям АД, имеет весьма существенные клинические последствия. Главное из них – переход нестабильной в стабильную артериальную гипертензию. Стабилизация АД на новом, более высоком уровне является результатом сдвига кривой перфузионное давление/натрийурез в сторону повышенного АД, направленного на восстановление механизма прессорного натрийуреза.

Характер этого сдвига, отличающийся у пациентов с разными формами заболевания, в значительной степени зависит от особенностей нарушения у них обработки натрия в почках. При солерезистентной гипертонии, для которой характерно увеличение реабсорбции натрия преимущественно в ПК, наблюдается параллельный сдвиг кривой, конфигурация которой практически не изменяется по сравнению с нормотензивными лицами. Для солечувствительной гипертонии, при которой дефекты нарушения обработки натрия локализуются в основном в дистальных отделах нефрона, характерен «депрессивный» сдвиг кривой, начальный сегмент которой отличается медленным подъемом (рисунок).

У большинства больных со стабильной артериальной гипертонией, не имеющих выраженного склеротического, воспалительного или лекарственного повреждения почек, вновь устанавливающийся прессорный натрийурез обеспечивает сохранение основных параметров водно-солевого обмена, несмотря на повышение сопротивления прегломерулярных сосудов [39]. Обычные клиренсовые методики к этому времени уже, как правило, не выявляют значительных нарушений гемодинамики и реабсорбции натрия в почках, хотя у некоторых больных отмечается повышенный объем клубочковой фильтрации и почечного кровотока по сравнению со здоровыми лицами. Более точные сведения об обработке натрия в почках при эссенциальной гипертонии в клинических условиях были получены лишь после внедрения в практику оценки клиренса экзогенного лития, ионы которого почти полностью реабсорбируются в проксимальных сегментах нефрона теми же транспортными системами, что и ионы натрия. Большинство этих исследований подтвердило, что после стабилизации повышенного АД у пациентов, находящихся на нормальной солевой диете, уровни проксимальной реабсорбции натрия как в общей популяции, так и в отдельных группах солерезистентных и большинства солечувствительных больных практически не отличаются от нормотензивных субъектов. Однако при переводе их на диету с избыточным содержанием этого иона у больных с солечувствительной гипертонией, в отличие от лиц с нормальным АД и пациентов с солерезистентной формой заболевания, выявляется дефект проксимальной обработки натрия в виде неспособности ПК адекватно снижать его реабсорбцию для адаптации организма к длительной солевой нагрузке с одновременным отсутствием компенсаторных изменений этого процесса в дистальных отделах нефрона [40-42]. Еще более существен-

ные нарушения обработки натрия почками характерны для гипертензивных больных с ожирением, у которых наряду с гиперфильтрацией и увеличенным почечным кровотоком постоянно наблюдается повышенная реабсорбция натрия в ПК с задержкой и увеличением объема жидкости в организме [3, 43].

В связи с этим становится очевидным, что нарушение механизма прессорного натрийуреза, возникающее у больных с эссенциальной гипертонией вследствие увеличения реабсорбции натрия в почках, является одним из основных патогенетических факторов, участвующих в стабилизации и поддержании повышенного уровня АД. Вновь устанавливающийся прессорный натрийурез, как правило, обеспечивает в этих условиях сохранение основных показателей баланса натрия в организме, однако у больных с солечувствительной гипертонией и, особенно, пациентов с избыточной массой тела сохраняются дефекты почечной обработки натрия, которые способствуют дальнейшему повышению АД и более быстрому прогрессированию заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Starling EH. *The fluids of the body. Herter lectures*. Keever; Chicago, 1909
2. Guyton AC. Renal functional curve: a key to understanding the pathogenesis of hypertension. *Hypertension* 1987; 10 (1): 1-16
3. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension* 2003; 41 (3): 625-633
4. Roman RJ. Pressure diuresis in volume expanded rats. *Hypertension* 1988; 12 (2): 177-178
5. Roman RJ, Cowley AW, Garsia-Estan J, Lombard JH. Pressure diuresis in volume expanded rats. Cortical and medullary hemodynamics. *Hypertension* 1988; 12 (2): 168-176
6. Zhang Y, Magyar CE, Norian JM et al. Reversible effects of acute hypertension on proximal tubule sodium transporters. *Am J Physiol* 1998; 274 (6): C1090-C1100
7. McDonough AA, Leong PK, Yang LE Mechanisms of pressure natriuresis: how blood pressure regulates renal sodium transport. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 986: 669-677
8. Jin X-H, McGrath HE, Gilder JJ et al. Renal interstitial guanosine cyclic 3, 5-monophosphate mediates pressure natriuresis via protein kinase G. *Hypertension* 2004; 43 (5): 1133-1139
9. Mujais SK, Kauffman S, Katz AI. Angiotensin II binding sites in the individual segments of rat nephron. *J Clin Invest* 1986; 77 (2): 315-318
10. Roman R, Lianos E. Influence of prostaglandins on papillary blood flow and pressure-natriuretic response. *Hypertension* 1990; 15 (1): 29-35
11. Dos Santos EA, Dahly-Vernon AJ, Hoagland KM, Roman RJ. Inhibition of the formation of EETs and 20-HETE with 1-aminobenzotriazole attenuates pressure natriuresis. *Am J Physiol* 2004; 287 (1): R58-R68
12. Nowicki S, Chen SL, Aizman O et al. 20-Hydroxyeicosatetraenoic (20 HETE) activates protein kinase C: role in regulation of rat renal Na⁺, K⁺-ATP-ase. *J Clin Invest* 1997; 99 (8): 1224-1230
13. Granger JP, Alexander BT, Llinas M. Mechanisms of pressure natriuresis. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4 (2): 152-159
14. Thomas D, Harris PJ, Morgan TO. Altered

- responsiveness of proximal tubule fluid reabsorption on peritubular angiotensin II in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1990; 8 (3): 407-410
15. Aldred KL, Harris PJ, Eitle E. Increased proximal tubule NHE-3 and H⁺-ATP-ase activities in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2000; 18 (5): 623-628
 16. LaPointe MS, Sodhi C, Sahai A, Batlle D. Na⁺/H⁺ exchange activity and NHE-3 expression in renal tubules from spontaneously hypertensive rat. *Kidney Int* 2002; 62 (1): 157-165
 17. Hinojos CA, Doris PA. Altered subcellular distribution of Na⁺, K⁺-ATP-ase in proximal tubules in young spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2004; 44 (1): 95-100
 18. Cheng HF, Wang JL, Vinson GP, Harris RC. Young SHR express increased type I angiotensin II receptors in renal proximal tubule. *Am J Physiol* 1998; 274 (1): F10-F17
 19. Burns KD, Li N. The role of angiotensin II-stimulated renal tubular transport in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5 (2): 165-171
 20. Beach RE. Renal nerve mediated proximal tubule solute reabsorption contributes to hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 1992; 14 (4): 685-697
 21. DiBona GF, Kopp VC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77: 76-197
 22. Alvarez-Guerra M, Garay RP. Renal Na⁺, K⁺, 2Cl⁻ cotransporter NKCC2 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2002; 20 (4): 605-606
 23. Hoagland KM, Flasch AK, Dahly-Vernon AJ et al. Elevated BSC-1 and ROMC expression in Dahl salt-sensitive rat kidney. *Hypertension* 2004; 43 (4): 860-865
 24. Husted RF, Takahashi T, Stokes JB. The basis of higher Na⁺ transport by inner medullary collecting duct cells from Dahl salt-sensitive rats: implicating the apical membrane Na⁺ channel. *J Membr Biol* 1997; 156 (1): 9-18
 25. Plato CF, Pollock DM, Garvin JL. Endothelin inhibits thick ascending limb chloride flux via ET_B receptor-mediated NO release. *Am J Physiol* 2000; 279 (2): F326-F333
 26. Gallego MS, Ling BN. Regulation of amiloride-sensitive Na⁺ channels by endothelin-1 in distal nephron cells. *Am J Physiol* 1996; 271 (2): F451-F460
 27. Goddard J, Johnston NR, Hand MF et al. Endothelin-A receptor antagonism reduced blood pressure and increases renal blood flow in hypertensive patients with chronic renal failure: a comparison of selective and combined endothelin receptor blockade. *Circulation* 2004; 109 (9): 1186-1193
 28. Abassi ZA, Ellahham S, Winaver J, Hoffman A. The intrarenal endothelin system and hypertension. *News Physiol Sci* 2001; 16 (4): 152-156
 29. Rothermund L, Luckert S, Kobmehl P et al. Renal endothelin ET_A/ET_B receptor imbalance differentiate salt-sensitive from salt-resistant spontaneous hypertension. *Hypertension* 2001; 37 (2): 275-280
 30. Su P, Kaushal KM, Kroetz DL. Inhibition of renal arachidonic acid omega-hydroxylase activity with ABT reduced blood pressure in SHR. *Am J Physiol* 1998; 275 (2): R426-R438
 31. Ito O, Roman RJ. Role of 20-HETE in elevation chloride transport in the thick ascending limb of Dahl SS/Jr rats. *Hypertension* 1999; 33 (1): 4129-423
 32. Zou AP, Li N, Cowley AW Jr. Production and action of superoxide in the renal medulla. *Hypertension* 2001; 37 (2): 547-553
 33. Meng S, Cason GW, Gannon AW et al. Oxidative stress in Dahl salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 2003; 41 (6): 1346-1352
 34. Makino A, Skelton MM, Zou AP et al. Increased renal medullary oxidative stress produced hypertension. *Hypertension* 2002; 39 (2): 667-672
 35. Makino A, Skelton MM, Zou AP, Cowley AW Jr. Increased renal medullary H₂O₂ leads to hypertension. *Hypertension* 2003; 42 (1): 25-30
 36. Ortiz PA, Garvin JL. Superoxide stimulates NaCl absorption by the thick ascending limb. *Am J Physiol* 2002; 283 (5): F957-F962
 37. Grant FD, Romero JR, Jeunemaitre X et al. Low renin hypertension, altered sodium homeostasis and an α -adducin polymorphism. *Hypertension* 2002; 39 (2): 191-196
 38. Beeks E, Kessels AG, Kroon AA et al. Genetic predisposition to salt-sensitivity: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22 (7): 1243-1249
 39. Некрасова АА, Суворов ЮИ, Чернова НА и др. Особенности водно-электролитного обмена у больных гипертонической болезнью со стабильной гипертензией и некоторые принципы терапии диуретиками. *Кардиология* 1986; 26 (1): 27-34
 40. Yee-Yee H, Shirley DG, Singer DRJ et al. Is renal lithium clearance altered in essential hypertension? *J Hypertens* 1989; 7 (12): 955-960
 41. Weinberger MH, Smith JB, Finederg NS, Luft FC. Red-cell sodium-lithium countertransport and fractional excretion of lithium in normal and hypertensive humans. *Hypertension* 1989; 13 (3): 206-212
 42. Chioloro A, Maillard M, Nussberger J et al. Proximal sodium reabsorption: an independent determinant of blood pressure response to salt. *Hypertension* 2000; 36 (4): 631-637
 43. Strazzullo P, Barba G, Cappuccio FG et al. Altered renal sodium handling in man with abdominal adiposity: a link to hypertension. *J Hypertens* 2001; 19 (12): 2157-2164

Поступила в редакцию 04.11.2004 г.

© Т.В.Абрамова, 2005
УДК 616.611-002-036.12:612.112.91

Т.В.Абрамова

НЕЙТРОФИЛЫ ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

T.V.Abramova

NEUTROPHILS IN GLOMERULONEPHRITIS

Отдел общей патологии и патофизиологии Научно-исследовательского института экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: гломерулонефрит, нейтрофилы, рецепторы нейтрофилов, медиаторы воспаления.

Key words: glomerulonephritis, neutrophils, neutrophil receptors, mediators of inflammation.

Хронический гломерулонефрит (ХГН) – заболевание, характеризующееся неуклонным прогрессированием; начавшись, процесс постепенно приводит к склерозированию почечной ткани [1]. Случаи выздоровления больных при этом заболевании казуистически редки. Кроме того, даже острый ГН у половины больных не проходит бесследно, и после периода кажущегося выздоровления, иногда многолетнего, может привести к функциональному нарушению почек и, соответственно, к уремии [1].

Причины, приводящие к возникновению гломерулонефрита, до настоящего времени остаются недостаточно изученными. В конце 50-х и начале 60-х годов XX века FJ Dixon (1961) предложил два возможных механизма развития гломерулонефрита: 1) антительный и 2) иммунокомплексный. Для обоснования этих теорий FJ Dixon [2] использовал свои данные и данные, полученные другими авторами, в результате исследований нефротоксического нефрита (НТН) и изучения сывороточной болезни. При анализе с помощью световой микроскопии срезов почек, полученных у животных с вызванным НТН, в первый день наблюдений в почечной ткани выявлялась инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами, которая впоследствии сменялась лимфоидной. Эти данные трактовались авторами как показатели развития воспалительного процесса, протекающего в результате отложений иммунных комплексов (ИК) и активации системы комплемента по классическому или альтернативному пути. Лимфоидная инфильтрация объяснялась притоком В-лимфоцитов, которые дифференцировались в плазмциты и начинали синтезировать антитела к гломерулярной базальной мембране (ГБМ) *in situ*, переводя процесс поражения почек в аутоиммунную стадию [3].

В результате проведенных исследований гломерулонефрит был отнесен к разряду аутоиммун-

ных болезней. Полиморфноядерные лейкоциты стали рассматриваться, как важнейшая клеточная система, участвующая в повреждении почечной ткани при иммунокомплексной или аутоиммунной патологии, которая развивается в результате адгезии нейтрофилов к поверхности, несущей эти комплексы, и экзоцитоза нейтрофильных гранул [4].

Несмотря на достижения современной биологической и медицинской науки, представления о механизме формирования ХГН в настоящее время не претерпели серьезных изменений. Сформировались представления о том, что первичными иммунными механизмами при развитии гломерулонефрита являются или локальное (*in situ*) взаимодействие антител с антигенами внутри клубочков, или связывание антител с растворимыми антигенами в циркуляции и последующим отложением иммунных комплексов внутри клубочков. Клетки иммунной системы также участвуют в процессе первичного поражения клубочков. Иммунные комплексы повреждают ткань почек, активируя многочисленные взаимодействующие между собой системы медиаторов воспаления: гуморальные (система комплемента, коагуляции, кининов, вазоактивных аминов, метаболитов арахидоновой кислоты) и клеточные (нейтрофилы, тромбоциты, моноциты, макрофаги, лимфоциты). По современным представлениям, среди клеточных медиаторов иммунного повреждения основная роль принадлежит нейтрофилам и тромбоцитам. Необходимо подчеркнуть, что основные сведения по механизму развития иммунокомплексного нефрита были получены при изучении экспериментальных моделей сывороточной болезни [5].

Патогенез хронического гломерулонефрита до настоящего времени окончательно не расшифрован. Б.И.Шулутко предлагает рассматривать гломерулонефрит как генетически обусловленное

заболевание. Автор также предполагает, что ХГН человека является полигенным заболеванием [6]. Кроме того, этот же автор предлагает рассматривать гломерулонефрит, как инициальное заболевание сосудистой сети почек [7]. Н.А. Мухин указывает на то, что ХГН представляет собой проявление индивидуальной реакции на тот или иной фактор и «...поэтому, неудивительна известная ситуация, когда одна и та же причина может вызвать разные клинико-морфологические варианты нефрита, и наоборот – один и тот же клинико-морфологический вариант нефрита может быть связан с разными этиологическими факторами» [8].

Важная роль нейтрофильных гранулоцитов в патофизиологических процессах, протекающих при развитии и прогрессировании хронического гломерулонефрита, не подвергается сомнению [9]. Перемещение нейтрофильных гранулоцитов из периферической крови в ткань почки является важным фактором развития многих почечных заболеваний [10]. К сожалению, большинство исследований, подтверждающих активное участие НГ в патогенезе поражения почечной ткани, выполнено на экспериментальных моделях нефрита, динамика и механизмы развития которых значительно отличаются от развития первичных ХГН у человека.

В многочисленных исследованиях, выполненных на экспериментальных моделях гломерулонефрита, установлено, что лейкоциты, инфильтрирующие почечный клубочек, являются главными эффекторами, обуславливающими гломерулярное повреждение при пролиферативном гломерулонефрите. Хорошо описанной экспериментальной моделью нейтрофил-зависимого иммунного поражения является гетерологическая фаза нефротоксического сывороточного нефрита (анти-ГБМ ГН). В этой модели ГН вызывается путем введения гетерологических антител против ГБМ. Гломерулярные повреждения, обусловленные аккумуляцией нейтрофилов в клубочке, развиваются преимущественно в результате дегрануляции нейтрофилов, высвобождения их протеолитических ферментов и свободных кислородных радикалов [11].

Роль медиаторов воспаления в модуляции функций нейтрофильных гранулоцитов при гломерулонефрите. Начальным этапом развития гломерулонефрита является поражение почечной ткани в результате отложения ИК на ГБМ. Инфильтрация почечных клубочков нейтрофилами выявляется также на ранних стадиях обострения большинства форм ГН. Отложение ИК внутри клубочковых капилляров вызывает местный синтез хемотаксических веществ (лейкотриены, интерлейкин-8 (ИЛ-8)), которые в совокупности с компонентами компле-

мента вызывают приток полиморфноядерных и мононуклеарных лейкоцитов в почечную ткань [12]. Медиаторы, синтезируемые в поврежденной почечной ткани, обуславливают привлечение в очаг иммунной реакции НГ и участвуют в регуляции их функций. Так, инъекция интерлейкина-1 (ИЛ-1) или фактора некроза опухоли- α (ФНО α) крысам с анти-ГБМ-нефритом значительно усиливает инфильтрацию клубочков нейтрофилами и протеинурию [13]. Интерферон- γ , возможно, не влияет на приток нейтрофилов в почечную ткань, так как при индукции анти-ГБМ-гломерулонефрита у нокаутных по гену интерферон- γ мышей число инфильтрирующих почечную ткань нейтрофильных гранулоцитов не отличалось от такового у мышей дикого типа [14].

С другой стороны, липоксины при экспериментальном гломерулонефрите уменьшают нейтрофильную инфильтрацию почечной ткани и, соответственно, снижают степень ее повреждения [15], так как они являются эндогенно продуцируемыми экзаноидами с противовоспалительными эффектами [16]. Их биосинтез был продемонстрирован при многих воспалительных заболеваниях, включая и гломерулонефрит [17–19]. Липоксин A_4 и липоксин B_4 подавляют лейкотриен B_4 -индуцированный хемотаксис нейтрофильных гранулоцитов и их адгезию на эндотелиальных клетках, поддерживаемую CD11/CD18 интегринами [20].

Количество внутриклубочковых нейтрофилов лейкоцитарной инфильтрации зависит от концентрации ФНО α , который индуцирует респираторный взрыв нейтрофильных гранулоцитов. Адгезия нейтрофилов к эндотелиальной клетке, вызванная присутствием ФНО α , происходит благодаря экспрессии рецепторов CD18. Активация нейтрофилов ФНО α происходит через Fc-рецепторы, экспрессируемые на нейтрофильных гранулоцитах [21].

Существенную роль играют отложения ИЛ-8 в почечной ткани, так как известно, что ИЛ-8 привлекает в почечную ткань и активирует нейтрофильные лейкоциты, которые участвуют в ее повреждении [22]. Более того, в литературе имеются данные, что одним из ключевых факторов, способным вызывать миграцию нейтрофильных гранулоцитов в почечную ткань при IgA-нефропатии, является ИЛ-8, продуцируемый моноцитами. Установлено, что нейтрофильная инфильтрация присутствует в ткани почки у больных с IgA-нефропатией при наличии там отложений ИЛ-8 [23]. В почечной ткани при IgA-нефропатии выявлены инфильтрирующие ее моноциты, которые продуцируют ИЛ-8 и высвобождают его в повышенном количестве даже при отсутствии клинического обострения [24; 25; 26]. Кроме того, уровень ИЛ-8 в

сыворотке крови у больных с IgA-нефропатией даже в период ремиссии значительно выше, чем у здоровых людей [27]. У 39,5 % пациентов с IgA-нефропатией T.Wada и соавт. [28] обнаружили в моче ИЛ-8. У больных непролиферативными формами гломерулонефрита ИЛ-8 в моче не выявляется. Концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови коррелирует с уровнем лейкоцитарной инфильтрации в клубочке, повышается во время обострения заболевания и снижается при наступлении ремиссии или при применении иммуносупрессивной терапии [28].

ИЛ-4, напротив, подавляет приток нейтрофилов в ткань почки и соответственно ограничивает повреждение гломерулы. Этот факт был выявлен при исследовании течения экспериментального гломерулонефрита у мышей, нокаутных по гену ИЛ-4 (ИЛ-4 $-/-$), и у мышей дикого типа (ИЛ-4 $+/+$). В почках мышей, нокаутных по гену ИЛ-4 (ИЛ-4 $-/-$), после индукции НТН число инфильтрирующих нейтрофилов было больше, чем у мышей дикого типа (ИЛ-4 $+/+$). При лечении мышей, нокаутных по гену ИЛ-4, рекомбинантным мышинным ИЛ-4, количество нейтрофилов в почечной ткани снижалось до уровня, выявленного у мышей дикого типа. Авторы установили, что при индукции НТН у мышей, дефицитных по продукции ИЛ-4, экспрессия мРНК межклеточных молекул адгезии 1 (ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1) в клетках сосудистого эндотелия почек значительно выше, чем у мышей дикого типа с вызванным НТН. При лечении мышей ИЛ-4 $-/-$ рекомбинантным мышинным ИЛ-4 выявлено снижение уровня экспрессии мРНК ICAM-1 до значений, имеющих у мышей дикого типа с НТН. Соответственно, гистологические и функциональные изменения почек у мышей, дефицитных по продукции ИЛ-4, после индукции НТН были более выражены, чем у мышей дикого типа с НТН [29]. Возможно, эти факты связаны с тем, что ИЛ-4 подавляет продукцию нейтрофилами ИЛ-8 [30].

Макрофагальный воспалительный протеин-2 (MIP-2) вызывает приток НГ в гломерулу. Соответственно, введение поликлональной антисыворотки к MIP-2 снижает гломерулярный приток нейтрофилов в гетерологической фазе нефротоксического нефрита у крыс [31; 32].

На модели экспериментального гломерулонефрита также показано, что фибриноген является хемоаттрактантом для совместной миграции нейтрофилов и тромбоцитов в почечную ткань [33].

В тканях почечных биоптатов, полученных от пациентов с различными формами пролиферативного ГН, выявлено повышение экспрессии гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего

фактора (ГМ-КСФ). Авторы предполагают, что он может влиять на развитие повреждения почечной ткани [34].

При экспериментальном моделировании ГН подтверждена возможность патологического воздействия ГМ-КСФ в формировании повреждения почечной ткани. На модели нефротоксического нефрита, полученного у мышей путем введения гетерологичных бараньих антител против гломерулярной базальной мембраны, показано, что в первый час у мышей дикого типа развиваются экссудативный пролиферативный ГН с большим количеством инфильтрирующих почечную ткань нейтрофилов и выраженной протеинурией. В то же время у мышей, дефицитных по продукции гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора (ГМ-КСФ $-/-$), или гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (Г-КСФ $-/-$) таких повреждений в гетерологическую фазу не наблюдалось, хотя отложения бараньих иммуноглобулинов в клубочках этих трех групп мышей статистически не различались. Этот эффект связывают со значительным снижением количества нейтрофилов в почечной ткани в первый час после индукции заболевания. Количество циркулирующих в периферической крови нейтрофилов было снижено только у мышей с дефицитом Г-КСФ. В аутологическую фазу отсутствие повреждения почечной ткани было выявлено только у мышей ГМ-КСФ $-/-$. Авторы считают, что ГМ-КСФ необходим для дифференцировки макрофагов, являющихся антигенпрезентирующими клетками [35].

Описан клинический случай длительной терапии Г-КСФ больной с тяжелой врожденной нейтропенией. У пациентки развились макроскопическая гематурия, протеинурия и снижение почечной функции. Исследование биоптата почки выявило у больной мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит I типа. При отмене терапии зафиксированы улучшения почечных функций. Авторы заключили, что заболевание у пациентки было вызвано применением Г-КСФ [36].

Медиаторы воспаления не только привлекают НГ в пораженную ткань, но также влияют на время жизни НГ в инфильтрируемой ткани. Известно, что ФНО α , ФНО β и ИЛ-10 убастрывают апоптоз НГ, а липополисахарид, лейкотриен B $_4$, ИЛ-8 и ГМ-КСФ могут подавлять или замедлять апоптоз НГ [37].

Иммунные комплексы в почечной ткани являются сильными хемоаттрактантами для нейтрофильных гранулоцитов. В составе ИК помимо антигена имеются иммуноглобулины различных классов и фракции комплемента. На эксперимен-

тальной модели ГН выявлено, что миграция НГ является, в основном, комплементзависимой, в отличие от перемещения моноклеаров, не зависящих от комплемента. Известно, что снижение внутриклубочковой активации комплемента уменьшает приток нейтрофилов в почечную ткань, но не изменяет притока Т-лимфоцитов при экспериментальном ГН. На модели экспериментального гломерулонефрита установлено, что снижение нейтрофильной инфильтрации приводит к снижению протеинурии [38, 39].

При исследовании течения анти-ГБМ-нефрита у мышей дикого типа, у мышей с отсутствием С3-и у мышей с отсутствием С4-компонентов комплемента показано, что у дефектных мышей слабее развивается инфильтрация нейтрофилами почечной ткани и, соответственно, гораздо менее выражено поражение гломерулы. Наиболее благоприятно анти-ГБМ-нефрит протекает у мышей, дефицитных по С3-компоненту комплемента [40]. Результаты этой работы подтвердили, что при формировании нейтрофилгранулоцитарного инфильтрата в пораженном клубочке ключевую роль играет С3-компонент комплемента, менее активную роль может выполнять С4-компонент комплемента.

При изучении особенностей динамики развития анти-ГБМ-гломерулонефрита у мышей дефицитных, по С1q-компоненту комплемента, выявлено повышение предрасположенности этих мышей к гломерулярному воспалению. Авторы считают, что С1q-компонент комплемента может играть протективную роль в защите почечной ткани от повреждения, вызванного нейтрофильными лейкоцитами при этой форме экспериментального гломерулонефрита [41].

Особое внимание в современной литературе уделяется формированию ИК в почечной ткани при IgA-нефропатии, в том числе измененным IgA. Возможно, образование отложений IgA в почечной ткани при IgA-нефропатии, связано не только с циркуляцией в кровеносном русле иммунных комплексов, содержащих IgA, но и с неиммунологической агрегацией измененных, о-гликозилированных в шарнирной части, молекул IgA1 [42, 43]. В исследованиях *in vitro* показано, что у ферментативно гликозилированных IgA1 значительно повышена адгезионная способность к белкам экстрацеллюлярного матрикса, таким как фибронектин, ламинин и коллаген IV типа [44, 45]. Эти данные сравнимы с результатами исследования процесса аккумуляции в почке крысы отложений IgA1, выделенного из сыворотки крови здоровых людей и затем подвергнутого ферментативному гликозилированию [46]. Мезангиальные и интракапиллярные

депозиты были представлены в ткани почки крысы через 3 часа после введения в артерию крысы фракции измененного IgA1, но не нативного IgA1 человека. Отложения о-гликозилированных IgA1 в почечной ткани являются активным хемоаттрактантом для нейтрофилов. Наряду с депозитами преформированных иммуноглобулинов в почечной ткани наблюдалась обильная нейтрофильная инфильтрация [46].

Рецепторы нейтрофильных гранулоцитов при гломерулонефрите. Под влиянием определенных медиаторов воспаления значительно увеличивается способность эндотелия сосудов пропускать мигрирующие лейкоциты [47].

Лейкоцитарная инфильтрация при воспалении – стадийный процесс, разделяющийся для отдельной клетки на 3 этапа:

1. Краевое стояние лейкоцитов или маргинация, при которой эти клетки выходят из осевого кровотока и двигаются вдоль эндотелия (англ. *rolling*), затем прикрепляются к эндотелию и выстилают его изнутри (англ. *pavementing*).

2. Диapedез или проникновение лейкоцитов через стенку сосудов, которое занимает около 4 минут, начиная с момента остановки клетки у эндотелия. Все виды лейкоцитов способны к активному диapedезу. При этом полиморфонуклеарные лейкоциты и моноциты проникают через межэндотелиальные щели амебоидным способом, выпуская псевдоподии. Этот процесс не сопровождается существенной экстравазацией жидкости, но требует от клетки больших энергозатрат. При преодолении базальной мембраны могут иметь значение лизосомальные коллагеназа и эластаза. Пассивному диapedезу вместе с лейкоцитами может подвергаться некоторое количество эритроцитов.

3. Движение лейкоцитов к центру воспалительного очага происходит в результате хемотаксиса и рассматривается как первая фаза фагоцитоза.

Основным механизмом миграции лейкоцитов являются комплементарные лиганд-рецепторные взаимодействия между лейкоцитом и сосудистой стенкой, причем появление рецепторов индуцируется медиаторами воспаления. До активации молекулы адгезии располагаются во внутриклеточных гранулах и не функционируют. Часть из них распознает свои лиганды только после того, как первичная алтерация и/или медиаторы воспаления вызовут в последних конформационные изменения. При воспалении ряд медиаторов (фрагменты комплемента C5_a и B_b; лейкотриен B₄; лейкотриен B₄; фактор активации тромбоцитов; трансферрин; цитокины: ИЛ-1, ИЛ-8, γ-интерферон, ФНОα и ФНОβ; пептидные хемотаксические факторы: ма-

стоцитарные факторы хемотаксиса нейтрофилов, эозинофилов и базофилов, а также сами липополисахариды бактерий) вызывают высвобождение молекул адгезии и их лигандов из гранул, конформационные изменения, благоприятствующие их комплементарным взаимодействиям и, позже, синтез молекул *de novo*. При этом часть медиаторов индуцирует повышение адгезивных свойств только у лейкоцитов (лейкотриен B_4 – на нейтрофилах, факторы комплемента – на полиморфонуклеарах и моноцитах), часть действует только на эндотелий (ИЛ-1, эндотоксин бактерий), а большинство стимулирует адгезивность и лейкоцитов, и эндотелия (ФНО α и β). Большинство медиаторов-усилителей адгезивных свойств синтезируется лимфоцитами и макрофагами, но и сам эндотелий под влиянием липополисахаридов бактерий, тромбина и ФНО способен вырабатывать, например, ИЛ-1 [47].

Селектины опосредуют самую раннюю стадию маргинации лейкоцитов – обратимую адгезию. Важным шагом в реализации процесса активации нейтрофильных гранулоцитов в месте воспаления является его способность прикрепляться к поверхности эндотелия. Этот процесс осуществляется благодаря экспрессии на мембране эндотелиоцитов специальных адгезионных молекул, таких как Е-селектины, посредством которых НГ и может закрепиться на эндотелиальном монослое, что и обеспечивает приток НГ в места воспаления [48]. Взаимодействие лейкоцитов с поверхностью эндотелия с участием селективов приводит к тому, что лейкоциты покидают осевой кровоток, претерпевают краевое движение и краевое стояние. Так, при экспериментальном ГН у мышей возможно накопление нейтрофилов в почечной ткани независимо от комплемента, а только благодаря Р-селектину [49], который участвует в адгезии нейтрофильных гранулоцитов и тромбоцитов на эндотелии капилляров клубочков. Активную роль Р-селектина в инфильтрации гломерулы при экспериментальном гломерулонефрите подтверждают и другие авторы, которые наблюдали снижение нейтрофильной инфильтрации при использовании антител против Р-селектина [50; 51]. Тем не менее в литературе имеются данные об отсутствии эффекта синтетических блокаторов Р-селектина и L-селектина на адгезию нейтрофилов к эндотелию почечного клубочка при анти-ГБМ-гломерулонефрите у крыс [52]. Кроме того, у мышей, нокаутных по гену Р-селектина, развивается более агрессивный гломерулонефрит с повышением клубочковой аккумуляции нейтрофилов [18; 53]. Однако Р-селектин нокаутные мыши демонстрируют более высокий уровень нейтрофилии и дефицит раство-

римой формы Р-селектина, который, как было показано, приводит к подавлению прикрепления нейтрофилов [54].

K.N. Lai и соавт. (1994) обнаружили, что уровень Е-селектина в плазме крови у пациентов с IgA-нефропатией даже в состоянии ремиссии значительно выше, чем у здоровых людей [55]. Причем, чем выше уровень Е-селектина в плазме, тем более выражено поражение почечной ткани у этих больных. Уровень Е-селектина в плазме крови также коррелировал с выраженностью протеинурии у больных IgA-нефропатией [55]. Авторы предполагают, что высокий уровень Е-селектина в плазме крови является маркером степени интенсивности взаимодействия между активированными нейтрофилами и эндотелиоцитами при воспалительных процессах, что может привести к прогрессированию почечных поражений через высвобождение свободных кислородных радикалов нейтрофильными гранулоцитами [56].

Более длительный контакт и эмиграция лейкоцитов из сосудистого русла происходит благодаря сложному взаимодействию специфических молекул адгезии. При этом нейтрофилы плотно прилипают к эндотелию с помощью активированных интегринов. Интегрины – димерные трансмембранные белки, экспрессируемые лейкоцитами и другими клетками гемопоэтического ряда, фибробластами и клетками ряда внутренних органов. Эндотелий экспрессирует лишь некоторые интегрины.

Активированные лейкоциты, за счет имеющих на их поверхности интегринов (β_1 , β_2 , CD11/CD18, CD44), прикрепляются к молекулам межклеточной адгезии эндотелия ICAM-1, ICAM-2. Вследствие этого лейкоциты фиксируются на стенке сосудов и инициируют цепь процессов, приводящих к их уплощению и распластыванию, а в конечном итоге к эмиграции лейкоцитов в экстравазальное пространство [57].

При маргинации и диапедезе основными участниками процесса являются β_2 -интегрины LFA-1, p150 и CR3 (Mac-1) миелоидных и лимфоидных клеток. Они взаимодействуют с молекулами ICAM суперсемейства иммуноглобулинов, появляющимися на эндотелиоцитах под воздействием цитокинов. ICAM-1 играет важную роль в прикреплении нейтрофила к эндотелию сосуда [58]. Миграция нейтрофилов в клубочек облегчается благодаря экспрессии на эндотелиоцитах ICAMs [59]. Кроме того, предполагают, что роль α_m - β_2 -интегрина и α_{11b} - β_3 -интегрина значительнее в миграции НГ в ткань, чем Р-селектина [60].

Mac-1 (α_m β_2 , CD11b/CD18, комплементарный рецептор 3-го типа) представлен преимуществен-

но на гранулоцитах и моноцитах. Он связывается с межклеточной молекулой адгезии 1 (ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1), фрагментом комплемента C3 и C3bi, с гепарином и коагуляционными факторами, фибриногеном и фактором X. С помощью этого рецептора опосредуются адгезионно-зависимые процессы, такие, как адгезия к эндотелию, фагоцитоз, супероксидная продукция, и другие активационные события [61]. Мас-1 также взаимодействует с FcγR, после соединения его с иммунным комплексом, стимулируя фагоцитоз и адгезию [62]. Важность участия Мас-1 нейтрофильных гранулоцитов при развитии поражения почечной ткани была доказана на модели острого гломерулонефрита у крыс с использованием функциональной блокады этого рецептора [63, 64].

В то же время, на модели НТН, вызванного у мышей (мышь дикого типа и мыши, дефицитные по экспрессии Fc-рецепторов), обнаружено, что приток нейтрофилов в почечную ткань обеспечивается благодаря активному участию экспрессируемых Fc-рецепторов на мембране НГ. Более того, этот процесс опережает интегрин-зависимое поступление нейтрофильных гранулоцитов в ткань [65]. FcR-зависимый приток нейтрофилов в почечную ткань наблюдался раньше активации NF-κB и повышения экспрессии ФНО±. Усиление продукции H₂O₂ нейтрофилами, инфильтрирующими почечную ткань на данной модели НТН, также являлось FcR-зависимым. Авторы предполагают, что механизм FcR-зависимого респираторного взрыва, осуществляемого нейтрофильными гранулоцитами, участвует в поддержании длительного течения НТН [65]. Эти данные подтверждены и при исследовании развития анти-ГБМ-гломерулонефрита у мышей, дефицитных по экспрессии Fcγ-рецепторов (CD40-/-). У (CD40-/-) мышей отсутствовало повреждение почечной ткани, хотя нейтрофильно-гранулоцитарная инфильтрация ее была выявлена, как и у мышей дикого типа с анти-ГБМ-гломерулонефритом [66].

При экспериментальном гломерулонефрите, вызванном введением антител к гломерулярной базальной мембране, приток нейтрофилов в клубочек является Fc-зависимым, так как (Fab)₂ фрагменты этих антител не инициируют перемещение нейтрофилов в клубочек [11]. На этой же модели экспериментального гломерулонефрита, вызванного у мутантных мышей с отсутствием на нейтрофилах Мас-1, показано, что количество нейтрофилов, инфильтрирующих клубочек в первый час после индукции заболевания, не отличается от такого же у мышей дикого типа [67]. То есть приток нейтрофилов в почечную ткань в течение первого часа после

инъекции гетерологических антител не является Мас-1-зависимым. Спустя час, у мышей дикого типа с индуцированным анти-ГБМ-гломерулонефритом количество нейтрофилов в почечной ткани было значительно выше, чем у мышей, дефицитных по Мас-1. В этой же работе обнаружено, что нейтрофильные гранулоциты, дефицитные по Мас-1 рецепторам, способны вызвать повреждения ткани гломерулы (оголение базальной мембраны капилляров клубочков), но не вызывают функциональные нарушения (протеинурии). Авторы сделали вывод, что Мас-1 не является необходимым рецептором начального FcγR-зависимого прикрепления нейтрофильного гранулоцита к ИК, но он необходим для стабилизации взаимодействия нейтрофильных гранулоцитов с ИК [67]. Взаимодействие Мас-1 на НГ с фрагментом комплемента C3b на капиллярной стенке клубочка при анти-ГБМ-гломерулонефрите приводит к протеинурии [67]. Известно, что Fcγ-рецепторы обладают гетерогенностью. На экспериментальной модели острого гломерулонефрита показано, что интенсивность продукции почечных медиаторов и притока нейтрофилов коррелируют с супрессией FcγRII и активацией FcγRIII на мезангиоцитах [68].

При IgA-нефропатии отмечается усиленная экспрессия Fcα-рецепторов. Увеличение экспрессии Fcα-рецепторов на НГ сочетается с усилением окислительного метаболизма в нейтрофилах периферической крови у больных с IgA-нефропатией [69]. Выявлена также положительная взаимосвязь интенсивности экспрессии Fcα-рецепторов в почечной ткани и на нейтрофильных гранулоцитах при IgA-нефропатии. Почечные клубочки с высоким уровнем экспрессии Fcα-рецепторов были положительны по содержанию ФНОα, ИЛ-1 и мРНК к ИЛ-6 [70].

Элиминация иммунных комплексов из почечной ткани нейтрофильными гранулоцитами. По современным представлениям, одной из основных мишеней, на которую направлено действие нейтрофильных гранулоцитов в поврежденной ткани, является иммунный комплекс, который нейтрофильный гранулоцит «должен» удалить из ткани. При изучении утилизации иммунных комплексов при экспериментальном гломерулонефрите выяснено, что нейтрофилы способны поглощать только ИК, расположенные субэндотелиально, при этом нейтрофил находится в прямом контакте с эндотелиальной клеткой или субэндотелиальными комплексами. В утилизации субэпителиальных ИК активное участие принимают подоциты [71].

Известно, что ИК, содержащие измененный IgA, накапливаются в почечной ткани больных с IgA-нефропатией [46]. При исследовании отложенных о-гликозилированного IgA1 человека в почеч-

ной ткани крыс обнаружено, что депозиты фагоцитируются нейтрофилами, инфильтрующими почечную ткань. После однократной инъекции в почечную артерию крысы ферментативно измененных IgA, почечная ткань через 24 часа полностью освобождается от отложений благодаря фагоцитарной активности нейтрофилов. Эти данные получены с помощью электронной микроскопии. Авторы считают, что гистологическая картина почечной ткани при IgA-нефропатии у человека отлична от таковой у экспериментальных животных из-за постоянного и длительного по времени отложения IgA при IgA-нефропатии [46]. При IgA-нефропатии обнаружено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, которая отрицательно коррелирует с изменениями уровня сывороточного IgA [72].

Многие авторы считают, что при ХГН у человека нейтрофилы характеризуются незавершенным фагоцитозом [73,74]. У больных с латентным течением ХГН вне обострения фагоцитарный индекс (ФИ) не отличается от ФИ здоровых лиц, а показатели фагоцитарного числа (ФЧ) снижены. У больных с ХГН в стадии обострения ФИ и ФЧ ниже, чем у здоровых людей и у больных вне обострения. У больных тяжелой формой нефрита выявлено отсутствие резерва фагоцитоза [75,76].

Положительная роль нейтрофилов, инфильтрирующих почечную ткань, связана не только с удалением из нее ИК. На экспериментальной модели Anti-Thi-1.1 гломерулонефрита, вызванном у крыс, продемонстрировано, что снижение притока нейтрофилов в ткань путем введения блокирующих моноклональных антител против CD11b/CD18 приводит к повышению отложений в клубочках факторов комплемента C3 и C6. Так как эта модель является комплемент зависимой, при сниженном притоке нейтрофилов наблюдается более высокий процент микроаневризм в клубочках, поражения клеток клубочков и более высокая гематурия. Авторы считают, что при Anti-Thi-1.1 гломерулонефрите нейтрофилы участвуют в репаративных процессах, протекающих в почечной ткани при данной форме экспериментального гломерулонефрита, путем инактивации компонентов комплемента энзимами, освобожденных из нейтрофильных гранул [77].

Деструктивная роль нейтрофильных гранулоцитов в почечной ткани при гломерулонефрите. Выполняя свою положительную роль в очищении почечной ткани от ИК, нейтрофильный гранулоцит одновременно повреждает анатомический каркас стенки сосуда, открывая доступ мононуклеарам в паравасальное пространство. Нейтрофил распола-

гает широким набором факторов, вызывающих альтерацию ткани, которую он инфильтрирует.

Одним из патологических механизмов поражения почечной ткани при гломерулонефрите является продукция нейтрофилами активных кислородных метаболитов [78–80] и высвобождение миелопероксидазы, которая катализирует эти реакции [81]. Продукты активного кислорода могут непосредственно повреждать эндотелий и мезангиальные клетки клубочков. Так, продукция свободнорадикального кислорода активированными нейтрофилами может подавлять активность гломерулярной АДФазы, вызывая ингибирование АДФаз-зависимых антитромбических реакций, что может привести к быстрому образованию тромбов [82].

При исследовании продукции O_2^- и H_2O_2 нейтрофилами у больных с IgA-нефропатией обнаружено, что кислородный метаболизм нейтрофильных гранулоцитов у них выше, чем у пациентов с другими формами ГН и здоровых доноров. Самый высокий окислительный метаболизм наблюдается у пациентов с серьезными гистологическими повреждениями ткани [83].

На повышенную способность нейтрофильных гранулоцитов больных IgA-нефропатией генерировать кислородные радикалы указывает и то, что продукция перекиси водорода нейтрофилами после стимуляции агрегированным IgG или зимозаном выше у больных IgA-нефропатией, чем у больных с другими формами первичного ХГН [27]. Нейтрофилы, выделенные из крови больных IgA-нефропатией и обработанные N-формил-метионил-лейцил-фенилаланином, также продуцируют гораздо большее количество кислородных метаболитов, что приводит к повышению синтеза эндотелина-1 мезангиоцитами и к гибели мезангиоцитов [84]. Эти данные подтверждены исследованием, в котором показано, что выраженность протеинурии коррелирует с уровнем продукции супероксида нейтрофилами у больных IgA-нефропатией. Нейтрофилы, выделенные из крови больных IgA-нефропатией после стимуляции агрегированными IgA или IgG, продуцируют гораздо больше активных продуктов кислорода, чем нейтрофилы здоровых индивидуумов, подвергнутые такому же воздействию. У больных IgA-нефропатией интенсивность экспрессии Fc α AR на мембране нейтрофилов коррелирует с активностью продукции супероксида нейтрофильными гранулоцитами, инициированной агрегированным IgA [70].

Возможный механизм высокой продукции кислородных метаболитов нейтрофилами больных IgA-нефропатией, по-видимому, объясняется тем, что агрегированные формы IgA, выделенные из сыворотки больных IgA-нефропатией, влияют на ак-

тивность сигнальной трансдукции нейтрофилов, как это было продемонстрировано путем измерения продукции инозитола трифосфата [85]. Этот процесс сопровождается мобилизацией внутриклеточного кальция и повышением продукции супероксида [86]. Таким образом, циркулирующие нейтрофильные гранулоциты при IgA-нефропатии находятся в активном состоянии, вызванном постоянной стимуляцией полимеризованным IgA [56].

Реализуя окислительный потенциал, нейтрофилы сами попадают под воздействие собственных высокоактивных кислородных радикалов. Так, при изучении состояния мембран нейтрофильных гранулоцитов при ХГН у человека многие авторы выявили нарушение фосфолипидной композиции и существенное повышение уровня холестерина, а также значительную активацию перекисного окисления липидов и нарушение антиоксидантной защиты [87–89].

Нейтрофильный гранулоцит обладает широким набором и неоксидативных механизмов поражения инфильтрируемой ткани, так как в нейтрофильных гранулах содержатся различные гидролитические ферменты и антимикробные полипептиды, которые могут вызывать повреждения стенки сосудов и других тканей. Например, катионные белки, выделяемые из лизосомальных гранул нейтрофилов, повышают проницаемость стенки сосудов *in vivo* и обладают, помимо бактерицидной активности, цитотоксической и эластолитической активностью [90]. Протеазы нейтрофилов, являясь медиаторами тканевой деструкции, могут разрушать важные компоненты экстрацеллюлярного матрикса (эластины, протеогликаны и гликопротеины) [91, 92]. Ферменты нейтрофильных гранул могут разрушать и различные ключевые протеины плазмы крови (иммуноглобулины, белки комплемента, факторы свертывания крови) [93, 94]. Активность протеаз регулируется большим количеством антипротеаз, содержащихся в плазме крови и интерстициальной жидкости [95]. В патогенезе повреждения почечной ткани участвуют и фосфолипазные продукты нейтрофилов [96, 97]. На нокаутных по гену эндотелиальной нитрооксидазы (II) синтетазы мышах показано, что активированные нейтрофилы вызывают ингибицию эндотелиальной нитрооксидазы (II) синтетазы, что приводит к нарушению сосудистого тонуса и образованию тромбов [98].

Динамика нейтрофильной инфильтрации при гломерулонефрите. Нейтрофильная инфильтрация почечной ткани особенно часто встречается у больных с быстро прогрессирующим гломерулонефритом. При этой форме гломерулонефрита нейтрофильная эластаза, возможно, явля-

ется агентом, повреждающим гломерулы и перегломерулярное пространство [99]. Р. Kincaid-Smith с соавт. (1989) выявили повышение моноцитарной и нейтрофильной инфильтрации в почечных биопсиях больных IgA-нефропатией, полученных во время эпизодов гематурии [100].

Chen Н.С. и соавт. (1992) предоставили данные о повышении количества полиморфноядерных лейкоцитов в клубочках всех обследованных пациентов с IgA-нефропатией, несмотря на то, что биопсия почек у них была выполнена во время ремиссии. Более того, инфильтрация почечной ткани нейтрофилами усиливалась с увеличением гистопатологических изменений ткани [27]. Подобные результаты были получены и другими авторами [101].

При вызванном экспериментальном гломерулонефрите нейтрофильная инфильтрация развивается через 4 часа после воздействия и сохраняется до 24 часов. Пятая часть НГ гибнет в клубочках в результате апоптоза и утилизируется внутриклубочковыми макрофагами, а остальные иммигрируют из них, как предполагают авторы, обратно в кровеносное русло. Кинетика нейтрофильных гранулоцитов была прослежена с помощью радиоактивной метки [102, 103].

Быстрота, действенность и напряженность поступления в очаг воспаления нейтрофильных гранулоцитов и его очистки нейтрофильными гранулоцитами является важным компонентом эффективной защиты. Данные, полученные на моделях *in vitro* и при гистологических исследованиях, подтверждают, что тканевые повреждения, обусловленные нейтрофилами, ограничиваются путем их апоптоза и последующим фагоцитозом погибших в результате апоптоза нейтрофилов [104]. Снижение активности макрофагов в процессе утилизации погибших клеток из инфильтрируемой ткани играет негативную роль в патогенезе хронического воспаления, в том числе и при гломерулонефрите [105]. CD44 – адгезивный рецептор, который экспрессируется на нейтрофилах, лимфоцитах, мезангиоцитах и клетках тубулярного эпителия. При присоединении лиганда к CD44 возникает апоптоз только нейтрофилов, у других клеток соединение лиганда с CD44 не вызывает апоптоза. Авторы использовали антитела к CD44 (ОХ-50) для индукции апоптоза нейтрофилов, инфильтрирующих почечную ткань при анти-ГБМ-гломерулонефрите [106]. Повреждение почечной ткани у крыс при экспериментальном гломерулонефрите резко уменьшается при применении ОХ-50, что влечет за собой снижение протеинурии. Причем, этот эффект возможен в первые сутки после индукции заболевания, когда имеет место

нейтрофильно-гранулоцитарная инфильтрация, но не на десятки, когда уже преобладает мононуклеарная инфильтрация почечной ткани [106].

Методы лечения гломерулонефрита, основанные на представлении об активном участии нейтрофилов в патогенезе данного заболевания. Одним из возможных способов снижения токсического действия свободных кислородных радикалов, продуцируемых нейтрофилами, является использование натуральных антиоксидантов, например витамина Е. Он препятствует перекисному окислению липидов и, соответственно, защищает от оксидантного повреждения многие органы, включая и почки [107]. Витамин Е эффективно снижает развитие гломерулосклероза на модели пирамицин-индуцированного нефрита у крыс [108]. Введение α -токоферола снижает тканевой оксидативный стресс и протеинурию у мышей с экспериментальной моделью IgA-нефропатии [109].

Образование тромбов и отложение фибрина в клубочках является важной частью патологического процесса при гломерулярном повреждении [110]. Гломерулярные тромбы довольно часто обнаруживают при гломерулонефрите у человека [111]. При нормальных условиях тромбы не образуются, так как эндотелиальные клетки защищены многими антитромботическими факторами, среди которых присутствует и тромбомодулин. Повреждение эндотелиальных клеток понижает их антитромботические свойства, что и приводит к образованию тромбов [112]. В почках тромбомодулин синтезируется в основном эндотелиальными клетками, количество его повышено у пациентов с системной красной волчанкой или мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом [113]. При использовании экспериментальной модели тромботического гломерулонефрита у крыс проведено сравнение терапевтических эффектов рекомбинантного человеческого тромбомодулина (РЧ-ТМ) и гепарина, как антикоагулянтов [114]. Авторы выявили, что однократное введение тромбомодулина полностью подавляет образование тромбов в клубочковых капиллярах по сравнению с эффектом использования гепарина, кроме того, отсутствуют осложнения в виде массивных кровотечений, которые встречаются при введении гепарина. Одним из преимуществ РЧ-ТМ терапии является то, что введение РЧ-ТМ производят однократно. Введение РЧ-ТМ значительно снижает приток инфильтрирующих нейтрофилов в почку, тогда как гепарин такого влияния не оказывает. Авторами рассматриваются возможные противовоспалительные механизмы действия данного препарата [114].

При индукции экспериментального гломеруло-

нефрита у крыс (путем введения гетерологичных антител к гломерулярной базальной мембране) в первые три часа в инфильтрирующих клубочек нейтрофилах активируется р38 митоген-активированный протеинкиназный путь (МАПК), который является провоспалительным сигнальным путем. Авторы предполагают, что эта активация инициируется интерлейкином-1 (ИЛ-1) и фактором некроза опухоли $\pm$ A (ФНО $\pm$ A). При использовании селективного ингибитора этого пути (NPC31145), после индукции экспериментального гломерулонефрита у крыс снижались повреждения почечной ткани и сохранялась нормальная функция почек. Авторы предполагают, что блокада р38 МАПК пути в нейтрофилах может быть новой терапевтической стратегией при лечении острого воспаления почки [115].

Нейтрофильные и макрофагальные протеиназы при экспериментальном анти-ГБМ-нефрите вызывают разрушение базальной мембраны клубочков. Было показано, что применение ингибиторов протеиназ снижает поражение гломерулярной базальной мембраны в среднем в два раза [92]. Одним из таких ингибиторов является улиностаин, выделенный из мочи человека. Он не влияет на комплементарные реакции и отложение депозитов в ткани почки при воспроизведении экспериментальной модели гломерулонефрита у крыс, но приводит к уменьшению нейтрофильной и моноцитарно-макрофагальной инфильтрации ткани почки, и как следствие – к уменьшению протеинурии и повреждения ткани [116].

Таким образом, многочисленные исследования изменений функционального состояния нейтрофильных лейкоцитов подтверждают, что нейтрофильные лейкоциты активно участвуют в развитии и в прогрессировании гломерулонефритов, высвобождая комплекс различных агентов, которые при определенных условиях могут нарушать нормальную деятельность клеток и разрушать соединительную ткань.

Особое внимание отводят рассмотрению роли оксидативных механизмов поражения почечной ткани. В то же время в литературе имеются данные о неоксидативных механизмах поражения ткани почки, инфильтрованной нейтрофилами (в результате экзоцитоза гранул, содержащих гидролитические ферменты и антимикробные полипептиды).

Известны и механизмы, посредством которых нейтрофил попадает в почечную ткань. Так, на экспериментальных моделях гломерулонефрита, полученных на лабораторных животных, показана роль селектинов, интегринов и Fc-рецепторов в активации миграции нейтрофилов в почечную ткань

при развитии гломерулонефритов. Предполагается, что при развитии и прогрессировании различных пролиферативных форм хронического гломерулонефрита у человека механизмы миграции в почечную ткань нейтрофильных лейкоцитов аналогичны.

Определена роль различных медиаторов воспаления в привлечении нейтрофильных гранулоцитов в почечную ткань и их активации, в частности ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО α и ФНО β , липоксинов, лейкотриенов, МР-2, ГМ-КСФ, Г-КСФ.

В настоящее время предлагаются и разрабатываются новые терапевтические приемы, направленные на уменьшение повреждающего действия нейтрофилов на почечную ткань, основанные на современном понимании роли нейтрофильных гранулоцитов в динамике развития повреждения почки при ГН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тареева ИЕ. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита. *Тер арх* 1988; (6): 3-7
2. Dixon FJ, Feldman JD, Vazques JJ. Experimental glomerulonephritis. The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. *J Exp Med* 1961; 113(2):899-920
3. Альбини Б, Брентъенс ЯР, Андрес ДА. *Иммунопатология почки*. Медицина, М., 1982; 264
4. Theofilopoulos AN, Dixon FJ. The biology and detection of immune complexes. In: *Advances in immunology*. Ed. FJ Dixon, New York, 1979; 28: 89-220
5. Шилов ЕМ. Иммунопатология болезней почек. В: Тареева ИЕ, ред. *Нефрология. Руководство для врачей*. Медицина, М., 2000; 132-144
6. Шулутоко БИ. Концепция гломерулонефрита как нозологии. *Нефрология* 2002; 6(2): 102-108
7. Шулутоко БИ. Нефропатии как сосудистая патология. *Нефрология* 2003; 7(4): 21-28
8. Мухин НА. Комментарии к разделам, написанным Е.М.Тареевым. В: Тареева ИЕ, ред. *Нефрология. Руководство для врачей*. Медицина, М., 2000; 205-210
9. Johnson R, Klebanoff SJ, Couser WG. Cellular mediators of immune injury: Neutrophils. In: Neilson EG, Couser WG. *Immunologic Renal Diseases*, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997; 547-560
10. Segerer S, Nelson PJ, Schlondorff D. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: From basic science to pathophysiologic and the therapeutic studies. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 338-351
11. Schrijver G, Bogman JJT, Assmann KJM et al. Anti-GBN nephritis in the mouse: role of granulocytes in the heterologous phase. *Kidney Int* 1990; 38: 86-95
12. Noris M, Remuzzi G. New insights into circulating cell-endothelium interaction and their significance for glomerular pathophysiology. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(3): 541-548
13. Isha N, Cashman SJ, Hay H et al. Modulation of antibody mediated glomerular injury in vivo by bacterial lipopolysaccharide, tumor necrosis factor and IL-1. *J Immunol* 1989; 142: 3080-3090
14. Ohse T, Ota T, Kieran N et al. Modulation of interferon-induced genes by lipoxin analogue in anti-glomerular basement membrane nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(4): 919-927
15. O'Meara YM, Brady HR. Lipoxins, leukocyte recruitment and the resolution phase of acute glomerulonephritis. *Kidney Int [Suppl]* 1997; 58: S56-61
16. McMahon B, Mitchel S, Brady HR, Godson C. Lipoxins: Revelations in resolution. *TIPS* 2001; 22: 391-395
17. Papayianni A, Serhan CN, Philips ML et al. Transcellular biosynthesis of Lipoxin A₄ during adhesion of platelets and neutrophils in experimental immune complex glomerulonephritis. *Kidney Int* 1994; 47: 1295-1302
18. Mayadas TN, Mendrick DL, Brady HR et al. Acute passive anti-glomerular basement membrane nephritis in P-selectin-deficient mice. *Kidney Int* 1996; 49: 1342-1349.
19. Munger KA, Montero A, Fukunago M et al. Transfection of rat kidney with human 15-lipoxygenase suppresses inflammation and preserves function in experimental glomerulonephritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 13375-13380
20. Papayianni A, Serhan CN, Brady HR. Lipoxin A₄ and B₄ inhibit leukotriene-stimulated interaction of human neutrophils and endothelial cells. *J Immunol* 1996; 156: 2264-2272.
21. Donovan KL, Coles GA, Williams JD. Tumor necrosis factor- α augments the pro-inflammatory interaction between PMN and GBN via a CD18 dependent mechanism. *Kidney Int* 1995; 48: 698-704
22. Harada A, Sekido N, Akahoshi T et al. Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *J Leukocyte Biol* 1994; 56(5): 559-564
23. Peichl P, Ceska M, Broell H et al. Human neutrophil activating peptide/interleukin 8 acts as an autoantigen in rheumatoid arthritis. *Annals Rheum Dis* 1992; 51: 19-22
24. Yoshioka K, Takemura T, Murakami K et al. In situ expression of cytokine in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1993; 44: 825-833
25. Li HL, Hancock WW, Hooke DH et al. Mononuclear cell activation and decreased renal function in IgA nephropathy with crescents. *Kidney Int* 1990; 37: 1552-1556
26. Matsumoto K. Effect of various cytokines, lipopolysaccharides, and soluble immune complexes on the release of interleukin-8 by monocytes from patients with IgA nephropathy (letter). *Nephron* 1995; 69: 352-353
27. Chen HC, Tomino Y, Yaguchi Y et al. Oxidative metabolism of polymorphonuclear leukocytes (PMN) in patients with IgA nephropathy. *J Clin Lab Analysis* 1992; 6 (1): 35-39
28. Wada T, Yokoyama H, Tomosugi N et al. Detection of urinary interleukin-8 in glomerular diseases. *Kidney Int* 1994; 46: 455-460
29. Saleem S, Dai Z, Coelho SN et al. IL-4 is endogenous inhibitor of neutrophil influx and subsequent pathology in acute antibody-mediated inflammation. *J Immunol* 1998; 160: 979-984
30. Wertim WA, Kunkel SL, Standiford TJ et al. Regulation of neutrophil-derived IL-8: the role of prostaglandin E₂, dexamethasone, and IL-4. *J Immunol* 1993; 151: 2166-2171
31. Feng L, Xia Y, Yoshimura T, Wilson CB. Modulation of neutrophil influx in glomerulonephritis in the rat with anti-macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2) antibody. *J Clin Invest* 1995; 95:1009-1017
32. Wu X, Dolecki GJ, Sherry B et al. Chemokines are expressed in a myeloid cell-dependent fashion and mediate distinct functions in immune complex glomerulonephritis in rat. *J Immunol* 1997; 158: 3917-3924
33. Wu X, Helfrich MH, Horton Ma et al. Fibrinogen mediates platelet-polymorphonuclear leukocyte cooperation during immune-complex glomerulonephritis in rat. *J Clin Invest* 1994; 94(3): 982-936
34. Matsuda M, Shikata K, Makino H et al. Glomerular expression of macrophage colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with various forms of glomerulonephritis. *Lab Invest* 1996; 75: 403-412
35. Kitching AR, Huang XR, Turner AL et al. The requirement for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor in leukocyte-mediated immune glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 13: 350-358, 2002.
36. Magen D, Mandel H, Berant M et al. MPGN type I induced by granulocyte colony stimulating factor. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(5): 370-372.
37. Klein JB, Rane MJ, Scherzer JA et al. Granulocyte-

- macrophage colony-stimulating factor delays neutrophil constitutive apoptosis through phosphoinositide 3-kinase and extracellular signal-regulated kinase pathways. *J Immunol* 2000; 164: 4286-4291
38. Huang XR, Holdsworth SR, Tipping PG. Th2 responses induce humorally mediated injury in experimental anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1101-1108
39. Asghar SS, Pasch MC. Therapeutic inhibition of the complement system. *Front Biosci* 2000; 1(5): E63-81
40. Sheerin NS, Springall T, Carrol Mc et al. Protection against anti-glomerular basement membrane (gbm)-mediated nephritis in C3- and C4- deficient mice. *J Clin Exp Immunol* 1997; 110(3): 403-409
41. Robson MG, Cook HT, Pusey CD et al. Antibody-mediated glomerulonephritis in mice: the role of endotoxin, complement and genetic background. *Clin Exp Immunol* 2003; 133(3): 326-333
42. Kokubo T, Hiki Y, Iwase H et al. Evidence for involvement of IgA1 hinge glycopeptide in IgA1-IgA1 interaction in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 915-919
43. Hiki Y, Kokubo T, Iwase H et al. Under-glycosylation of IgA1 hinge plays a certain role for its glomerular deposition in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 760-769
44. Kokubo T, Hiki Y, Iwase H et al. Protective role of IgA1 glycans against IgA1 self-aggregation and adhesion to extracellular matrix proteins. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2048-2054
45. Coppo R, Amore A, Gianoglio B et al. Serum IgA and macromolecular IgA reacting with mesangial matrix components. *Contr Nephrol* 1993; 104: 162-171
46. Sano T, Hiki Y, Kokubo T, Iwase H et al. Enzymatically deglycosylated human IgA1 molecules accumulate and induce inflammatory cell reaction in rat glomeruli. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 50-56
47. Зайчик АШ, Чурилов ЛП. Основы общей патологии. ЭЛБИ-СПб, СПб, 1999; 297-302
48. Bevilacqua MP, Stengelin S, Gimbrone MA, Seed B. ELAM-1: An inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. *Science* 1988; 243: 1160-1164
49. Tipping PG, Huang XR, Berndt MC, Holdsworth SR. A role of P-selectin in complement-independent neutrophil-mediated glomerular injury. *Kidney Int* 1994; 46: 79-88
50. Zachem CR, Alpers CE, Way W et al. A role for P-selectin in neutrophil and platelet infiltration in immune complex glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1838-1844
51. Ito I, Yuzawa Y, Mizuno M et al. Effects of a new synthetic selectin blocker in an acute rat thrombotic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 265-273
52. De Vriese AS, Endlich K, Elger M et al. The role of selectins in glomerular leukocyte recruitment in rat anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 10: 2510-2517, 1999
53. Rosenkranz AR, Mendrick DL, Cotran RS, Mayadas TN. P-selectin deficiency exacerbates experimental glomerulonephritis: A protective role for endothelial P-selectin in inflammation. *J Clin Invest* 1999; 103: 649-659
54. Gamble JR, Skinner MP, Berndt MC, Vadas MA. Prevention of activated neutrophil adhesion to endothelium by soluble adhesion protein GMP140. *Science* 1990; 249: 414-417
55. Lai KN, Wong KC, Li PKT et al. Circulating leukocyte-endothelial adhesion molecules in IgA nephropathy. *Nephron* 1994; 68: 294-300
56. Lai KN. Future directions in the treatment of IgA nephropathy. *Nephron* 2002; 92(2): 263-270
57. Шубич МГ, Авдеева МГ, Вакуленко АД. Адгезивные межклеточные взаимодействия. *Арх патологии* 1997; 59(6): 3-9
58. Xu H, Gonzalo J, Pierre Y et al. Leukocytosis and resistance to septic shock in intercellular adhesion molecule 1-deficient mice. *J Exp Med* 1994; 180: 95-102
59. Canton D. Adhesion molecules in renal disease. *Kidney Int* 1995; 48: 1687-1698
60. Lefkowitz JB. Leukocyte migration in immune complex glomerulonephritis: role of adhesion receptors. *Kidney Int* 1997; 51: 1469-1475
61. Arnaout MA. Structure and function of the leukocyte adhesion molecules CD11/CD16. *Blood*. 1990; 75: 1037-1050
62. Zhou MJ, Todd III RF, van de Winkel GJ, Petty HR. Co-capping of the leuko-adhesion molecules complement receptor type 3 and lymphocyte function-associated antigen-1 with Fc γ receptor III on human neutrophils. *J Immunol* 1993; 150: 3030-3041
63. Wu X, Pippin J, Lefkowitz JB. Attenuation of immune-mediated glomerulonephritis with an anti-CD11b monoclonal antibody. *Am J Physiol* 1993; 264: F715-F721
64. Mulligan MS, Johnson KJ, Todd III RF et al. Requirements for leukocyte adhesion molecules in nephrotoxic nephritis. *J Clin Invest* 1993; 91: 577-587
65. Suzuki Y, Gomez-Guerrero C, Shirato I et al. Pre-existing glomerular immune complexes induce polymorphonuclear cell recruitment through an Fc γ receptor-dependent respiratory burst: potential role in the perpetuation of immune nephritis. *J Immunol* 2003; 170: 3243-3253
66. Wakayama H, Hasegawa Y, Kawabe T et al. Abolition of anti-glomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis in Fc γ -deficient mice. *Eur J Immunol* 2000; 30(4): 1182-1190
67. Tang BT, Rosenkranz A, Assmann KJM et al. A role for Mac-1 (CD11b/CD18) in immune complex-stimulated neutrophil function in vivo: Mac-1 deficiency abrogates sustained Fc γ receptor-dependent neutrophil adhesion and complement-dependent proteinuria in acute glomerulonephritis. *J Exp Med* 1997; 186(11): 1853-1863
68. Radeke HH, Janssen-Graafs I, Sowa EN et al. Opposite regulation of type II and III receptors for immunoglobulin G in mouse glomerular mesangial cells and in the induction of anti-glomerular basement membrane (GBM) nephritis. *J Biol Chem* 2002; 277(30): 27535-27544
69. Kashem A, Endoh M, Nomoto Y et al. Fc γ R expression on polymorphonuclear leukocyte and superoxide generation in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1994; 45: 868-875
70. Kashem A, Endoh M, Yano N et al. Glomerular Fc γ R expression and disease activity in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 389-396
71. Fujigaki Y, Nagase M, Kojima K et al. Glomerular handling of immune complex in the acute phase of active in situ immune complex glomerulonephritis employing cationized ferritin in rats. Ultrastructural localization immune complex, complements and inflammatory cells. *Virchow's Archiv* 1997; 431(1): 53-61
72. Ihm CG, Woo JT, Chang YW et al. Immunological abnormalities in patient with IgA nephropathy. *J Korean Med Sci* 1986; 1: 43-48
73. Мирошниченко НГ. Изменение фагоцитарного индекса у больных хроническим гломерулонефритом. *Врачебное дело* 1979; 9:36-38
74. Мирошниченко НГ, Полянцева ЛР, Козловская ЛВ. Фагоцитарная активность лейкоцитов крови у больных хроническим гломерулонефритом. *Тер архив* 1980; 4: 31-35
75. Ефремова НБ, Быкова ВА, Козловская ЛВ. Метод оценки резервной активности полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) у больных хроническим гломерулонефритом. *I съезд нефрологов России (тезисы докладов)*. Казань; 1994: 15.
76. Козловская ЛВ, Корыева БЧ, Артемьева ВБ. Воспалительные механизмы активности нефрита. *5 Пленум союзной проблемной комиссии «нефрология», 14-16 мая 1990. Тезисы докладов*. Фрунзе, 1990: 37
77. Westerhuis R, van Straaten SC, van Dixhoorn MGA et al. Distinctive roles of neutrophils and monocytes in Anti-Thi-1 nephritis. *Am J Pathol* 2000; 156(1): 303-310
78. Baund L, Fouqueray B, Philippe C, Ardaillou R. Reactive oxygen species as glomerular autacoids. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 132-138
79. Shah SV. The role of reactive oxygen metabolites in glomerular disease. *Ann Rev Physiol* 1995; 57: 245-262
80. Yoshioka T, Ichikawa I. Glomerular dysfunction induced

by polymorphonuclear leukocyte-derived reactive oxygen species. *Am J Physiol* 1989; 257: F53-F59

81. Johnson RL, Guggenheim SJ, Klebanoff SJ et al. Morphologic correlates of glomerular oxidant injury induced by the myeloperoxidase-hydrogen peroxide – halide system of the neutrophil. *Lab Invest* 1988; 58: 294-301

82. Poelstra K, Hardonk MJ, Koudstaal J, Bakker WW. Intraglomerular platelet aggregation and experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 1990; 37(6): 1500-1508

83. Ventura MT, Gesualdo L, Capobianco V et al. Effects of in vitro nutrient supplementation on polymorphonuclear cell respiratory burst in primary IgA nephropathy. *Clin Nephrology* 1995; 43(1): 14-19

84. Chen HC, Guh JY, Chang JM, Lai YH. Differential effects of FMLP-activated neutrophils from patients with IgA nephropathy enhanced endothelin 1 production of glomerular mesangial cells. *Nephron* 2001; 89: 274-279

85. Lai KN, Leung JSK, Li PKT. Heat aggregated IgA prepared from patients with IgA nephropathy increases priming of human neutrophils to produce inositol triphosphate following FMLP stimulation in vitro. *Nephron* 1995; 69:1-8

86. Lai KN, Leung JSK. Heat aggregated IgA prepared from patients with IgA nephropathy increases calcium mobilization and superoxide production of human neutrophils in vitro. *Nephron* 1993; 64:129-135

87. Сейсембеков ТЗ, Айтпаев БК, Муравлева ЛЕ. Показатели свободно-радикального окисления и функционального состояния нейтрофилов при хронических заболеваниях почек и токсических нефропатиях. 5 Пленум союзной проблемной комиссии «нефрология». 14-16 мая 1990. Тезисы докладов. Фрунзе, 1990: 43

88. Жмуров ВА, Малишевский МВ, Гапон ЛИ, Мельников АН. Дестабилизация липидной фазы мембран нейтрофилов у больных гипертонической формой хронического гломерулонефрита. I съезд нефрологов России (тезисы докладов). Казань; 1994: 16

89. Малишевский МВ, Жмуров ВА, Гапон ЛИ и др. Нарушения функционально-метаболической активности полиморфноядерных лейкоцитов у больных гипертонической формой хронического гломерулонефрита в зависимости от морфологической картины. Сборник Клиническая морфология в нефрологии. СПб 1994: 93-94

90. Кокряков ВН. Биология антибиотиков животного происхождения. Наука, СПб., 1999; 162.

91. Matzner Y, Bar NM, Yahalom J et al. Degradation of heparan sulfate in the subendothelial extracellular matrix by a readily released heparanase from human neutrophils: Possible role in invasion through basement membranes. *J Clin Invest* 1985; 76: 1306-1313

92. Hruby Z, Wendycz D, Kopec W et al. Mechanism of antinephritic effect of proteinase inhibitors in experimental anti-GBM glomerulopathy. *Res Exp Med* 2000; 199(5): 295-307

93. Janoff A. Neutrophil proteases in inflammation. *Ann Rev Medicine* 1972; 23: 177-190

94. Janoff A. Elastase in tissue injury. *Ann Rev Medicine* 1985; 36: 207-216

95. Travis J, Savesen GS. Human plasma proteinase inhibitors. *Ann Rev Biochem* 1983; 52: 655-709

96. McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Leukotrienes C4 and D4 stimulate human endothelial cells to synthesize platelet-activating factor and bind neutrophils. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 2204-2208

97. Yared A, Albrightson WC, Griswold D et al. Functional

significance of leukotriene B4 in normal and glomerulonephritic kidneys. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 45-56

98. Heeringa P, van Goor H, Iton-lindstrom Y, Maeda N. Lack of endothelial nitric oxide synthase aggravates murine accelerated anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2000; 156(3): 879-888

99. Oda T, Hotta O, Taguma Y et al. Involvement of neutrophil elastase in crescentic glomerulonephritis. *J Human Pathology* 1997; 28(6): 720-728

100. Kincaid-Smith P, Nicholls K, Birchall I. Polymorphs infiltrate glomeruli in mesangial IgA glomerulonephritis. *Kidney Int* 1989; 36(6): 1108 – 1111

101. Lai KN, Shute J, Lindley I et al. Neutrophil attractant protein-1/Interleukin 8 and its autoantibodies in IgA nephropathy. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 80: 47-54

102. Savill J, Smith J, Sarraf C et al. Glomerular mesangial cells and inflammatory macrophages ingest neutrophils undergoing apoptosis. *Kidney Int* 1992; 42(4): 924-936

103. Hughes J, Johnson RJ, Mooney A et al. Neutrophil fate in experimental glomerular capillary injury in the rat. Emigration exceeds in situ clearance by apoptosis. *Am J Pathol* 1997; 150(1): 223-234

104. Savill J, Fadok VA. Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature* 2000; 407: 784-787

105. Taylor PR, Carugati A, Fadok VA et al. A hierarchical role for classical pathway complement proteins in the clearance of apoptotic cells in vivo. *J Exp Med* 2000; 192: 3359-3366

106. Takazoe K, Tesch GH, Hill PA et al. CD44-mediated neutrophil apoptosis in the rat. *Kidney Int* 2000; 58(5): 1920-1930

107. Nath KA, Croatt AJ, Hostetter TN. Oxygen consumption and oxidant stress in surviving nephrons. *Am J Physiol* 1990; 258: F1354-F1362

108. Trachtman B, Schwob N. Administration of vitamin E attenuates chronic puromycin aminonucleoside nephropathy (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 785

109. Ward KP, Kuemmerle NB, Krieg RJ et al. Indices of progression of IgA nephropathy are modulated by 6-tocopherol in rats. *Clin Exp Nephrol* 2000; 4: 187-192

110. Carla Z, Remuzzi G. Coagulation and thrombosis in immunologic renal disease. *Immunol Renal Dis* 1996; 1: 489-499

111. Pollak VE. Glomerular thrombosis predicts progression of glomerulonephritis: Can we prevent progression? *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 535-540

112. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* 1999; 340: 1555-1564

113. Mizutani M, Yuzawa Y, Maruyama I et al. Glomerular localization of thrombomodulin in human glomerulonephritis. *Lab Invest* 1993; 69:193-202

114. Ikeguchi H, Maruyama S, Morita Y et al. Effects of human soluble thrombomodulin on experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 2002; 61: 490-501

115. Stambe C, Atkins RC, Tesch GH et al. Blockade of p38a MAPK ameliorates acute inflammatory renal injury in rat anti-GBM glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrology* 2003; 14: 338-351

116. Koizumi R, Kanai H, Maezawa A et al. Therapeutic effects of ulinastatin on experimental crescentic glomerulonephritis in rats. *Nephron* 2000; 84(4): 347-352

Поступила в редакцию 17.10.2004 г.

© Н.Я.Губарь, А.В.Смирнов, Е.Д.Суглобова, 2005
УДК 616.61-008.64-036.12-08

Н.Я. Губарь, А.В. Смирнов, Е.Д. Суглобова

СОВРЕМЕННЫЕ КОНВЕКЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. СООБЩЕНИЕ I

N.Ya. Gubar, A.V. Smirnov, E.D. Suglobova

MODERN CONVECTION METHODS OF THERAPY OF CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS. COMMUNICATION I

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

Ключевые слова: гемодиализация, конвекция, диффузия, гемодиализ.

Key words: hemodiafiltration, convection, diffusion, hemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

Современный подход к методикам экстракорпоральной детоксикации основан на разработке технологий, направленных на уменьшение осложнений, у больных, страдающих терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), получающих терапию гемодиализом (ГД). Общее увеличение продолжительности жизни пациентов на хроническом гемодиализе приводит к тому, что показатели выживаемости, смертности, кардио-васкулярных осложнений, нарушений Са-Р обмена выходят на первый план [1]. Однако, сам по себе гемодиализ не способен адекватно корригировать весь спектр осложнений, возникающий при длительной уремии с одной стороны, и с другой, при коррекции этой патологии данным вариантом заместительной почечной терапии. В качестве альтернативного метода заместительной терапии может быть рассмотрена гемодиализация (ГДФ).

Следует обратить внимание на то, что ГДФ объединяет и конвекционный и диффузионный механизмы массопереноса, формируя мощный процесс, максимизирующий удаление широкого спектра веществ: то есть помимо перехода низкомолекулярных веществ по градиенту концентрации, происходящего во время рутинного диализа, в ходе конвекции возникает сопряженный транспорт больших объемов жидкости и растворенных в ней средномолекулярных веществ. Такой значительной ультрафильтрации с одновременным массопереносом удается достичь благодаря увеличению скорости потока крови и диализирующего раствора, а также использованию высокопроницаемых мембран [2]. Массивная ультрафильтрация, сопровождающаяся удалением больших объемов жидкости,

происходит одновременно с инфузией адекватных объемов замещающего раствора. Таким образом, из крови больного, страдающего терминальной стадией ХПН, элиминируется широкий спектр низко- и средномолекулярных веществ [3].

Диффузионный процесс, являющийся основным физическим принципом гемодиализа, как известно, определяется градиентом концентрации компонентов между плазмой крови пациентов и диализирующим раствором. В общем случае интенсивность перемещения конкретного вещества (i-ого компонента) из одного указанного жидкостного пространства (кровь) в другое (диализирующий раствор) будет являться функцией градиента химического потенциала, если вещество – неэлектролит [4]:

$$\text{grad } \mu_i = \text{grad } a_i \quad (1)$$

$$\text{так как } \mu_i = \mu_i^o + \frac{RT \ln C_i}{F} + \frac{RT \ln \gamma_i}{F}$$

где μ_i – химический потенциал i-ого компонента

μ_i^o – стандартный химический потенциал

a_i – активность i-ого компонента

C_i – концентрация i- его компонента

γ_i – коэффициент активности i-ого компонента

(то есть коэффициент, характеризующий взаимодействие i-ого компонента с остальными компонентами)

R – газовая постоянная

T – абсолютная температура

F – число Фарадея;

и функцией градиента электрохимического потенциала, если вещества – электролиты:

$$\text{grad } \bar{\mu}_j = \text{grad } a_j + ZF \text{ grad } \varphi \quad (2)$$

$$\text{Так как } \bar{\mu}_j = \bar{\mu}_j^o + \frac{RT}{F} \ln \gamma_j + ZF \varphi$$

где Z – заряд иона

ϕ – электрический потенциал в данной точке.

Эффективность удаления компонентов из пространства крови пациента также непосредственно определяется характеристиками диализной мембраны, то есть параметрами, влияющими на скорость трансмембранной диффузии: размерами, формой и локальным зарядом пор, их плотностью и общей площадью поверхности мембраны. Но в любом случае, как это следует из уравнений (1) и (2), сила, действующая на заряженные частицы, в большей степени влияет на диффузионно-обусловленный массоперенос. Что же касается молекул неэлектролитов, то для радикального удаления их из плазмы крови пациента диффузионно-обусловленного массопереноса недостаточно, так как интенсивность их перемещения не зависит от градиента электрического потенциала, но зависит, и в очень большой степени, от размера и формы частиц. Чем они больше и более сложной конфигурации, тем сильнее взаимодействие с окружающими их в данный конкретный момент времени молекулами компонентов жидкой среды (своеобразное «внутреннее трение»), а в момент прохождения мембраны – со стенками поры.

Для повышения степени удаления из крови пациента и низкомолекулярных, и более крупных молекул неэлектролитов применяется конвективный транспорт – перенос веществ под действием градиента давления. Одновременно при массивной ультрафильтрации осуществляется и сопряженный транспорт, который обусловлен взаимодействием растворенных компонентов с растворителем – водой [4]. Результатом такого «прессорного» воздействия на компоненты жидкой фазы является их «продавливание» через полупроницаемую мембрану, основной характеристикой которой в данном случае будет коэффициент просеивания (sieving coefficient):

$$K_s = \frac{C_{iuf}}{C_{ipl}}$$

где C_{iur} – концентрация вещества в ультраfiltrате

C_{ipl} – концентрация вещества в плазме

Рост скорости ультрафильтрации приводит к увеличению вклада конвективного транспорта в общий клиренс процесса гемодиализа и тем в большей степени, чем больше молекулярная масса компонента (и, следовательно, его стерический размер) [5]. Однако при оценке общего гемодиализного клиренса нельзя просто суммировать клиренс ультрафильтрации и диффузии – эти величины неаддитивны, поскольку сами различные

типы транспорта взаимодействуют между собой. Так конвективный перенос ионов и неэлектролитов приводит, соответственно, к уменьшению градиентов электрохимического и химического потенциалов этих компонентов и тем самым уменьшает их диффузионный поток. Наоборот, диффузия изменяет внутреннее гидростатическое и осмотическое давление жидкостных пространств, разделенных гемодиализационной мембраной. Но независимо от сложности технической интерпретации следует подчеркнуть наибольшую физиологичность гемодиализа при моделировании функции почек. Основой выполнения почкой таких многочисленных функций, как осморегуляция, воднорегуляция, ионорегуляция, дезинтоксикация и т.д. являются три основных физиологических процесса:

- фильтрация
- секреция
- реабсорбция.

Фактически при проведении гемодиализа моделируется только две первых – фильтрация и секреция. Применение гемодиализа дает возможность смоделировать функцию реабсорбции, роль которой выполняет реинфузия замещающего раствора. Таким образом, процесс ГДФ является более физиологичным.

Исторические аспекты

Физиологические основы гемодиализа, заложенные в конце XIX – начале XX века получили широкое распространение в середине 50-х годов прошлого столетия. Переход с пластинчатых на капиллярные диализаторы позволил существенно сократить кровопотерю [6]. Прогрессивное усовершенствование аппаратов «искусственная почка» привело к возрастанию сроков пребывания пациентов на данном варианте заместительной терапии. С увеличением длительности жизни больного на диализе на первый план стали выходить проблемы, обусловленные невозможностью адекватной коррекции всех вариантов осложнений гемодиализом, как было отмечено выше. Это послужило причиной развития нового направления в экстракорпоральной детоксикации, основанной на внедрении конвекционных технологий.

В 1978г. L.W. Henderson [7] при поддержке основателя корпорации «Амикон» Алана Микаеля была обоснована концепция ГФ и создан первый аппарат. Заинтересованность новой методикой была чрезвычайно велика. В литературе активно обсуждалось наличие «универсального уремического токсина», и применение конвекционных технологий позволило бы существенно снизить его концентрацию. Первоначально стерильный и апи-

рогенный замещающий раствор изготавливался отдельно и поставлялся в пластиковых мешках. Введение субституата проводилось в ходе всей процедуры ГФ/ГДФ и осуществлялось одновременно с динамическим контролем массы пациента. Такой вариант получил название off-line ГДФ. Необходимость инфузии значительных объемов официально приготовленного замещающего раствора требовала существенных экономических затрат.

В дальнейшем, в связи с высокой себестоимостью процедуры, техническими сложностями, связанными с одновременным контролем массы ультрафильтрата и замещающего раствора, отсутствием фактов, подтверждающих существование «универсального уремического токсина», ГДФ как вариант коррекции течения ХПН отошла на второй план.

В середине 90-годов ГДФ получила свое «второе рождение» в связи с внедрением аппаратного изготовления замещающего раствора. Так называемая on-line ГДФ заключалась в приготовлении субституата из ультрачистой воды и диализирующего раствора, которые благодаря второму (инфузионному) насосу и дополнительному абактериальному фильтру, вводились непосредственно в кровеносное русло пациента. Оснащение искусственной почки дифференциальным потокомером позволило с точностью до миллилитра рассчитывать объем ультрафильтрации и количество замещающей жидкости. Подобные модификации процедуры привели к значительному снижению себестоимости. В настоящее время (рис. 1) существует 2 варианта инфузии замещающего раствора [8]. Предиллюция – способ, характеризующийся введением субституата до диализатора. При таком варианте замещения ультрафильтрата снижается риск тромбоза диализатора, однако при этом значительно возрастает объем замещающей жидкости [9]. Постдиллюция – методика с введением субституата после диализатора. Сравнение двух методик проводилось группой итальянских авторов [10] в ходе двухлетнего наблюдения за 12 пациентами, получавшими в течение первого года предиллюционную ГДФ, а в течение второго – постдиллюционную ГДФ. Проводилась оценка основных биохимических параметров и показателей качества диализа. Было показано лучшее воздействие предиллюционной ГДФ на элиминацию среднемолекулярных веществ, в частности, I2-мик-

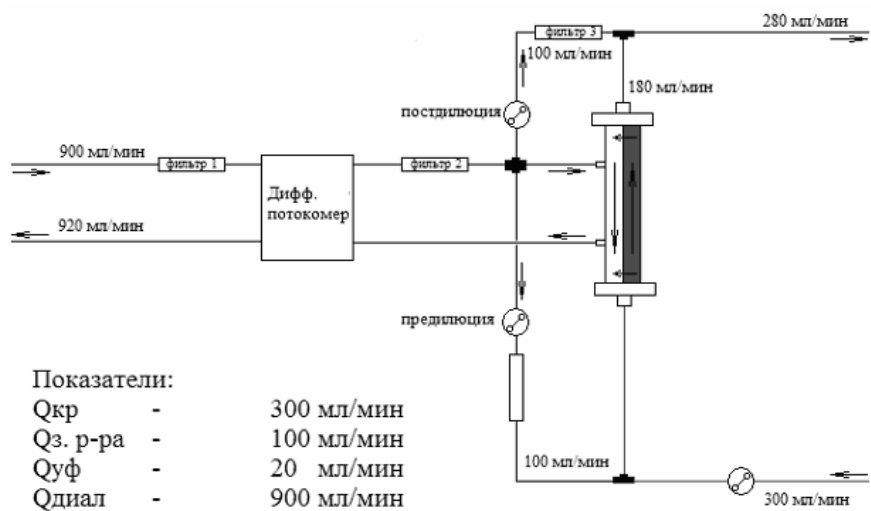


Рис. 1. On-line гемодиализация

роглобулина. Одновременно с этим отмечался повышенный клиренс низкомолекулярных веществ на постдиллюционной ГДФ.

Современные варианты конвекционных технологий

High-flux ГД – способ, внедрявшийся для укорочения процедуры экстракорпоральной детоксикации. Технически при ее проведении на сверхвысоких скоростях тока крови (500мл/мин) и диализирующего раствора (1000мл/мин) используются 2 последовательно подключенных гемофильтра. Первоначально описываемый метод предлагался итальянскими авторами [11,12] как вариант снижения длительности гемодиализации при сохранной эффективности и толерантности. Однако сложность обеспечения столь высокой скорости кровотока при стандартном сосудистом доступе, а также переоценка дозы диализа не позволили широко применять описанную методику. В дальнейшем большее распространение получил метод High-flux ГД, включающий в себя использование стандартного диализатора при повышении скорости тока крови и диализирующего раствора на фоне неизменного времени процедуры [13]. Ряд исследований, направленных на изучение и сравнение этой методики со стандартным low-flux гемодиализом, показали лучшую элиминацию низкомолекулярных веществ, хорошую гемодинамическую переносимость [14]. В работах итальянских авторов доказана лучшая коррекция анемии при применении высокопоточного гемодиализа у больных с терминальной стадией ХПН [15].

ГДФ с on-line реинфузией регенерированного ультрафильтрата. Проблемы подготовки стерильного замещающего раствора при варианте on-line ГДФ в настоящее время имеет первостепенное значение. Введение в кровеносное русло пациента

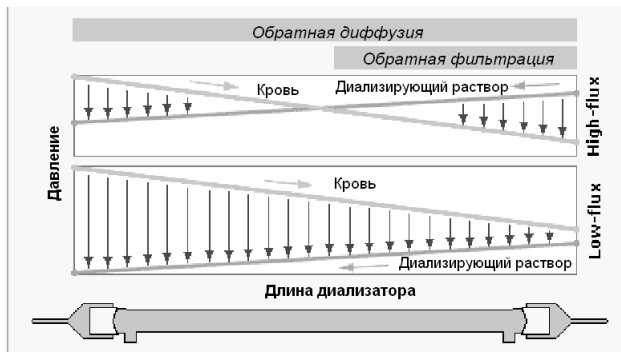


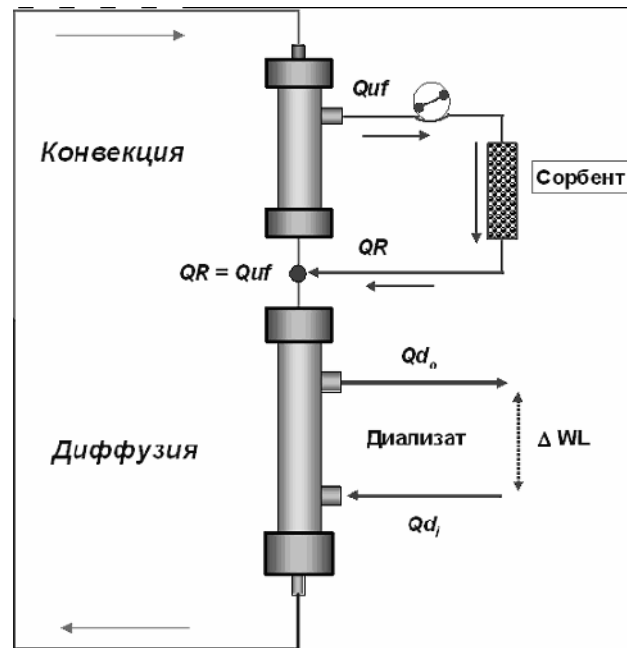
Рис. 2. Схема обратной диффузии и обратной фильтрации.

больших объемов субституата связано с высоким риском инфекционных осложнений при недостаточной очистке раствора. При использовании высокопроницаемых мембран возможен механизм «обратной фильтрации» (рис. 2).

Обратный транспорт частиц из диализата в кровь осуществляется путем диффузионного и конвекционного транспорта. Обратная диффузия, которая зависит от градиента концентрации, — преимущественный способ обратного транспорта низкомолекулярных частиц (масса до 1000 Да), а обратная фильтрация — преимущественный механизм транспорта крупномолекулярных частиц. Интенсивность обратной фильтрации зависит от проницаемости мембраны для воды. Обратная фильтрация незначительна или вовсе отсутствует при применении низкопоточных диализных мембран. Трансмембранное прохождение пирогенных субстанций, которые могут образоваться при недостаточной очистке в диализате, в кровь зависит от:

- размера пор в мембране
- способности мембраны к адсорбции пирогенов
- толщины мембраны.

Кроме того, необходимо отметить, что на внутренней поверхности синтетической мембраны во время диализа формируется белковый слой (адсорбция белков плазмы), которые затрудняют обратную диффузию веществ из диализата в кровь. Тонкие, низкопоточные мембраны (купрофан) не способны адсорбировать протеины плазмы крови, они более проницаемы для пирогенов, чем толстые, синтетические, высокопоточные мембраны (полисульфон, ПММК). В случае недостаточной стерильности диализирующего раствора возможен трансмембранный переход бактерий в кровеносное русло с последующей моноцитарной активацией и выбросом цитокинов. Такой механизм является триггером в запуске системных провоспалительных реакций. Это послужило причиной для разработки вариантов технической адаптации метода, предотвращающей «обратную фильтрацию», а также использования ультрачистого диализирующего раствора.

Рис. 3. Схема гемодиализации с on-line регенерацией ультрафильтрата. Q_{uf} — объем ультрафильтрации; Q_R — объем реинфузии; Q_{d_0} — объем диализата; Q_{d_1} — объем диализирующего раствора; ΔWL — потеря массы тела.

В конце 90-х годов стал разрабатываться метод эндогенной регенерации ультрафильтрата [16]. При этом (рис. 3) используется двойной фильтр, состоящий из 2 частей — высокопроницаемого гемофильтра и стандартного диализатора. Образующийся после прохождения гемофильтра ультрафильтрат проходит постфильтрационную очистку при помощи картриджа, состоящего из угля и ионообменных смол, с последующим введением в систему перед стандартным диализатором. Данная методика исключает попадание бактериальных компонентов в кровеносное русло пациента. Проводящиеся в настоящее время экспериментальные работы направлены на усовершенствование адсорбционных сред и адаптацию ионообменных смол. В ходе экспериментов [17] *in vitro* итальянскими авторами было показано хорошее очищение ультрафильтра от фосфат-иона, калия, мочевины. Существенно снизилась концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α . Дальнейшие разработки этой методики могут получить широкое применение в гемодиализационной практике.

Парная ГДФ (рис. 4) — один из альтернативных вариантов гемодиализации. В первом отсеке фильтра происходит дополнительная очистка замещающего раствора и его равномерное распределение по капиллярам диализатора благодаря процессам обратной фильтрации. Реверсивная работа инфузионного насоса проводит тест на целостность капилляров фильтра в процессе подготовки аппарата к процедуре ГДФ. Во второй части диа-

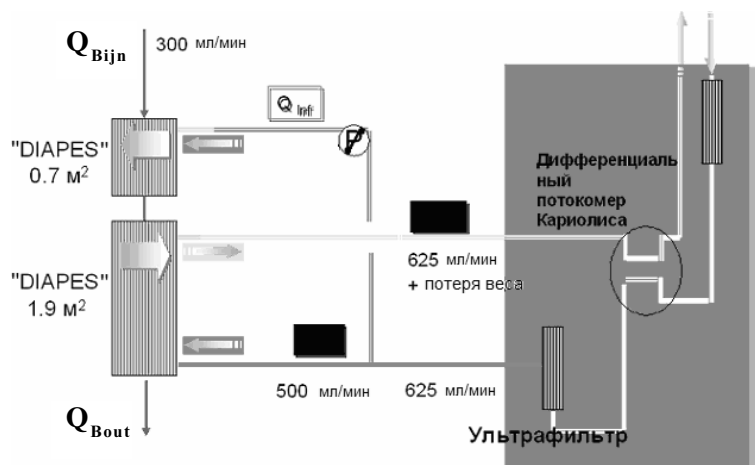


Рис. 4. Схема парной гемодиализации. Q_{Bijn} – объем входящей крови, Q_{Bout} – объем вытекающей крови, Q_{inf} – объем инфузии.

лизатора идет массивная ультрафильтрация с массопереносом больших объемов жидкости и растворенных в ней веществ, благодаря одновременным конвекционному транспорту и диффузии [18]. При этом инфузия замещающего раствора возможна в варианте как пре-, так и постдилюции. Имеются данные, указывающие на снижение оксидативного стресса и хронического воспаления при использовании описанных методик [19].

Mid-dilution ГДФ с применением диализато-



Рис. 5 Схема, иллюстрирующая методику мид-дилюзии гемодиализации OLpur™ [http:// www.nepros.com](http://www.nepros.com)

ров OLpur™ (рис. 5). Сравнительно недавно внедренная методика, разработанная американской корпорацией Nephros. Отличается особым строением диализатора, позволяющим производить инфузию замещающего раствора в середине фильтра. Таким образом, по мнению американских авторов, удастся суммировать преимущества пре- и пост- дилюционных вариантов гемодиализации.

Эта методика исследовалась французскими авторами [20] на небольшой выборке пациентов (6 человек). Были показаны хорошие результаты по элиминации как низкомолекулярных, так и

среднемолекулярных веществ, однако нерепрезентативность выборки и коммерческий характер самого исследования не позволяют окончательно судить об эффективности методики.

Многообразие методов ГДФ свидетельствует о чрезвычайной заинтересованности конвекционными технологиями в настоящее время. Техническое упрощение процедуры и снижение себестоимости за счет аппаратного приготовления замещающего раствора позволило внедрить ГДФ во многих гемодиализных центрах Европы. Благодаря работам бельгийских авторов [21, 22, 23] структурирована система средне- и низкомолекулярных веществ и выделен пул так называемых «потенциальных уремических токсинов», элиминирующихся в ходе процедуры ГДФ (таблица). Следует обратить внимание на то, что помимо веществ, относящихся по своей массе к средним молекулам (1000-12000 D), широко представлена группа низкомолекулярных токсинов, общий пул которых в плазме крови больного находится в свя-

Классификация известных уремических токсинов, по R.C. Vanholder и соавт. [21]

Водорастворимые вещества малой молекулярной массы	Вещества связанные с белками	Средние молекулы
Асимметричный диметиларгинин Бензиловый спирт Креатинин Гуанидин Гуанидинуксусная кислота Гуанидинантарная кислота Гипоксантин Метилгуанидин Миоинозитол Оротовая кислота Оротидин Оксалат Псевдоуридин Симметричный диметиларгинин Мочевина Мочевая кислота Ксантин	3-Дезоксиглюкозон КМПФПК* Фруктолизин Глиоксаль Гиппуровая кислота Гомоцистеин Индол-3-уксусная кислота Индоксилсульфат Метилглиоксаль N-карбоксиметиллизин p-крезол Пентозидин Фенол Парагидроксигиппуровая кислота Хинолиновая кислота Спермидин Спермин	β_2 - микроглобулин β – эндорфин Clara клеточный белок Фактор комплемента D Цистатин С Ингибирующий дегрануляцию белок I Эндотелин Гилауоновая кислота Интерлейкин 1 β Интерлейкин 6 Легкая цепь κ – Ig Легкая цепь λ -Ig Лептин Метионин-энкефалин Паратиреоидный гормон Ретинол-связывающий белок ФНО- α

* - КМПФПК – карбоксиметилпропилфуранопропионовая кислота.

занном состоянии (гомоцистеин, индоксил сульфат, р-крезол, гиппуровая кислота). Элиминация подобных протеин-связанных токсинов low-флюкс диффузионными методами малоэффективна [24]. Возможной альтернативой следует рассматривать различные варианты конвекционных high-флюкс технологий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Gejyo F, Odani S, Yamada T et al. Beta 2-microglobulin: a new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1986 30(3): 385-90
2. Locatelli F, Manzoni C, di Filippo S. The importance of convective transport. *Kidney Int* 2002; 61 [Suppl 80]:115-120
3. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Utho S. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 43-48
4. Панов МЮ, Никольский БП. *Физическая химия. Термодинамика необратимых процессов*. Химия, Л, 1987, 128-153
5. Canaud B, Bosc JY, Leray H et al. On-line haemodiafiltration: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl 5]: 3-11
6. Ямпольский А, Хрвачевич Р. *Современные методы диализа*. Белград-Москва 2003, 5-16
7. Henderson LW. The beginning of hemofiltration. *Contrib to Nephrol Hemofiltration* 1982; 32: 1-20
8. Pedrini LA, De Cristofano V, Pagliari B, Filippini M. Dialysate/infusate composition and infusion mode in on-line hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2002; 137: 344-349
9. Altieri P, Sorba G, Bolasco P, Asproni E et al. Pre-dilution haemofiltration—the Sardinian multicentre studies: present and future. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 2]: 55-59
10. Duranti E, Panza F, Brardi S. HDF on-line: post-dilution vs pre-dilution. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(9): A218
11. Geronemus R, von Albertini B, Glabman S, Bosch JP. High flux hemofiltration: further reduction in treatment time. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 1979; 9:125-7
12. von Albertini B, Miller JH, Gardner PW, Shinaberger JH. High-flux hemodiafiltration: under six hours/week treatment. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30: 227-31
13. von Albertini B, Miller JH, Gardner PW, Shinaberger JH. Technical aspects of high-flux hemodiafiltration for adequate short (under 2 hours) treatment. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30: 377-81
14. Maggiore Q, Pizzarelli F, Dattolo P, Maggiore U. Cardiovascular stability during haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 68-73
15. Locatelli F, Andrulli S, Pecchini F et al. Effect of high-flux dialysis on the anaemia of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1399-1409
16. European Collaborative Study. The effect of hemodiafiltration with on-line endogenous reinfusion (on-line HFR) on anemia: design of a European, open, randomised, multicentre trial. European Collaborative Study. *J Nephrol* 2000;13(1):34-42
17. de Francisco AL, Pinera C, Heras M, Rodrigo E et al. Hemodiafiltration with on-line endogenous reinfusion. *Blood Purif* 2000;18(3): 231-236
18. Tetta C, Ghezzi P M, De Nitti C et al. New option for on-line hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2002; 137: 212-220
19. Pizzarelli F, Cerrai T, Tetta C. Paired hemofiltration: technical assessment and preliminary clinical results. *Contrib Nephrol* 2002; 137: 99-105
20. Krieter DH, Collins G, Summerton J et al. Mid-dilution on-line haemodiafiltration in a standard dialyser configuration. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 20: 155-160
21. Vanholder RC, Glorieux GL. An overview of uremic toxicity. *Hemodial Int* 2003; 7(2):156-161
22. Vanholder RC, Glorieux GL, De Smet RV. Uremic Toxins: removal with different therapies. *Hemodial Int* 2003; 7(2):162-167
23. Vanholder RC, Glorieux GL, De Smet RV. Back to the future: middle molecules, high flux membranes, and optimal dialysis. *Hemodial Int* 2003; 7(1):52-57
24. Bolasco P, Altieri P, Andrulli S et al. Convection versus diffusion in dialysis: an Italian prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 7]: 50-54

Поступила в редакцию 07.04.2005 г.

© А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, Р.В.Голубев, И.И.Трофименко, И.Ю.Панина, А.А.Жлоба, Э.Л.Блашко, 2005
УДК 616.613-036.12:616.633.478.5

А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, Р.В.Голубев, И.И.Трофименко, И.Ю.Панина, А.А.Жлоба, Э.Л.Блашко

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

A.V.Smirnov, V.A.Dobronravov, R.V.Golubev, I.I.Trofimenko, I.Yu.Panina, A.A.Zhloba, E.L.Blashko

INCIDENCE OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA DEPENDING ON THE STAGE OF CHRONIC RENAL DISEASE

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, отделение хронического гемодиализа, отдел биохимии научно-исследовательского центра Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербургский медико-технический институт, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Исследование уровня гомоцистеина плазмы у больных на разных стадиях хронической болезни почек (ХБП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определен уровень общего гомоцистеина (Нсу) плазмы у 219 больных с разными стадиями ХБП, из них 125 больных на додиализном этапе и 94 больных, получающих лечение хроническим бикарбонатным гемодиализом. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Распространенность гипергомоцистеинемии высока уже на начальных стадиях ХБП и увеличивается по мере снижения СКФ, достигая максимума в группе диализных больных. Выявлена обратная зависимость между величиной СКФ и уровнем Нсу плазмы в группе больных, не получающих диализного лечения. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Повышение уровня гомоцистеина плазмы отмечается, начиная с ранних стадий ХБП, и достигает максимально высоких значений и встречаемости у пациентов, получающих терапию гемодиализом.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, почечная недостаточность, хроническая болезнь почек, гемодиализ.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the level of plasma homocysteine in patients at different stages of chronic renal disease (CRD). **PATIENTS AND METHODS.** The level of plasma homocysteine (HCy) was determined by the method of highly effective liquid chromatography in 219 patients with different stages of CRD, 125 of the patients were at the predialysis stage and 94 patients were treated by chronic bicarbonate hemodialysis. **RESULTS.** The incidence of hyperhomocysteinemia was high as early as at the initial stages of CRD and was increasing along with decreasing GFR and reached the maximum in the group of dialysis patients. An inverse dependence was revealed between the GFR and the plasma HCy level in the group of patients not given dialysis treatment. **CONCLUSION.** An increased level of plasma homocysteine is noted beginning from the early stages of CRD and reaches the maximally high values and incidence in patients treated by hemodialysis.

Key words: homocysteine, hyperhomocysteinemia, renal failure, chronic renal disease, hemodialysis

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность сердечно-сосудистой патологии и смертность от нее среди больных с хронической почечной недостаточностью значительно выше, чем в общей популяции [1]. Помимо традиционных факторов риска, таких как гипертензия, дислипидемии, диабет, низкая физическая активность, у этого контингента больных имеется ряд уникальных дополнительных факторов, влияющих на прогрессирование сосудистой патологии. Среди них нарушение фосфорно-кальциевого обмена, гиперурикемия, анемия, хроническое воспаление, гипергомоцистеинемия (ГГЦ). Гомоцистеин (Нсу) – это серосодержащая аминокислота, содержание которой в плазме крови человека в норме составляет 3-12 мкмоль/л [2]. Наиболее частыми причи-

нами развития ГГЦ являются дефицит витаминов группы В (фолаты, В₁₂, В₆) в диете, некоторые генетические нарушения, а также хроническая почечная недостаточность (ХПН) [3]. Начиная с 70-х годов прошлого столетия, когда впервые было обнаружено, что при ХПН закономерно повышается уровень Нсу плазмы, проблема ГГЦ является предметом постоянного внимания нефрологов. Общеизвестно, что ГГЦ является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности. Причем риск сердечно-сосудистых осложнений зависит от степени повышения Нсу плазмы, и эта закономерность выявляется как в общей популяции [4–6], так и у больных с нарушенной функцией почек [7, 8], в особенности – у больных получающих заместительную почечную терапию [9–11].

Несмотря на важность разработки превентивных подходов к терапии больных с хронической болезнью почек (ХБП) и возможность влияния на этот модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, отечественные исследования на указанную тему практически отсутствуют. Основной целью представляемого исследования было определение распространенности и выраженности ГГЦ по мере прогрессирования ХБП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 125 больных с додиализными стадиями ХБП, и 94 пациента, получающих лечение хроническим бикарбонатным гемодиализом (ГД). Средний возраст группы больных на додиализном этапе ХБП составил $46,9 \pm 14,1$ лет (от 15 до 72 лет); 61 мужчина и 64 женщины. У 3 из них (2,4% от общего количества больных) величина скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определенная по формуле MDRD [12], была ≥ 90 мл/мин, что соответствует I стадии ХБП по классификации Национального Почечного Фонда США [13]; у 29 (23,2%) – находилась в пределах от 60 до 89 мл/мин (ХБП II стадии), у 52 больных (41,6%) СКФ была от 30 до 59 мл/мин (ХБП III); у 24 (19,2%) – от 15 до 29 мл/мин (ХБП IV); и у 17 (13,6%) – менее 15 мл/мин (ХБП V). Причинами поражения почек у 65 больных (52%) были различные морфологические формы гломерулонефрита, у 17 (13,6%) – сахарный диабет, у 11 (8,8%) – системная красная волчанка, у 10 (8%) – гипертоническая болезнь, у 10 (8%) – реноваскулярная патология и у 12 (9,6%) – другие заболевания почек.

В группе больных на ГД было 55 мужчин и 39 женщин. Средняя продолжительность диализного лечения составила $61,6 \pm 59,4$ месяцев (3 – 240 месяцев). Средний возраст составил $48,8 \pm 12,9$ лет (от 19 до 71 года). У 58 больных (61,7%) причиной развития ХПН являлся хронический гломерулонефрит, у 13 (13,8%) – хронический пиелонефрит, у 9 (9,6%) – поликистоз почек, у 6 (6,4%) – сахарный диабет и у 8 (8,5%) – другие заболевания. Определение уровня общего Нсу плазмы проводилось посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии в модификации А.А.Жлобы и Э.Л. Блашко, одним из преимуществ которой является более высокая точность вследствие отсутствия потери окисленной фракции Нсу при обработке пробы [14]. Забор крови производился утром натощак (у диализных больных – до очередного сеанса гемодиализа) в предварительно охлажденные пластиковые пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА). Сразу же после забора крови пробирки помещались в сосуд со льдом не более чем на 30 мин.

Затем пробирки центрифугировались при скорости 3000 об/мин в течение 7 мин, после чего сразу же выполнялся отбор плазмы. Определение общего Нсу плазмы производилось сразу же после центрифугирования, либо плазма замораживалась при -30°C и анализировалась в течение месяца после забора.

При определении связей между Нсу и СКФ применяли корреляционный анализ Спирмена. Для оценки достоверности тренда изменений концентрации Нсу в плазме крови в различных группах больных использовали метод ANOVA.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний уровень общего Нсу плазмы у больных с начальными стадиями ХБП (ХБП I и ХБП II) оказался равным 12,6 мкмоль/л (95% доверительный интервал (ДИ) – 6,9 – 18,2 мкмоль/л). В наиболее многочисленной группе пациентов с ХБП III стадии средний уровень Нсу составил 15,8 мкмоль/л (95% ДИ 11,3 – 20,2). В группе больных со значительным снижением СКФ (ХБП IV и ХБП V) Нсу в среднем составил 23,0 мкмоль/л (95%

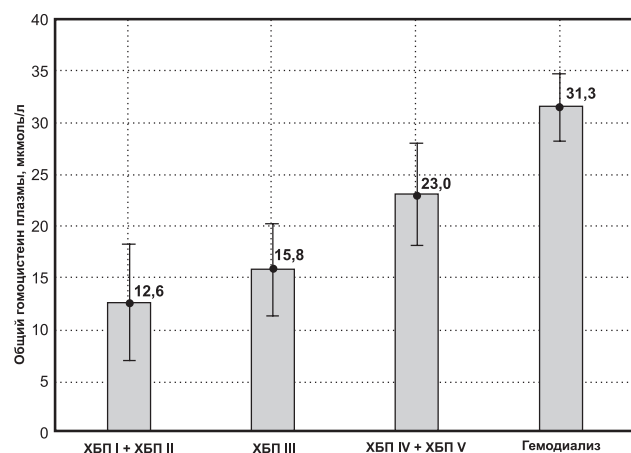


Рис. 1. Средние значения общего гомоцистеина плазмы для групп больных с различной степенью ХБП и группы больных на гемодиализе ($p_{\text{ANOVA}} < 0,001$). Данные представлены как среднее $\pm$ 95%-ный доверительный интервал.

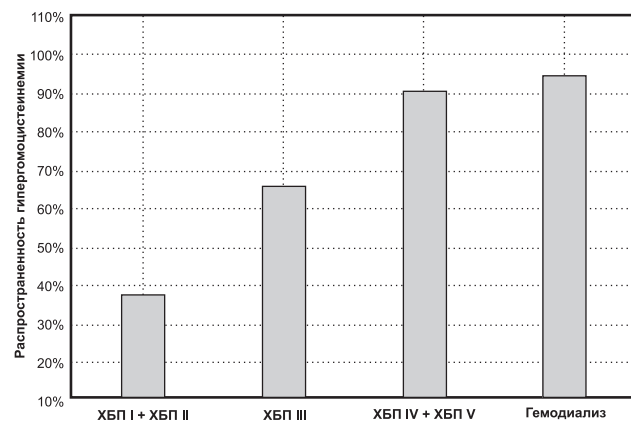


Рис. 2. Распространенность гипергомоцистеинемии в группах больных (различные степени ХБП + гемодиализ).

ДИ 17,0 – 27,0 мкмоль/л). Выявлена обратная зависимость между величиной СКФ и уровнем Нсу ($r_{\text{spearmen}} = -0,39$; $p < 0,001$) для всей группы больных, находящихся на додиализном этапе ХБП.

У 5 (5,3%) пациентов отделения хронического гемодиализа уровень Нсу оказался < 12 мкмоль/л, т.е. не был повышен. У 49 (52,1%) больных имела умеренная ГГЦ ($12 < \text{Нсу} < 30$ мкмоль/л), у 37 (39,4%) – промежуточная ГГЦ ($30 < \text{Нсу} < 100$ мкмоль/л) и у 3 (3,2%) – тяжелая ГГЦ ($\text{Нсу} > 100$ мкмоль/л). Средний уровень Нсу в группе диализных больных оказался равным 31,3 мкмоль/л (95% ДИ 28,1 – 34,5 мкмоль/л) (рис. 1). Таким образом, распространенность ГГЦ среди больных, получающих лечение хроническим гемодиализом, оказалась равной 94,7%.

Распространенность ГГЦ в группе больных с начальными стадиями ХБП составила 37,5% ($\text{Нсу} > 12$ мкмоль/л у 12 человек из 32), у пациентов с ХБП III – 65,4% (у 34 больных из 52) и в группе с ХБП IV и V стадии – 90,2% (37 пациентов из 41) (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Помимо дефицита витаминов группы В и генетических факторов, почечная недостаточность является одной из самых частых причин ГГЦ в клинической практике. По данным М.Е. Francis и соавт., в общей популяции почечная недостаточность жестко ассоциируется с повышенным риском повышения циркулирующего Нсу, независимо от уровня витаминов группы В [15].

Полученные в работе данные демонстрируют, что ГГЦ выявляется у больных уже на ранних стадиях ХБП, задолго до развития терминальной почечной недостаточности и начала терапии гемодиализом. При этом степень повышения Нсу плазмы на более ранних стадиях ХБП (II–III) носит умеренный характер и повышается по мере прогрессирования почечной недостаточности и дальнейшего снижения СКФ, достигая максимальных значений у пациентов, получающих терапию гемодиализом (рис. 1). Полученные при исследовании данные об обратной зависимости Нсу плазмы от величины СКФ совпадают с данными зарубежных авторов, которые проводили прямое измерение СКФ по клиренсу иогексола или Cr^{51} -ЕДТА и получили прямую корреляцию между СКФ и уровнем Нсу не только при выраженной почечной недостаточности, но также и при нормо- и гиперфильтрации при диабетической нефропатии [16, 17].

Распространенность ГГЦ уже на ранних стадиях ХБП, по нашим данным, достигает почти 40% и ее частота нарастает по мере снижения СКФ, достигая на преддиализном этапе 90%, а у диализ-

ных пациентов – 94,7%, что, видимо, обусловлено также, помимо других факторов, потерей остаточной функции почек у больных на ГД. Столь высокая распространенность ГГЦ на диализе согласуется с литературными данными и определяется независимо от уровня фолатов и B_{12} в крови пациентов [9, 17–22].

Высокая распространенность и выраженность ГГЦ у больных с ХБП имеет важное прогностическое значение как фактор риска атеросклеротических и тромботических сосудистых осложнений. [23, 24] Пациенты с ХБП имеют повышенный риск как заболеваемости, так и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. При этом распространенность сердечно-сосудистой патологии повышена у всех пациентов с ХБП, а не только на терминальной ее стадии, и часть больных просто не доживает до терминальной почечной недостаточности из-за сердечно-сосудистых осложнений [1]. Кроме того, роль ГГЦ важна в связи с повышенным риском тромбоза сосудистого доступа у пациентов на гемодиализе [25].

Влияние повышенного уровня Нсу на сами почки в настоящее время изучено недостаточно. По данным Т. Ninomiya и соавт., ГГЦ является фактором риска развития ХБП в общей популяции [26]. Также есть экспериментальные данные, указывающие на то, что ГГЦ вызывает тубулоинтерстициальное и гломерулярное повреждение почки [27–29].

Причины повышения уровня Нсу при развитии почечной недостаточности до сих пор остаются неясными. Существующие до сих пор гипотезы группируются вокруг следующих основных предположений – нарушение клиренса и/или метаболизма гомоцистеина в почках и некое системное нарушение его метаболизма. Эти теории не исключают одна другую. Четкая зависимость уровня Нсу плазмы от величины СКФ, показанная и в нашем исследовании, казалось бы, должна свидетельствовать в пользу предположения о нарушении почечного клиренса/метаболизма Нсу по мере снижения клубочковой фильтрации. Известно, что за сутки в организме человека образуется 15000 – 20000 мкмоль Нсу, из которых 1200 – 1500 мкмоль попадает в кровоток [19]. Экскреция Нсу с мочой у здорового человека крайне незначительна (3–10 мкмоль/сут) [30]. Поэтому объяснить высокий уровень Нсу плазмы при ХБП только снижением СКФ нельзя.

Среди других причин ГГЦ обсуждается также потеря канальцевого катаболизма Нсу при ХПН. В настоящее время определен механизм канальцевого транспорта Нсу в почках [31]. Проксимальные канальцы почек, наряду с печенью, правда в различных соотношениях, содержат ферментные

системы метаболизма Нсу – реметилирования и трансульфирования. [32–35]. Однако при анализе артерио-венозной разницы в почках людей с нормальной почечной функцией как по общему, так и по свободному Нсу, C. van Guldener и соавт. не обнаружили существенной экскреции Нсу, что также не позволяет объяснить ГГЦ только нарушенным почечным метаболизмом аминокислоты [36]. Эти данные позволяют обсуждать существование некоего внепочечного или системного нарушения метаболизма Нсу. В связи с этим активно изучаются процессы реметилирования Нсу при ХПН. Показано, что у больных с почечной недостаточностью имеется ряд нарушений метаболизма фолатов, играющих одну из ключевых ролей в реакциях реметилирования Нсу: нарушенный трансмембранный транспорт фолиевой кислоты, а также понижение активности конъюгазы плазмы (фермента, расщепляющего полиглутаматные формы фолатов, превращая их в более активные олиго- и моноглутаматы) [37]. О высоком значении фолатов в генезе ГГЦ говорит также то, что по сути единственным лекарственным препаратом, надежно снижающим (но, впрочем, не нормализующим) уровень Нсу, является фолиевая кислота (или ее производные) [38–40].

Однако считать нарушения метаболизма фолатов единственной причиной ГГЦ при ХПН было бы значительным упрощением. При терминальной почечной недостаточности обнаруживают системное снижение реметилирования и трансметилирования, что, возможно, связано с ингибирующим эффектом уремических токсинов [39]. В опытах с пероральной нагрузкой метионином у больных ХПН наблюдалось существенно большее, чем у здоровых лиц, повышение уровня Нсу плазмы, резистентное к терапии фолатами, что может свидетельствовать о нарушениях также и процесса трансульфирования Нсу и влиянии на него обмена витамина В₆ [41, 42].

Помимо метаболических факторов, на индивидуальный уровень Нсу влияют генетические особенности пациента. Идентифицировано много вариантов полиморфизма генов, влияющих на реакцию реметилирования через метаболизм фолатов и В₁₂. Среди них стоит отметить полиморфизм гена 5,10-метилентетрагидрофолат редуктазы 677С→Т, гена метионин синтазы 2756 А→G, гена цистатионин I-синтазы 833Т→С, 919G→А., 844ins68 [43–50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, распространенность и выраженность ГГЦ высоки уже на ранних стадиях ХБП, задолго до наступления терминальной почечной

недостаточности, и нарастают по мере прогрессирования дисфункции почек, достигая наиболее высоких значений у пациентов, получающих терапию гемодиализом. В этой группе ГГЦ отмечается у подавляющего числа пациентов, достигая в некоторых случаях крайне высокого уровня.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 [Suppl 3]: S112-S119
2. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J et al. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2181-2189
3. McCully KS. Homocysteine, folate, vitamin B6, and cardiovascular disease. *JAMA* 1998; 279 (5): 392-393
4. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274 (13): 1049-1057
5. Graham IM, Daly LE, Refsum HM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997; 277: 1775-1781
6. Vollset SE, Refsum H, Tverdal A et al. Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(1): 130 – 136
7. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C et al. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes : 5-year follow-up of the hoorn study. *Circulation* 2000; 101(13): 1506 – 1511
8. Jungers P, Chauveau P, Bandin O et al. Hyperhomocysteinemia is associated with atherosclerotic occlusive arterial accidents in predialysis chronic renal failure patients. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23 : 170-173
9. Robinson K, Gupta A, Dennis V et al. Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. *Circulation* 1996; 94: 2743-2748;
10. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998; 97:138-141;
11. Bostom AG, Shemin D, Verhoef P et al. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients: A prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17: 2554-2558
12. Levey AS, Borsch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine a new prediction indication. Modification of diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6): 471-482
13. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1):S1-266
14. Zhloba AA, Blashko EL. Liquid chromatographic determination of total homocysteine in blood plasma with photometric detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004; 800 (1-2): 275-280
15. Francis ME, Eggers P W, Hostetter T H, Briggs J P. Association between serum homocysteine and markers of impaired kidney function in adults in the United States. *Kidney Int* 2004; 66 (1): 303-312
16. Arnadottir M, Hultberg B, Nilsson-Ehle P, Thysel H. The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56 (1): 41-46
17. Wollesen F, Brattstrom L, Refsum H et al. Plasma total homocysteine and cysteine in relation to GFR in diabetes

mellitus. *Kidney Int* 1999; 55 (3): 1028-1035

18. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52 (1): 10-20

19. Culeton BF, Bostom AG. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. In: Loscalzo J, London GM (eds.) *Cardiovascular disease in end-stage renal failure*. New York: Oxford university press; 2000: 211-228

20. Rosenthal AF, Ginsberg MJ, Crawford JF. Homocysteine and heart disease in dialysis patients. *Dial Transplant* 1998; 27 (10): 627-630

21. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL et al. High dose B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49 (1): 147-152

22. van Guldener C, Janssen MJFM, Lambert J et al. No change in impaired endothelial function after long-term folic acid therapy of hyperhomocysteinemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 106-112

23. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998; 80: 874-7

24. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2101-2106

25. Shemin D, Lapane KL, Bausserman L et al. Plasma total homocysteine and hemodialysis access thrombosis: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1095-1099

26. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M et al. Hyperhomocysteinemia and the development of chronic kidney disease in a general population: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(3): 437-45

27. Смирнов АВ, Жлоба АА, Барабанова ВВ и др. Гипергомоцистеинемия как фактор повреждения почек. *Нефрология* 2004; 8 [прил 2]: 284.

28. Kumagai H, Katoh S, Hirosawa K et al. Renal tubulointerstitial injury in weanling rats with hyperhomocysteinemia. *Kidney Int* 2002; 62: 1219-1228;

29. Li N, Chen Y, Zou AP. Implications of hyperhomocysteinemia in glomerular sclerosis in hypertension. *Hypertension* 2002; 39: 443-448;

30. Refsum H, Helland S, Ueland PM. Radioenzymic determination of homocysteine in plasma in urine. *Clin Chem* 1985; 31: 624-628

31. Foreman JW, Wald H, Blumberg G et al. Homocystine uptake in isolated rat renal cortical tubules. *Metabolism* 1982; 31: 613-619

32. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Ann Rev Nutr* 1999; 19: 217-246

33. Gaull GE, von Berg W, Raiha NCR, Sturman JA. Development of methyltransferase activities of human fetal tissues. *Pediatr Res* 1973; 7: 527-533

34. Bao L, Vlcek C, Paces V, Kraus JP. Identification and tissue distribution of human cystathionine I-synthase mRNA isoforms. *Arch Biochem Biophys* 1998; 350: 95-103

35. Sturman JA, Rassin DK, Gaull GE. Distribution of transulphuration enzymes in various organs and species. *Int J*

Biochem 1970; 1: 251-253

36. van Guldener C, Donker AJM, Jakobs C et al. No net renal extraction of homocysteine in fasting humans. *Kidney Int* 1998; 54 (1): 166-169

37. Fowler B. The folate cycle and disease in humans. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl 78]: 221-229

38. Massy Z A. Reversal of hyperhomocyst(e)inaemia in chronic renal failure—is folic or folinic acid the answer? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2810-2812

39. van Guldener C, Kulik W, Berger R et al. Homocysteine and methionine metabolism in ESRD: a stable isotope study. *Kidney Int* 1999; 56 (3): 1064-1071

40. Stam F, van Guldener C, ter Wee PM et al. Effect of folic acid on methionine and homocysteine metabolism in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2005; 67(1): 259-264

41. Hultberg B, Andersson A, Sterner G. Plasma homocysteine in renal failure. *Clin Nephrol* 1993; 40(4): 230-235

42. van Guldener C, Janssen MJFM, de Meer K et al. Effect of folic acid and betaine on fasting and postmethionine-loading plasma homocysteine and methionine levels in chronic hemodialysis patients. *J Int Med* 1999; 245: 175-183

43. Fodinger M, Wagner OF, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Recent insights into the molecular genetics of the homocysteine metabolism. *Kidney Int* 2001; 59 (S78): S238-242

44. Fodinger M, Buchmayer H, Heinz G et al. Effect of MTHFR 1298AC and MTHFR677CT genotypes on total homocysteine, folate, and vitamin B12 plasma concentrations in kidney graft recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(10): 1918-1925

45. Sunder-Plassmann G, Fodinger M. Genetic determinants of the homocysteine level. *Kidney Int* 2003; 63 (s84): 141-144

46. Feix A, Fritsche-Polanz R, Kletzmayer J et al. Increased prevalence of combined *MTR* and *MTHFR* genotypes among individuals with severely elevated total homocysteine plasma levels. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (5): 956 - 964

47. Tsai MY, Garg U, Key NS et al. Molecular and biochemical approaches in the identification of heterozygotes for homocystinuria. *Atherosclerosis* 1996; 122: 69-77

48. Gaustadnes M, Rudiger N, Rasmussen K et al. Intermediate and severe hyperhomocysteinemia with thrombosis: a study of genetic determinants. *Thromb Haemost* 2000; 83: 554-558

49. de Franchis R, Fermo I, Mazzola G et al. Contribution of the cystathionine beta-synthase gene (844ins68) polymorphism to the risk of early-onset venous and arterial occlusive disease and of fasting hyperhomocysteinemia. *Thromb Haemost* 2000; 84: 576-82

50. Добронравов ВА, Ларионова ВИ, Смирнов АВ и др. Подходы к анализу роли молекулярно-генетических и средовых факторов в развитии сердечно-сосудистой патологии у больных на диализе. *Нефрология* 2003; 7 [Прил. 1]: 29-31

Поступила в редакцию 10.03.2005 г.

© И.А.Васильева, 2005
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-082.5

И.А. Васильева

ОТНОШЕНИЕ К БОЛЕЗНИ ПАЦИЕНТОВ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

I.A. Vasilieva

ATTITUDE TO ILLNESS OF CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определить типы отношения к болезни, преобладающие у больных на ГД, и переменные, связанные с отношением к болезни этих пациентов. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 218 больных, получавших лечение хроническим ГД. Субъективное отношение больного к заболеванию и лечению изучалось с помощью опросника «Тип отношения к болезни» (ТОБОЛ). У всех больных были определены параметры качества жизни, копинг-стратегий, уровни депрессии, астении и тревоги, а также клинические показатели с целью установить переменные, связанные с отношением к болезни этих пациентов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных, находящихся на лечении ГД, чаще всего встречаются эргопатический («уход от болезни в работу»), сенситивный (с повышенной чувствительностью) и гармоничный типы отношения к болезни. У 62% пациентов преобладают типы отношения адаптивного блока, что свидетельствует об адекватном реагировании на заболевание и лечение. Установлены связи типов отношения к болезни с параметрами качества жизни, характеристиками эмоциональной сферы, трудовой занятостью, уровнем образования, стратегиями преодоления трудностей, длительностью заболевания почек и лечения ГД, особенностями начала ГД, уровнем альбумина сыворотки крови, изменением массы тела за последние 6 месяцев. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У ГД больных преобладают эргопатический, сенситивный и гармоничный типы отношения к болезни, редко встречаются паранойяльный и дистрофический типы, что свидетельствует о хороших адаптивных возможностях этих пациентов. Отношение к болезни тесно связано с качеством жизни больного, его эмоциональным состоянием, трудовой занятостью, уровнем образования, копинг-стратегиями, с соблюдением медицинских рекомендаций.

Ключевые слова: тип отношения к болезни, гемодиализ, качество жизни, копинг-стратегии.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to determine the types of attitude to illness prevailing in patients on hemodialysis (HD) and the variables associated with the attitude of these patients to illness. **PATIENTS AND METHODS.** Examination of 218 patients treated by chronic HD allowed to detect their subjective attitude to the illness and to study the treatment with the questionnaire «Type of attitude to illness». The following parameters were determined in all the patients: quality of life, coping strategies, levels of depression, asthenia and anxiety as well as the clinical signs in order to establish the variables associated with the attitude of these patients to their illness. **RESULTS.** The HD patients mostly had ergopathic («getting away from disease to work»), sensitive (with hypersensitivity) and harmonious types of attitude to illness. In 62% of the patients types of the attitude of the adaptive block prevail that speaks of adaptive reaction to the illness and treatment. The types of attitude to illness was shown to be connected with the parameters of life quality, character of emotional sphere, labor employment, level of education, strategies of overcoming the problems, duration of the kidney disease and HD treatment, specificity of beginning HD, blood serum albumin level, change of the body mass for the last 6 months. **CONCLUSION.** HD patients mainly have the ergopathic, sensitive and harmonious types of attitude to the illness, the paranoiac and dystrophic types are rare that speaks of good adaptive potency of these patients. The attitude to illness is closely connected with the quality of life of the patient, the emotional state, employment, education level, coping strategies and following medical recommendations.

Key words: type of attitude to illness, hemodialysis, quality of life, coping strategies.

ВВЕДЕНИЕ

Для современного этапа развития медицины характерно внедрение идей и методов медицинской психологии в клинику соматических заболеваний. При этом одним из наиболее важных принципов является индивидуальный подход к больному с учетом его личностных особенностей и свойственного пациенту типа отношения к болезни. Под типом отношения к болезни подразумевается совокупность представлений пациента о своем за-

болевании, его ощущений и переживаний в связи с болезнью, а также эмоциональных реакций на заболевание и лечение. Понятие типа отношения к болезни было предложено для того, чтобы подчеркнуть расхождение между субъективными построениями больного в отношении своего заболевания и объективными клиническими данными. Близки к нему по психологическому содержанию понятия «внутренней картины болезни», «переживания болезни», «реакции личности на бо-

лезнь», «сознания болезни» [1-4]. Тип отношения к болезни как субъективное отражение заболевания служит точкой приложения психотерапевтического воздействия в ходе реабилитационных мероприятий. Знание специфики типа отношения к болезни и его психологическая коррекция способствуют улучшению социальной адаптации больных [2, 5].

В зарубежных работах субъективное восприятие болезни гемодиализными (ГД) пациентами часто рассматривается в связи с психологическими причинами нонкомплаенса и при планировании мероприятий, направленных на улучшение соблюдения лечебного режима. Установлена связь между соблюдением режима и такой психологической характеристикой, как локус контроля [6]. При преобладании интернального локуса контроля человек считает события в своей жизни результатом собственных усилий. Экстерналы, напротив, склонны приписывать ответственность за события в своей жизни внешним факторам (другим людям, случаю, судьбе). Показано, что наличие интернального локуса контроля, уверенность пациента в том, что результат лечения зависит от его собственных усилий, повышает четкость выполнения рекомендаций по пищевому и водному режиму. А пациенты, пропускавшие и укорачивавшие сеансы ГД, считали, что перспектива течения заболевания не зависит от их усилий [7-9]. По данным J.A.Cvengros и соавт., величина междиализной прибавки веса в значительной степени зависит от того, насколько пациент ощущает себя в состоянии контролировать ситуацию лечения ГД [10].

Отношение пациента к поддерживающей жизни терапии оказывает влияние на результаты лечения: неадекватное отношение может приводить к росту частоты госпитализаций и случаев отказа от терапии [11, 12]. A.S.Kliger и F.O.Finkelstein подчеркивают, что если больной рассматривает ситуацию лечения ГД как тяжелое бремя, это может приводить к отказу от ГД [13].

S.Jassal и соавт. изучали возможности физической реабилитации пожилых ГД больных [14]. В качестве основной причины недостаточной физической активности ГД пациентов старше 65 лет эти авторы называют отсутствие мотивации, нежелание заниматься физкультурой и опасения, что физические упражнения могут повредить здоровью.

Отечественные исследования отношения к болезни пациентов на хроническом ГД немногочисленны и базируются на небольшом количестве наблюдений [2, 15]. Это касается и наших собственных работ 80 – 90-х годов [16, 17]. Недостаточно изучены факторы, влияющие на отношение этих больных к заболеванию и лечению. Модифициру-

емые факторы, оказывающие влияние на отношение к болезни, могли бы послужить мишенями для психологической коррекции дезадаптивных вариантов реагирования на заболевание.

Целью настоящей работы явилось выявление типов отношения к болезни, преобладающих у больных на ГД, и переменных, связанных с отношением к болезни этих пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 218 пациентов, находившихся на лечении ГД. Средний возраст больных составил $44,0 \pm 12,9$ лет (от 15 до 72 лет), длительность ГД-терапии – $45,0 \pm 45,2$ месяцев (от 1 до 216 месяцев). Мужчины составили 52% изученных больных.

Особенности субъективной оценки заболевания и эмоционального реагирования диагностировались с помощью методики «Тип отношения к болезни» (ТОБОЛ), предназначенной для исследования системы отношений больных с хроническими соматическими заболеваниями [5]. Тип отношения к болезни складывается из представления больного о своем заболевании, лечении, отношения к медицинскому персоналу, родным, окружающим людям, работе (учебе), одиночеству, прошлому и будущему, а также к своим витальным функциям (самочувствие, настроение, сон, аппетит). Опросник позволяет диагностировать 12 типов отношения к болезни.

1. Гармоничный (реалистичный, взвешенный). Оценка своего состояния без склонности преувеличивать его тяжесть, но и без недооценки тяжести болезни, стремление содействовать успеху лечения.

2. Эргопатический. «Уход от болезни в работу». Стремление, несмотря на тяжесть заболевания, продолжать работу.

3. Анозогнозический (эйфорический). Отбрасывание мыслей о болезни, о возможных ее последствиях, вплоть до отрицания очевидного.

4. Тревожный. Беспокойство и мнительность в отношении неблагоприятного течения болезни, возможных осложнений, неэффективности лечения.

5. Ипохондрический. Преувеличение действительных и выискивание несуществующих болезней, сочетание желания лечиться и неверия в успех.

6. Неврастенический. Реакции по типу «раздражительной слабости». Вспышки раздражения, особенно при болях, неприятных ощущениях, при неудачах лечения.

7. Меланхолический. Сверхудрученность болезнью, неверие в успех лечения даже при благоприятных объективных данных.

8. Апатический. Безразличие к своей судьбе, к результатам лечения, утрата интереса к жизни.

9. Сенситивный. Озабоченность возможными неблагоприятными впечатлениями, которые могут произвести на окружающих сведения о болезни, опасения, что окружающие будут считать неполноценным, боязнь стать обузой для близких.

10. Эгоцентрический (истероидный). Выставление напоказ близким и окружающим своих страданий, постоянное требование заботы о себе, эмоциональная нестабильность и непрогнозируемость.

11. Паранойяльный. Стремление приписывать возможные осложнения или побочные действия лекарств халатности, злему умыслу медперсонала.

12. Дисфорический (агрессивный). Вспышки озлобленности со склонностью винить в своей болезни других, требование беспрекословного подчинения со стороны близких.

12 типов отношения к болезни объединены в три блока в соответствии с двумя критериями: «адаптивность – дезадаптивность» и «интер-интрапсихическая направленность». Первый блок включает гармоничный, эргопатический и анозонозический типы, при которых психическая и социальная адаптация существенно не нарушается. Второй блок включает тревожный, ипохондрический, неврастенический, меланхолический, апатический типы, для которых характерна интрапсихическая направленность личностного реагирования на болезнь, обуславливающая нарушения социальной адаптации. Свойственны пассивность, отсутствие внешнегоотреагирования, подавленное состояние, «капитуляция» перед болезнью, иногда реакции по типу раздражительной слабости. В третий блок вошли сенситивный, эгоцентрический, паранойяльный, дисфорический типы отношения, для которых характерна интерпсихическая направленность личностного реагирования на болезнь, также обуславливающая нарушения социальной адаптации. Больные стесняются своего заболевания перед окружающими либо «используют» его для достижения своих целей, строят паранойяльного характера концепции относительно причин своего заболевания, обвиняют окружающих в своем недуге.

При анализе данных по конкретному больному вначале рассчитываются шкальные оценки по каждому из 12 типов. На их основе по специально разработанным авторами методики правилам диагностируются типы отношения к болезни. У одного больного может встречаться один или несколько типов. При статистическом анализе использовались следующие показатели: наличие или отсутствие типа отношения к болезни (1 – есть, 0 – нет) и наличие или отсутствие типов первого,

второго или третьего блока (1 – типы указанного блока имеются, 0 – типы указанного блока отсутствуют). Корреляционный анализ и некоторые виды межгруппового сравнения проводились с использованием шкальных оценок по каждому из 12 типов.

Для оценки психического состояния больных использовались шкала самооценки депрессии Зунга [18], шкала личностной и реактивной тревожности Спилбергера [19] и шкала для психологической диагностики уровня невротической астении (УНА) [20], для оценки субъективной удовлетворенности жизнью – опросник SF-36 Health Status Survey [21]. Копинг-стратегии исследовались при помощи опросника «Способы копинга» [22].

Клинические и анамнестические данные включали пол, образование, наличие семьи и работы, длительность хронической болезни почек и продолжительность лечения ГД, факт планового или экстренного начала ГД, уровни креатинина, мочевины до и после процедуры ГД, уровень артериального давления, КТ/V, содержание гемоглобина, альбумина сыворотки крови, уровень неорганического фосфата, содержание калия, натрия, общего кальция до и после сеанса ГД.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05. Характеристики выборок представлены в виде средних величин и стандартных отклонений. Для оценки междугрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента, тест Манна-Уитни.

Использовали ранговый корреляционный анализ по Спирмену. Для анализа относительных величин применяли критерий χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные о частоте встречаемости различных типов отношения к болезни у пациентов, находящихся на лечении хроническим ГД, представлены в табл. 1. Самым распространенным среди больных на ГД был эргопатический тип, связанный с «уходом от болезни в работу». Достаточно часто диагностировался гармоничный тип отношения к болезни. Из табл. 1 следует, что у ГД-пациентов преобладают типы отношения первого блока (62% случаев), что свидетельствует о достаточно успешной психической и социальной адаптации. Типы отношения второго и третьего блока, связанные с психической дезадаптацией в связи с заболеванием, встречаются реже. Из них чаще других диагностируются сенситивный тип, характеризующийся

Таблица 1

**Частота типов отношения
к болезни у больных на хроническом ГД**

Типы отношения к болезни	Количество больных	
	Абсолютное	Процент
Гармоничный	58	26
Эргопатический	73	33
Анозогнозический	12	5
Тревожный	22	10
Ипохондрический	52	24
Неврастенический	15	7
Меланхолический	24	11
Апатический	20	9
Сенситивный	66	30
Эгоцентрический	16	7
Паранойяльный	7	3
Дисфорический	8	4
Первый блок	137	63
Второй блок	76	34
Третий блок	72	33

Примечание: сумма больше 100%, так как возможно наличие нескольких типов у одного больного.

повышенной чувствительностью и скрытностью, и ипохондрический, связанный с преувеличением тяжести состояния. Редко наблюдались паранойяльный и дисфорический типы.

Анализ частоты встречаемости типов отношения к болезни в зависимости от пола не выявил достоверных различий по отдельным типам отношения ($p>0,05$). На рис. 1 представлены данные о частоте встречаемости суммарных блоков типов отношения у мужчин и женщин. Сравнивались две группы пациентов. В первую группу были включены пациенты, у которых регистрировался только адаптивный первый блок. Вторую группу составили больные, у которых диагностировались только дезадаптивные второй или третий блоки либо их сочетание. Как следует из рисунка, мужчин отличает достоверно более высокая частота адаптивных блоков по сравнению с дезадаптивными. У женщин статистически значимых различий по частоте адаптивных и дезадаптивных блоков не отмечено.

Сравнивалась частота встречаемости различных вариантов личностного реагирования на заболевание у работающих и неработающих больных трудоспособного возраста (от 18 до 59 лет). Работающих пациентов отличает большая частота типов первого блока (79% против 57% у неработающих, $p=0,0150$) и более низкий процент типов второго блока (16% против 40% у неработающих, $p=0,0067$). При сравнении шкальных оценок по ТООБЛ трудоустроенных и нетрудоустроенных больных выявлены статистически достоверные различия по большинству шкал (табл. 2). У работающих пациентов зарегистрирована большая степень выраженности гармоничного, эргопатического и анозогнозического типов отношения к болезни и

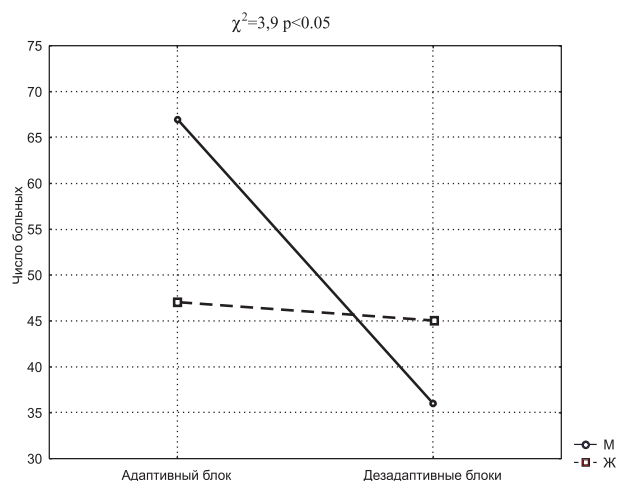


Рис. 1. Распределение больных по адаптивным и дезадаптивным блокам типов отношения к болезни в зависимости от пола.

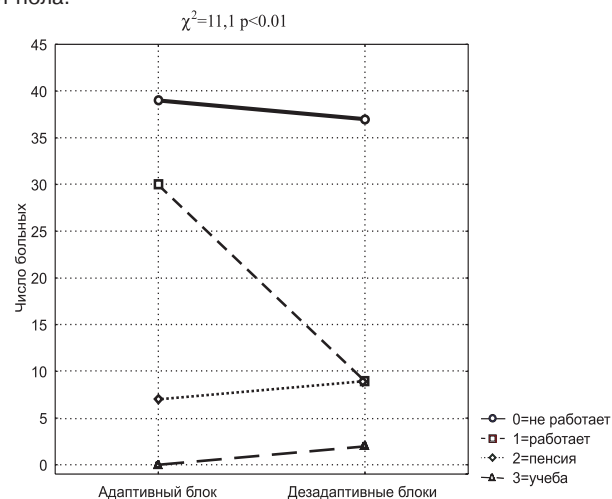


Рис. 2. Взаимосвязь принадлежности к адаптивным и дезадаптивным блокам и трудоустройства.

меньшая выраженность таких дезадаптивных вариантов личностного реагирования, как тревожный, ипохондрический, неврастенический, меланхолический, апатический, эгоцентрический и дисфорический типы.

На рис. 2 представлены данные о взаимосвязи трудовой занятости пациентов с частотой адаптивного (первого) и дезадаптивных (второго и третьего) блоков. У работающих больных частота адаптивного блока типов отношения к болезни существенно превышает частоту встречаемости дезадаптивных блоков.

Рассматривалось соотношение частоты адаптивного и дезадаптивных блоков с уровнем образования. Эта связь также оказалась статистически достоверной (рис. 3). У лиц с высшим и средним специальным образованием чаще встречаются адаптивные варианты отношения к заболеванию, в то время как у пациентов со средним образованием дезадаптивные блоки регистрируются чаще адаптивных.

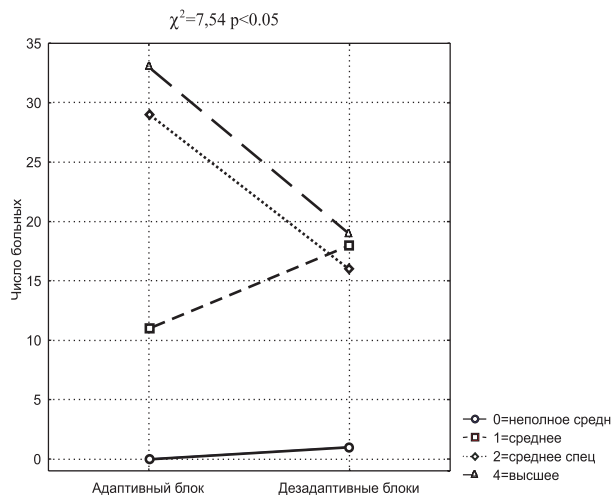


Рис. 3. Взаимосвязь принадлежности к адаптивному и дезадаптивному блокам и образования.

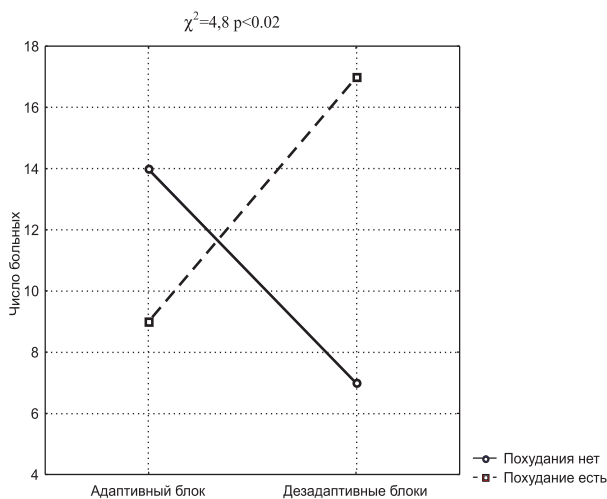


Рис. 4. Взаимосвязь принадлежности к адаптивному и дезадаптивному блокам и соблюдения диеты.

Интересна связь принадлежности к адаптивному — дезадаптивному блокам с похуданием за последние 6 месяцев (рис. 4). Среди больных, у которых отмечено снижение массы тела, преобладают типы дезадаптивных блоков. А у пациентов с положительной либо стабильной динамикой массы тела достоверно чаще встречаются адаптивные блоки отношения к болезни.

Проведено сравнение частоты встречаемости типов отношения к болезни в зависимости от планового или экстренного начала ГД. При плановом начале ГД наиболее часто встречающимися были эргопатический (54% больных) и гармоничный (19%) типы отношения. При экстренном — преобладал сенситивный тип, для которого характерно стремление скрыть информацию о своем заболевании и лечении от окружающих (59% против 15% при плановом начале, $p=0,0044$). При экстренном начале по срав-

нению с плановым достоверно выше частота таких дезадаптивных форм реагирования, как ипохондрический (41% против 12%, $p=0,0304$) и эгоцентрический (18% против 0%, $p=0,0302$) типы отношения, а также выше процент больных, у которых зарегистрированы типы третьего блока (65% против 15%, $p=0,0017$).

Различий по частоте встречаемости типов отношения к болезни в зависимости от семейного положения больного не установлено.

Проведен корреляционный анализ предполагаемой связи между шкальными оценками типов отношения к болезни, с одной стороны, и клинико-лабораторными показателями, длительностью ГД и данными психодиагностических методик, с другой.

Корреляционный анализ позволил установить высоко достоверные связи шкальных оценок типов отношения к болезни с показателями методик, направленных на оценку психического состояния больных. Так, выраженность депрессии (по опроснику Зунга) нарастает по мере роста шкальных оценок всех типов второго и третьего блоков (кроме сенситивного) и снижается с увеличением показателей гармоничного, эргопатического и анозогнозического типов (все $p=0,000$). Аналогичные связи отмечены и с показателями тревоги и астении. Показатели реактивной и личностной тревожности положительно коррелируют с оценками всех без исключения дезадаптивных типов второго и третьего блоков и отрицательно — с типами первого блока (все $p<0,01$). Уровень астении по методике УНА возрастает с увеличением шкальных оценок типов второго и третьего блоков (кроме сенситивного) и снижается при росте оценок гармоничного, эргопатического и анозогнозического типов (все $p<0,01$).

Установлено значительное число взаимосвязей

Таблица 2

Шкальные оценки по ТОБОЛ работающих и неработающих больных трудоспособного возраста ($\bar{X} \pm SD$)

Шкальные оценки типов отношения к болезни	Работают, n=43	Не работают, n=86	Достоверность различий, p
Гармоничный	$28,7 \pm 23,5$	$16,8 \pm 22,4$	$p=0,0057$
Эргопатический	$24,8 \pm 19,2$	$17,7 \pm 17,4$	$p=0,0370$
Анозогнозический	$12,7 \pm 16,8$	$2,7 \pm 9,6$	$p=0,0000$
Тревожный	$6,2 \pm 7,1$	$10,0 \pm 7,7$	$p=0,0071$
Ипохондрический	$10,5 \pm 6,4$	$15,2 \pm 8,1$	$p=0,0010$
Неврастенический	$6,9 \pm 5,3$	$9,9 \pm 5,8$	$p=0,0044$
Меланхолический	$4,4 \pm 5,7$	$9,6 \pm 8,0$	$p=0,0002$
Апатический	$2,9 \pm 4,6$	$7,3 \pm 7,1$	$p=0,0003$
Сенситивный	$17,8 \pm 8,9$	$19,9 \pm 8,3$	$p=0,1945$
Эгоцентрический	$7,8 \pm 4,4$	$11,0 \pm 5,6$	$p=0,0016$
Паранойяльный	$5,7 \pm 4,9$	$6,4 \pm 4,9$	$p=0,4236$
Дисфорический	$3,3 \pm 4,5$	$5,8 \pm 5,9$	$p=0,0188$

Корреляции шкальных оценок типов отношения к болезни с суммарными показателями качества жизни

Типы отношения к болезни	Суммарный показатель физического здоровья, n=93		Суммарный показатель психического здоровья, n=93	
	коэффициент корреляции, R	достоверность, p	коэффициент корреляции, R	достоверность, p
Гармоничный	0,19	0,06	0,33	0,001
Эргопатический	0,18	0,08	0,34	0,0008
Анозогнозический	0,05	0,60	0,34	0,0008
Тревожный	-0,14	0,19	-0,42	0,0000
Ипохондрический	-0,33	0,01	-0,44	0,0000
Неврастенический	-0,07	0,50	-0,48	0,0000
Меланхолический	-0,29	0,004	-0,48	0,0000
Апатический	-0,28	0,006	-0,45	0,0000
Сенситивный	0,01	0,91	-0,09	0,37
Эгоцентрический	-0,17	0,11	-0,36	0,0005
Паранойяльный	-0,03	0,74	-0,30	0,003
Дисфорический	-0,03	0,74	-0,29	0,006

отношения к болезни с показателями субъективной удовлетворенности жизнью. В таблице 3 представлены корреляции интегральных показателей качества жизни с оценками типов отношения к болезни. Суммарный индекс психического здоровья более тесно связан с типами отношения к болезни, чем суммарный показатель физического здоровья.

Отмечен ряд значимых корреляций шкальных оценок типов отношения к болезни с показателями копинг-стратегий по тесту Лазаруса. Гармоничный тип положительно коррелирует с планированием решения проблемы ($R=0,39$, $p=0,01$), сенситивный тип – с сохранением самоконтроля перед лицом трудностей ($R=0,32$, $p=0,039$) и с положительной переоценкой ($R=0,33$, $p=0,029$). Ипохондрический тип отрицательно связан с применением стратегии «бегство-избегание» ($R=-0,32$, $p=0,035$), а анозогнозия – с дистанцированием ($R=-0,38$, $p=0,01$).

Корреляции с клинико-лабораторными и анамнестическими показателями не столь тесны и многочисленны. С увеличением длительности хронической болезни почек растет степень выраженности апатического варианта отношения к болезни ($R=0,22$, $p=0,027$). Продолжительность лечения ГД отрицательно коррелирует с оценкой анозогнозического типа ($R=-0,17$, $p=0,018$) и положительно – с ипохондрическим ($R=0,23$, $p=0,002$), неврастеническим ($R=0,15$, $p=0,036$), меланхолическим – ($R=0,23$, $p=0,002$) и апатическим типами ($R=0,24$, $p=0,001$). Уровень креатинина до сеанса ГД связан с гармоничным типом ($R=0,29$, $p=0,034$), уровень кальция до ГД – с эргопатическим ($R=0,40$, $p=0,0037$). Альбумин сыворотки крови коррелирует со шкальной оценкой гармоничного типа ($R=0,30$, $p=0,03$) и паранойяльного типа ($R=0,39$, $p=0,004$), для которого характерны активная позиция в вопросах лечения, требовательность к медперсоналу. Показатели натрия до и после процедуры

ГД связаны с оценкой меланхолического типа ($R=0,32$, $p=0,021$ и $R=0,28$, $p=0,045$ соответственно). Максимальный уровень систолического артериального давления положительно коррелирует с ипохондрическим ($R=0,28$, $p=0,042$) и меланхолическим типами ($R=0,31$, $p=0,029$). Уровень фосфатов негативно коррелирует с оценками гармоничного ($R=-0,39$, $p=0,0043$) и анозогнозического типов ($R=-0,35$, $p=0,011$) и позитивно – с тревожным ($R=0,31$, $p=0,026$) и ипохондрическим типами ($R=0,28$, $p=0,040$). Не установлено связей шкальных оценок типов отношения к болезни с показателем КТ/V, уровнем гемоглобина и эритроцитов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным, самыми распространенными среди ГД-пациентов были эргопатический тип отношения к болезни, для которого характерно стремление продолжать работу, сенситивный тип с повышенной чувствительностью и гармоничный тип, характеризующийся адекватным отношением к заболеванию. Преобладают типы отношения первого блока, при которых психическая и социальная адаптация больных к заболеванию и лечению не нарушена. Эти данные согласуются с полученными нами ранее результатами относительно стратегий преодоления трудностей диализными больными [23]. Чаще всего встречается «планирование решения проблемы» (один из наиболее эффективных способов разрешения сложных ситуаций) и редко – копинг-стиль «бегство-избегание» (непродуктивная стратегия). Полученные данные в целом свидетельствуют о хороших адаптивных возможностях ГД-пациентов. Выявлены взаимосвязи типов отношения к болезни со стратегиями преодоления трудностей. Как было указано выше, понятие типа отношения к болезни было предложено с целью подчеркнуть расхождение между субъективными представлениями больного о своем заболевании и объективными клиническими данными. Логично предположить, что субъективная оценка сложной ситуации предвещает выбор способа приспособительного поведения, выбор способа копинга. Это было подтверждено в процессе статистического

анализа. Так, гармоничный тип сочетается с планированием решения проблемы, сенситивный тип – с сохранением самоконтроля перед лицом трудностей и с положительной переоценкой. Таким образом, свойственный пациенту тип отношения к болезни в сочетании с используемыми им поведенческими стратегиями преодоления трудностей создают основу для психической и социальной адаптации к заболеванию и лечению.

Данные о зависимости субъективного отношения к болезни от пола неоднозначны. Если по частоте встречаемости отдельных типов отношения значимых различий между мужчинами и женщинами не выявляется, то распределение больных по суммарным блокам указывает на преобладание у мужчин адаптивного блока типов отношения. У женщин же частота адаптивного и дезадаптивных блоков не различалась. Следует принять во внимание, что женщин в анализируемой нами выборке отличала достоверно большая продолжительность лечения ГД. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Субъективная оценка заболевания пациентом оказывает влияние на его трудовую занятость. У работающих больных чаще встречаются адаптивные типы отношения к болезни первого блока и реже дезадаптивные варианты реагирования на заболевание и лечение второго и третьего блоков. Аналогичные тенденции зарегистрированы и в отношении степени выраженности отдельных типов отношения. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что отношение к болезни является одной из наиболее важных мишеней для психотерапевтического воздействия, цель которого – достижение полноценной трудовой реабилитации больного.

Установлена связь отношения к болезни с уровнем образования. У лиц с высшим и средним специальным образованием преобладают адекватные типы отношения к заболеванию и лечению первого блока. У пациентов с более низким уровнем образования отмечается тенденция к большей частоте встречаемости дезадаптивных блоков. Ранее аналогичный факт о влиянии образовательного уровня на трудоустройство был установлен нами в отношении больных молодого возраста, находящихся на лечении ГД [24]. Было показано, что уровень образования является независимым и наиболее значимым предиктором трудоустройства больных на ГД. При наличии у пациента высшего образования вероятность того, что больной будет работать, возрастает почти в 12 раз по сравнению со средним или средним специальным образованием. Получается так, что образовательный уровень способствует формированию адекватных

типов отношения к болезни и благоприятно сказывается на трудоустройстве ГД-пациентов. Результаты исследования показывают важность информирования пациентов о специфике заболевания и лечения, о необходимости соблюдения медицинских рекомендаций для формирования адекватного отношения к болезни и лечению.

Семейное положение пациента не оказывает влияния на отношение к болезни.

Выявлены высоко достоверные связи оценок типов отношения к болезни с выраженностью депрессии, тревоги, астении, с суммарным показателем психического здоровья. При адаптивных типах отношения уровень депрессии, тревоги, астении ниже, интегральный показатель психического здоровья выше, чем при дезадаптивных. Вышеперечисленные характеристики эмоционального состояния пациентов являются модифицируемыми переменными. Таким образом, фармакотерапия и психотерапия расстройств эмоциональной сферы приобретают особую актуальность для коррекции дезадаптивных вариантов реагирования на заболевание.

Как было указано выше, ряд зарубежных авторов выявили зависимость между восприятием болезни ГД-пациентом и соблюдением лечебного режима [6–10]. В нашем исследовании получены новые результаты о связи типов отношения к болезни с изменением массы тела за последние 6 месяцев. У лиц, похудевших за последние полгода, преобладали дезадаптивные типы отношения, в то время как у больных со стабильной или положительной динамикой массы тела чаще встречались адекватные варианты реагирования. Учитывая, что в период наблюдения больные были клинически стабильны, изменения массы тела можно отнести на счет несоблюдения диеты пациентами с неадекватными формами реагирования на заболевание. В таком случае коррекция отношения к болезни может быть одной из форм работы с недисциплинированными пациентами.

Плановое начало ГД по сравнению с ургентным оказывает более благоприятное влияние на субъективную оценку пациентом своего заболевания и лечения. При экстренном начале ГД-терапии часто встречаются различные варианты психической дезадаптации, и больные нуждаются в повышенном внимании со стороны медперсонала.

На вопрос о соотношении «внутренней картины болезни», формирующейся у пациента, с тяжестью его соматического состояния однозначного ответа не получено. Связи отношения к болезни с клинико-лабораторными и анамнестическими показателями не отличаются таким высоким уровнем

нем статистической достоверности, как, например, корреляции типов отношения с психологическими переменными, и не столь многочисленны. Но все же полученные данные позволяют предположить, что относительно сохраненные в соматическом отношении пациенты более адекватно реагируют на свое заболевание и ситуацию лечения хроническим ГД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тип отношения к болезни является важной психологической характеристикой, оказывающей влияние на психическую и социальную адаптацию больных к заболеванию и лечению ГД. Отношение к болезни тесно связано с характеристиками эмоционального состояния, качеством жизни больного, его трудовой занятостью, уровнем образования, с соблюдением медицинских рекомендаций. Изменение неадекватных реакций на болезнь и лечение чрезвычайно важно для достижения полноценной реабилитации ГД-пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лурия РА. Внутренняя картина болезней и иатрогенные заболевания. М., 1977:
2. Николаева ВВ. Влияние хронической болезни на психику. Издательство МГУ, М., 1987: 168
3. Ковалев ВВ. Личность и ее нарушения при соматической болезни. В: *Роль психических факторов в происхождении, течении и лечении соматических болезней*. М.; 1972: 102-115
4. Рохлин ЛЛ. «Сознание болезни» и его значение в клинической практике. *Клиническая медицина* 1957; 35 (9): 11-20
5. Вассерман ЛИ, Иовлев БВ, Карпова ЭБ и др. Усовершенствованный вариант опросника для психологической диагностики типов отношения к болезни. *Методические рекомендации*. Психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, СПб., 2001: 33
6. Bremer BA, Haffly D, Foxx RM, Weaver A. Patients' perceived control over their health care: an outcome assessment of their psychological adjustment to renal failure. *Amer J Med Qual* 1995; 10 (3): 149-154
7. Kutner NG, Zhang R, McClellan WM et al. Psychosocial predictors of non-compliance in haemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 93-99
8. Kimmel PL. Psychosocial factors in adult end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: correlates and outcomes. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 [Suppl 1]: S132-S140
9. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL et al. Psychosocial factors, behavioral compliance and survival in urban hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54 (1): 245-254
10. Cvigros JA, Christensen AJ, Lawton WJ. The role of perceived control and preference for control in adherence to a chronic medical regimen. *Ann Behav Med* 2004; 27 (3): 155-161
11. Prendergast TJ, Luce JM. Increasing incidence of withholding and withdrawal of life support from the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 15-20
12. Fried TR, Bradley EH, Towle VR et al. Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. *N Engl J Med* 2002; 346: 1087-1089
13. Kliger AS, Finkelstein FO. Which patients choose to stop dialysis? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 869-871
14. Jassal S, Borganza C, Naglie G. Can older patients do better on dialysis? Identifying a motivation problem. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17, Abstracts, [Suppl 1 P]:295
15. Муладжанова ТН. Психологический анализ изменений личности у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении гемодиализом. Автореф дисс канд психол наук. М., 1983: 14
16. Васильева ИА. Нарушения в системе личностных отношений у больных, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. В: *Психические расстройства в соматической клинике*. Л.; 1991: 45-51
17. Васильева ИА. Психическая адаптация больных с хронической почечной недостаточностью к лечению гемодиализом. Автореф дисс канд психол наук. СПб., 1992: 20
18. Zung WWK. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiat* 1965; 12: 63-70
19. Spielberger CD et al. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*. Palo Alto, CA. Consulting Psychologists Press, 1983
20. Вассерман ЛИ, Вукс АЯ, Иовлев БВ и др. *Шкала для психологической диагностики уровня невротической астении. Методические рекомендации*. Психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, СПб., 1998: 18
21. Ware JE, Snow KK, Kosinski M et al. *SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide*. MA. Health Institute, Boston, 1993: 22
22. Folkman S, Lazarus RS. *Manual for the Ways of Coping Questionnaire*. Palo Alto, CA. Consulting Psychologists Press, 1988
23. Васильева ИА, Исаева ЕР, Румянцев АШ, Ткалина ЕВ, Щелкова ОЮ. Копинг-стратегии больных, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2004; 8(4): 45-51
24. Васильева ИА, Добронравов ВА, Бабарыкина ЕВ. Факторы, влияющие на трудовую занятость больных, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2004; 8(1): 56-61

Поступила в редакцию 14.12.2004 г.

© А.Б.Сабодаш, М.С.Команденко, Г.Д.Шостка, 2005
УДК 612.460/.463-073

А.Б. Сабодаш, М.С. Команденко, Г.Д. Шостка

СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСТАТОЧНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

A.B.Sabodash, M.S.Komandenko, G.D.Shostka

COMPARISON OF DIFFERENT TECHNIQUES OF DETERMINING THE RESIDUAL FUNCTION OF THE KIDNEYS

Кафедра внутренних болезней медико-профилактического факультета Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Сравнить различные методики определения остаточной функции почек для установления наиболее достоверного критерия отбора больных для начала заместительной почечной терапии (ЗПТ). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведен ретроспективный сравнительный анализ трех способов определения остаточной функции почек у 208 пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получавших лечение в трех диализных центрах Санкт-Петербурга в период с 1986 по 2004 годы. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлено, что значения клиренса креатинина, определенного двумя способами (с помощью пробы Реберга и по формуле Cockcroft-Gault) отличаются от величин скорости клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитанных по формуле MDRD. Для определения проспективного значения методик расчета использовался показатель выживаемости пациентов на диализе. Математически обосновано, что среди методик определения остаточной экскреторной функции почек единственно значимым предиктором летальности были показатели СКФ рассчитанные по формуле MDRD вне зависимости от стратификации. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Наши данные убеждают в том, что определение величин остаточной функции почек на основании расчетов СКФ даже с использованием модифицированной формулы MDRD позволяют выработать единые критерии правильного отбора больных для начала диализа. Значения, рассчитанные по формуле MDRD, являются единственными из исследуемых показателей остаточной функции почек на старте ЗПТ, влияющими на выживаемость пациентов на диализе.

Ключевые слова: клиренс креатинина, скорость клубочковой фильтрации, начало заместительной почечной терапии, диализная терапия, выживаемость.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to compare different techniques of determining the residual renal function for the establishment of the most reliable criterion of selection of patients for beginning the substitution renal therapy (SRT). **PATIENTS AND METHODS.** A retrospective comparative analysis of three means of determining the residual renal function was made in 208 patients with the terminal stage of chronic renal failure in three dialysis centers of St.Petersburg at the period from 1986 through 2004. **RESULTS.** It was found that the values of creatinine clearance determined by two methods (with the Rehberg test and by the formula Cockcroft-Gault) differed from the values of the glomerular filtration rate (GFR) calculated by MDRD formula. The index of survival of dialysis patients was used in order to determine the prospective value of the calculation methods. Mathematically it was confirmed that among the methods of determining the excretory function of the kidneys the GFR indices calculated by the MDRD formula were the only significant predictor of lethality independent of stratification. **CONCLUSION.** It was convincingly shown that the determination of the residual renal function values calculated by GFR using the modified MDRD formula allows the development of common criteria for correct selection of patients for the beginning of dialysis. The values calculated by MDRD formula are the only ones from the investigated indices of the residual function of the kidneys at the start of SRT influencing the survival of dialysis patients.

Key words: creatinin clearance, glomerular filtration rate, beginning of the substitution renal therapy, dialysis therapy, survival.

ВВЕДЕНИЕ

Для определения срока начала диализной терапии, в качестве основных критериев используются показатели выделительной функции почек, которые могут измеряться различными способами. Остаются спорными вопросы способа определения остаточной функции почек и времени начала заместительной почечной терапии (ЗПТ).

Так в руководстве по диализу [1] ЗПТ рекомендуется начинать при снижении клиренса креатинина (Ccr), вычисленного по пробе Реберга либо

рассчитанного по формуле Cockcroft-Gault, ниже 10 мл/мин и ставится под сомнение целесообразность применения формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) для расчета остаточной функции почек. С.И. Рябов [2] также рекомендует начинать диализ при снижении Ccr ниже 10 мл/мин, такой же точки зрения придерживается А.Ю. Николасов с соавт. [3]. Однако Г.Д. Шостка и соавт. [4] говорят о необходимости начала ЗПТ при снижении СКФ менее 10 мл/мин, что соответствует Ccr не меньше 15 мл/мин. В.М. Ермоленко, ссы-

лаясь на работы других авторов, рекомендует начинать диализ при снижении СКФ менее 10 мл/мин, что, по его мнению, соответствует концентрации креатинина (Cr) сыворотки 700-800 мкмоль/л [5].

В рекомендациях NKF K/DOQI (2002) рассматривается тактика начала ЗПТ и говорится о необходимости планирования диализа при снижении СКФ менее 15 мл/мин [6,7]. Авторы Европейских рекомендаций практического гемодиализа [8] рекомендуют начинать ЗПТ при $C_{cr}=10$ мл/мин, что соответствует СКФ 8 мл/мин/1,73 м² и концентрации Cr сыворотки 360-450 мкмоль/л и выше.

Хотя многие авторы говорят о необходимости при начале диализа ориентироваться на показатели СКФ [6,9,1,7], в большинстве отечественных нефрологических центров чаще всего используются показатели C_{cr} , рассчитанные с помощью пробы Реберга, или величины Cr сыворотки. В силу этого остается открытым вопрос о достоверном стандартизованном способе оценки остаточной функции почек в условиях повседневной нефрологической практики. Необходимо учесть, что большое число методик исследования остаточной функции почек не учитывает возрастно-половые различия пациентов и их вес. Исключение составляет метод Cockcroft-Gault, авторы которого предложили начинать диализ тогда, когда значение предсказанного C_{cr} падает до величин 7-11 мл/мин, что соответствует C_{cr} 0,1-0,15 мл/мин/кг массы тела [10]. Ряд авторов [11,12,1,13,8,14] также рекомендует рассчитывать величины СКФ по формуле Cockcroft-Gault, в то время как в рекомендациях американских и европейских нефрологов говорится о том, что эта формула не может быть достаточно достоверной при значительном снижении СКФ, и в данной ситуации у взрослых необходимо использовать формулу MDRD [7,8].

Таким образом, остается дискуссионным вопрос, на какой показатель экскреторной функции почек следует ориентироваться при определении времени начала диализной терапии. Целью данного исследования явилось определение надежности таких методик исследования остаточной функции почек, как C_{cr} , определенного с помощью пробы Реберга и рассчитанного по формуле Cockcroft-Gault, величин СКФ, рассчитанных по формуле MDRD и Cr сыворотки, которые чаще всего используются при решении вопроса о начале ЗПТ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных задач нами проведен сравнительный анализ трех способов определения остаточной функции почек у 208 пациентов с терминальной стадией хронической почечной

недостаточности (тХПН), получавших лечение в отделениях диализа СПбГМА им. И.И. Мечникова, СПбГМУ им. И.П. Павлова и городской больницы № 31 в период с 1986 по 2004 годы. Динамику показателей позволил оценить ретроспективный анализ исследований, представленных в 429 историях болезни и 594 выписных справках.

Возраст исследуемых пациентов колебался от 18 до 75 лет и в среднем составлял 42±12 года. Наибольшее число обследованных больных (70,8%) были моложе пятидесяти лет, пациенты пожилого и старческого возраста (старше 60 лет) составили 11,3%. Из 208 вошедших в исследование пациентов 114 были мужчины (54,8%) и 94 (45,2%) женщины.

Cr сыворотки определялся колориметрическим методом, основанным на реакции Яффе с пикриновой кислотой. При этом значения Cr сыворотки определялись многократно в разных лабораториях, и в исследование включались только те значения, которые не вызывали сомнений.

Остаточная экскреторная функция почек определялась тремя способами:

1. В результате исследования Modification of Diet in Renal Disease Study Group (MDRD), включившего 1070 и 558 участников, была разработана формула, в четырех вариантах, для расчета СКФ. В более углубленных исследованиях была сопоставлена точность различных вариантов формулы MDRD, и сколько-нибудь значимых различий между ними в этом отношении не выявлено [7]. Поэтому для клинических целей в Рекомендациях дается сокращенная формула MDRD, которую мы использовали в нашем исследовании:

$СКФ (мл/мин/1,73 м^2) = 186 \times (Cr_p)^{-1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203} \times 0,742$ (для женщин), где

Cr_p – концентрация креатинина сыворотки (ммоль/л).

Данный вариант формулы удобен для повседневной практики в связи с тем, что она рассчитывается при использовании общедоступных показателей.

2. Клиренс креатинина (C_{cr}) определялся на основании данных суточной пробы Реберга (измеренный C_{cr}) и рассчитывался по формуле:

$C_{cr} (мл/мин) = C_{mu} / C_p \times V_s$, где

C_{mu} – концентрация креатинина мочи (ммоль/л);

C_p – концентрация креатинина сыворотки крови (ммоль/л);

$V_s = D' \times \text{пересчитанный на } 1,73 \text{ м}^2 \text{ по таблице Дюбуа};$

D' – минутный диурез = $D_{сут} / 1440 \text{ мин.}$

В наше исследование показатель измеренного C_{cr} был включен в связи с частым использовани-

ем его в повседневной нефрологической практике, так же как и показатель рассчитанного Ccr с использованием формулы Cockcroft-Cault [10].

3. Регрессионное уравнение, предложенное Cockcroft и Cault, оценивает 24-часовую экскрецию креатинина с мочой, учитывает пол, вес и возраст пациента и используется без пересчета на $1,73 \text{ м}^2$:

$\text{Ccr} = (140 - \text{возраст}) \times \text{вес (кг)} / \text{Crp} \times \text{E}$, где

Crp – концентрация креатинина сыворотки (ммоль/л)

$\text{E} = 1,23$ для мужчин, $1,04$ для женщин.

Полученные при определении экскреторной функции почек данные, статистически обрабатывались с использованием пакета SPSS 11,5 (SPSS Inc., Chicago).

В качестве основного критерия подтверждения проспективного значения методики исследования остаточной функции почек, использован показатель выживаемости пациентов. Применен множественный регрессионный анализ с использованием модели Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашем исследовании распределение показателей остаточной функции почек характеризовалось ненормальностью распределения: положительной асимметрией и положительным эксцессом. Поэтому для сопоставления данных, характеризующих остаточную экскреторную функцию почек на старте диализа, которые были определены различными способами, мы оперировали такими показателями, как медиана и интерквартильный размах.

При сравнении измеренного клиренса Ccr и ве-

личин СКФ (рис. 1) была выявлена сильная положительная корреляционная связь между показателями ($r=0,8$; $p<0,001$). Среднее значение разности измеренного Ccr и величин СКФ составило $0,32 \pm 0,15$ мл/мин (95% ДИ: $0,02-0,61$), т.е. отличие измеренного Ccr от СКФ, рассчитанной по MDRD, не превышало 1 мл/мин ($t=2$, $p=0,05$).

Для более детального рассмотрения различий все пациенты, вошедшие в исследование, были разделены в зависимости от остаточной функции почек на группы. Граница групп с равным числом наблюдений прослеживалась по значению медианы Ccr (5,5 мл/мин). Группы со значениями показателей, располагающимися выше и ниже медианы, состояли из 81-82 человек.

При сравнении значений остаточной функции почек, расположенных ниже медианы, получена положительная корреляционная связь между измеренным Ccr и СКФ ($r=0,5$; $p<0,001$). Среднее значение измеренного Ccr в данной группе составило $4,0 \pm 1,0$ мл/мин ($m=0,1$), для СКФ $4,4 \pm 0,15$ мл/мин. Среднее значение разности Ccr и СКФ по MDRD составило $-0,5 \pm 0,2$ мл/мин. Таким образом, величины измеренного Ccr в этом диапазоне были ниже, чем значения СКФ (95% ДИ: от $-0,77$ до $-0,17$; $p=0,003$). При изучении показателей, располагающихся выше медианы, также выявлена положительная корреляционная связь между показателями ($r=0,7$; $p<0,001$). Среднее значение измеренного Ccr в этой группе составило $8,8 \pm 2,6$ мл/мин ($m=0,3$), а СКФ – $7,7 \pm 2,5$ мл/мин ($m=0,3$), т.е. величины измеренного Ccr были выше величин СКФ в среднем на $1,1 \pm 0,2$ мл/мин (95% ДИ: $0,6-1,6$; $p<0,001$).

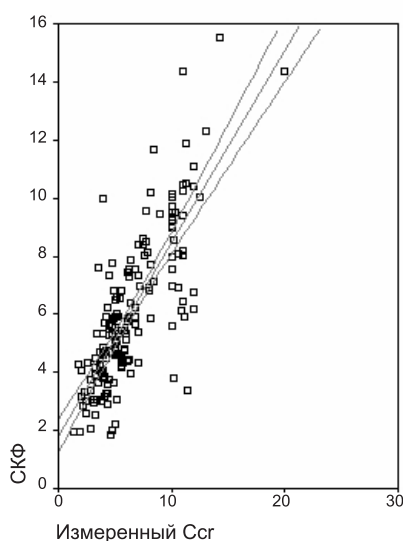


Рис. 1. Соотношение значений СКФ и измеренного Ccr . Ось X – значения Ccr , рассчитанные по формуле MDRD (мл/мин), ось Y – значения измеренного Ccr с использованием пробы Реберга (мл/мин).

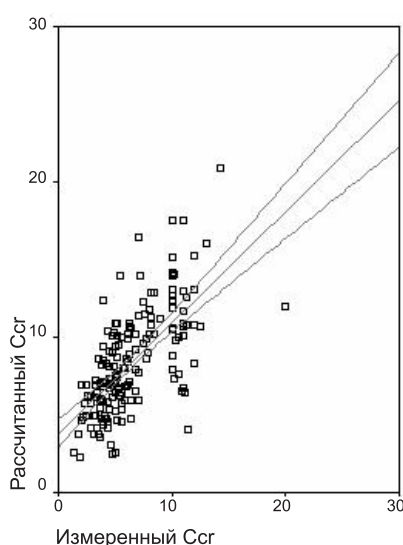


Рис. 2. Соотношение значений рассчитанного и измеренного Ccr . Ось X – значения Ccr , рассчитанные по формуле Cockcroft-Gault (мл/мин), ось Y – значения измеренного Ccr с использованием пробы Реберга (мл/мин).

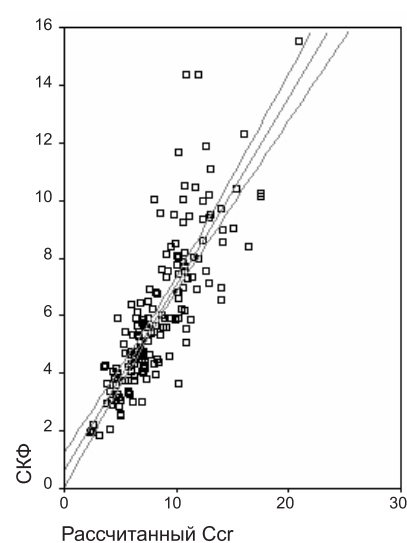


Рис. 3. Соотношение значений СКФ и рассчитанного Ccr . Ось X – значения СКФ, рассчитанные по формуле MDRD (мл/мин), ось Y – значения Ccr , рассчитанные по формуле Cockcroft-Gault (мл/мин).

При сравнении измеренного Ccr по пробе Реберга и рассчитанного Ccr по формуле Cockcroft-Gault получена положительная корреляционная связь ($r=0,49$; $p<0,001$), среднее значение измеренного Ccr составило $6,4\pm2,9$ мл/мин ($m=0,2$), рассчитанного Ccr $8,5\pm3,5$ мл/мин ($m=0,2$). Среднее значение для величин рассчитанного Ccr, расположенных ниже медианы, составило $6,5\pm2,2$ мл/мин ($m=0,2$). Среднее значение разности измеренного Ccr и рассчитанного Ccr составило $-2,5\pm0,2$ мл/мин. Показатели рассчитанного Ccr были выше данных измеренного Ccr (95% ДИ от $-2,9$ до $-2,1$; $p<0,001$). При этом выявлялась прочная корреляционная связь ($r=0,4$; $p<0,001$) между показателями измеренного Ccr и рассчитанного Ccr (рис. 2).

При рассмотрении величин, расположенных выше медианы, между рассматриваемыми показателями также выявлена положительная корреляционная связь ($r=0,45$; $p<0,001$). Среднее значение показателей рассчитанного Ccr составило $10,2\pm3,2$ мл/мин ($m=0,4$). Среднее значение разности измеренного Ccr и рассчитанного Ccr в этой группе составило $-1,5\pm0,3$ мл/мин. Рассчитанный Ccr в этом диапазоне был выше (95% ДИ от $-2,1$ до $-0,8$ мл/мин; $p<0,001$).

При сравнении СКФ и рассчитанного Ccr (рис. 3) была выявлена сильная положительная корреляционная связь ($r=0,8$; $p<0,001$). Среднее значение разницы рассчитанного Ccr и СКФ составило $2,3\pm0,2$ мл/мин (95% ДИ: $1,9-2,5$; $p<0,001$).

В группе пациентов с более высокой СКФ (выше медианы) среднее значение для рассчитанного Ccr составило $10,2\pm3,2$ мл/мин ($m=0,4$). Среднее значение разницы между показателями СКФ и рассчитанного Ccr составило $2,6\pm0,2$ мл/мин. Рассчитанный Ccr в данном диапазоне был выше по сравнению со СКФ (95% ДИ: $2,1-3,0$; $p<0,001$). Такая же закономерность выявлена при сравнении группы, расположенной ниже медианы ($5,5$ мл/мин). Среднее значение для рассчитанного Ccr составило $6,5\pm2,2$ ($m=0,2$) при сохранении сильной корреляционной связи ($r=0,8$; $p<0,001$). Таким образом, среднее значение разницы рассчитанного Ccr и СКФ составило $2,0\pm0,2$ (95% ДИ: $1,7-2,3$ $p<0,001$).

Одной из задач исследования было изучение влияния показателей функционального состояния почек, определенных тремя опи-

санними выше способами, на исход заболевания (показатель выживаемости) у диализных пациентов. Мерой остаточной функции почек в приведенных моделях были избраны: Ccr, рассчитанный по формуле Cockcroft-Gault и определенный с помощью пробы Реберга; СКФ, рассчитанная по формуле MDRD и уровень Cr сыворотки на момент начала ЗПТ.

При оценке выживаемости единственно значимым предиктором летальности был лишь показатель СКФ (95% ДИ $2,5-10,9$), рассчитанный по формуле MDRD: относительный риск смерти (ОР) со снижением СКФ на каждый 1 мл/мин достоверно возрастал на 13,2 % (95% ДИ: $1,3-23,7$; $p=0,02$), что наглядно демонстрируют данные табл. 1.

Из табл. 1 следует, что связь между выживаемостью и остаточной функцией почек выявлялась только при измерении СКФ по формуле MDRD, другие показатели функционального состояния почек достоверного влияния на выживаемость диализных больных не оказывали ($p>0,09$).

Нами изучено влияние пола пациентов на распределение показателей выживаемости в рассматриваемой модели (табл. 2). Оказалось, что с учетом стратификации по половому признаку, влияние СКФ на показатели выживаемости существенно не менялось (ОР 12,4% (95% ДИ $0,1-23,2$), $p=0,047$). Другие показатели функционального состояния почек в этой модели значимого влияния на выживаемость также не оказывали ($p>0,12$).

При проведении регрессионного анализа со стратификацией по основному заболеванию, приведшему к тХПН (хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, поликистоз почек, сахар-

Таблица 1
Регрессионные модели Кокса без стратификации показателей

Показатели экскреторной функции почек	-2 LL	χ^2	df	p	ОР	95% ДИ	
						от	до
Измеренный Ccr (мл/мин)	313,78	2,56	1	0,11	9,3	19,7	-2,3
СКФ (мл/мин)	373,88	4,74	1	0,03	13,2	23,7	1,3
Рассчитанный Ccr (мл/мин)	364,54	2,94	1	0,09	8,1	16,6	-1,2
Cr сыворотки (ммоль/л)	377,39	1,84	1	0,18	-0,1	0,03	-0,13

Примечание для табл. 1 и 2: -2 LL – двойной отрицательный логарифм правдоподобия, df – число степеней свободы, p – достоверность, ОР – относительный риск, 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

Таблица 2
Регрессионные модели Кокса со стратификацией показателей по полу

Показатели экскреторной функции почек	-2 LL	χ^2	df	p	ОР	95% ДИ	
						от	до
Измеренный Ccr (мл/мин)	266,71	2,42	1	0,12	9,1	19,4	-2,6
СКФ (мл/мин)	319,34	3,96	1	0,047	12,4	23,2	0,1
Рассчитанный Ccr (мл/мин)	311,20	2,06	1	0,15	7,2	16,1	-2,8
Cr сыворотки (ммоль/л)	322,15	1,68	1	0,20	-0,1	0,03	-0,13

ный диабет, гипертоническая болезнь, амилоидоз, аномалия развития почек и другие), значимое влияние на показатели выживаемости больных по-прежнему сохранялось лишь для величин СКФ, рассчитанных по формуле MDRD (ОР 14,1 (95% ДИ 25-1,6), $p=0,027$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В большинстве нефрологических отделений Санкт-Петербурга в настоящее время используется определение величин клиренса эндогенного креатинина по пробе Реберга (измеренный Ссг). Однако, как показывает наше исследование, измеренный Ссг, к сожалению, довольно часто неадекватно отражает истинную величину СКФ. Это может быть обусловлено рядом факторов, которые рассматриваются в литературе [15]: ошибками, связанными с неточным сбором суточной мочи; искажениями истинного значения Ссг при низком диурезе в связи с возрастанием вклада объема мочи, остающегося в мочевых путях («вредного пространства»); колебаниями канальцевой секреции Сг, которая может составлять 10-40% от истинного Ссг. Как известно, при патологии почек величины колебаний канальцевой секреции могут быть еще более значимыми, в силу этого конечные значения Ссг существенно меняются в связи с наличием непредсказуемых погрешностей исходных данных.

При сравнении измеренного Ссг и СКФ, рассчитанной по MDRD, нами выявлена сильная положительная корреляционная связь и различие значений измеренного Ссг от СКФ, рассчитанной по MDRD, в целом не превышало 1 мл/мин. Поэтому для более детального рассмотрения различий между методами исследования остаточной функции почек, все пациенты были разделены на две группы, границей между которыми выбрана медиана показателей измеренного Ссг, соответствующая 5,5 мл/мин (по 81-82 человека в каждой группе).

При сравнении значений остаточной функции почек выявлена сильная положительная корреляционная связь между величинами измеренного Ссг и СКФ, при этом в группе расположенной ниже значения медианы, измеренный Ссг был ниже, чем СКФ, в то время как при изучении показателей, располагающихся выше медианы, значения измеренного Ссг были выше, чем значения СКФ. При сравнении измеренного и рассчитанного Ссг среднее отличие в группе, расположенной ниже медианы, составило $-2,5 \pm 0,2$ мл/мин. Таким образом, расчетный показатель Ссг в этом диапазоне был выше по сравнению с измеренным Ссг минимум на 2 мл/мин и максимум на 2,9 мл/мин.

При рассмотрении рассчитанного Ссг и СКФ была выявлена высокая положительная корреляционная связь ($r=0,8$; $p<0,001$), что вполне закономерно, так как при расчете СКФ в обеих формулах в качестве основного показателя использовались величины Сг сыворотки. Среднее значение разности рассчитанного Ссг и СКФ было существенно выше, чем при сравнении измеренного Ссг и СКФ и составило $2,3 \pm 0,2$ мл/мин. В группе пациентов со значениями Ссг, расположенными выше медианы, среднее значение для СКФ составило $7,7 \pm 2,5$ мл/мин, в то время как среднее значение расчетного Ссг оказалось выше и составило $10,2 \pm 3,2$ мл/мин. Среднее значение разности СКФ и рассчитанного Ссг составило $2,6 \pm 0,2$ мл/мин. Величины Ссг, рассчитанного по формуле Cockcroft-Gault в данном диапазоне, были выше по сравнению с величинами СКФ (95% ДИ: 2,1-3,0 мл/мин). Такая же закономерность выявлена при сравнении данных в группе показателей, расположенных ниже медианы. Среднее значение показателей для СКФ составило $4,4 \pm 1,5$ мл/мин; для расчетного Ссг – $6,5 \pm 2,2$ мл/мин, при этом определялась менее сильная корреляционная связь ($r=0,4$; $p<0,001$). Таким образом, среднее значение разницы между показателями рассчитанного Ссг и составило $2,0 \pm 0,2$ мл/мин.

В качестве основного критерия оценки проспективного значения методики исследования функции почек использована связь между показателями (СКФ, Сг, измеренный и рассчитанный Ссг) и выживаемостью пациентов на диализе. Для выполнения поставленной задачи на заключительном этапе множественного регрессионного анализа были сформированы регрессионные модели Кокса, с включением значений остаточной функции почек, в том числе и величины креатинина сыворотки. В ходе проведенных исследований было доказано, что при оценке выживаемости единственно значимым предиктором летальности были величины СКФ, рассчитанные по формуле MDRD: относительный риск (ОР) на каждый 1 мл/мин снижения СКФ (увеличивается на 13,2 % (95% ДИ: 1,3-23,7; $p=0,02$)). Модель практически не меняется при проведении стратификации по полу и основному заболеванию, что подтверждает достоверность основного вывода.

Таким образом, в ходе анализа данных, характеризующих остаточную функцию почек на додиализном этапе исследования больных с тХПН, было доказано, что единственно значимым фактором для выживаемости пациентов, получающих ЗПТ, была скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD. При проведении сравнительного анализа между изучаемыми ме-

тодиками определения экскреторной функции почек выявлена разница между показателями Ссг и СКФ, которая, в свою очередь, была более значимая при сравнении рассчитанного Ссг и СКФ, а также имела разнонаправленность при сравнении значений, расположенных выше и ниже значения медианы.

Наши данные убеждают в том, что в Санкт-Петербурге подавляющее большинство больных с тХПН поступают на лечение в отделения диализа с большим запозданием (медиана показателей Ссг равна 5,5 мл/мин). Это связано с ориентацией нефрологов на величины показателей функции почек по Сг сыворотки и пробе Реберга, что принципиально неверно в связи с тем, что значения креатинина могут быть занижены. Это происходит вследствие повышения канальцевой экскреции, при снижении генерации (у женщин, при гипотрофии мышц, при снижении функции почек независимо от пола), за счет повышения внепочечной экскреции при снижении функции почек. Кроме того, следует обратить внимание, что в зависимости от величин стандартизированных показателей СКФ или Ссг диализ может начинаться при концентрации креатинина сыворотки выше 450 мкмоль/л (у мужчин) или 360 мкмоль/л (у женщин) [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение величин остаточной функции почек на основании расчетов СКФ даже с использованием модифицированной формулы MDRD позволяет выработать единые критерии правильного отбора больных с тХПН для начала диализа. Использовать показатель Ссг сыворотки для определения начала заместительной почечной терапии нецелесообразно в связи с наличием большого количества возможных недостатков методики исследования. Методику расчета Ссг по формуле Cockcroft-Gault также нельзя признать адекватной у больных с тХПН. В клинической практике эту формулу целесообразно использовать у больных, страдающих ХБП для раннего выявления ХПН, т.к. она проста в расчетах и не требует сложных биохимических исследований. Наиболее достоверным способом определения СКФ является формула MDRD, которая, в свою очередь, является един-

ственным показателем остаточной функции почек на старте ЗПТ, влияющим на выживаемость пациентов на диализе. Несмотря на то, что наиболее сопоставимыми были значения СКФ и клиренса креатинина, измеренного при использовании пробы Реберга (среднее значение разницы не превышало 1,9 мл/мин), взаимосвязи измеренного Ссг с выживаемостью больных не получено.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Завада Э. Начало диализа. *Руководство по диализу*. Ред. Даугирдас Д, Блейк П, Инг Т. Перевод Денисова АЮ, Шило ВЮ. Москва 2003: 23-31
2. Николаев АЮ, Милованов ЮС. Лечение почечной недостаточности. СПб 1999: 91
3. Рябов СИ. Лечение хронической почечной недостаточности. *Врачебные ведомости* 1999; 7 (1): 29-33
4. Шостка ГД, Земченков АЮ, Команденко МС. Своевременное начало диализа – основа успешной терапии конечной стадии почечной недостаточности. *Врачебные ведомости* 1999; 2: 40-47
5. Ермоленко ВМ. Хроническая почечная недостаточность. *Нефрология*. Ред. Тареева ИЕ, М. 2000: 619
6. NKF K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2) [Suppl. 1]: S1-S266
7. Земченков АЮ, Томилина НА. «К/ДОКИ» обращается к истокам хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2004; 6 (3): 204-220
8. European best practice guidelines for haemodialysis (Part 1). Section I. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 [Suppl 7]: 7-15
9. Команденко МС, Шостка ГД. Современная тактика начала диализной терапии. *Врачебные ведомости* 2001; 3 (2): 160-168
10. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31
11. Бикбов БТ, Кирхман ВВ, Ушакова АИ, Камшилова НИ, Томилина НА. Предикторы летального исхода у больных на гемодиализе. *Нефрология и диализ* 2004; 6 (2): 154-163
12. Методические указания № 2004/38. Ведение больных сахарным диабетом с терминальной хронической почечной недостаточностью на диализе. М, 2004: 17
13. Bonomini V, Albertazzi A, Vangelista P et al. Residual renal function and effective rehabilitation in chronic dialysis. *Nephron* 1976; 16: 89
14. Levy J, Morgan J, Brown E. Assessment of renal function at/near end stage: creatinine clearance. *Oxford Handbook of Dialysis* 2003; 18-19
15. Томилина НА. Объединенный конгресс «Нефрология и диализ сегодня» Новосибирск 15 – 17 сентября 2003
16. Шостка ГД. Медико-социальная экспертиза при внутренних болезнях. *Хроническая почечная недостаточность*. Ред. Шварцман ЗД. СПб, 2003; 208-213

Поступила в редакцию 22.01.2005 г.

© О.В.Синяченко, Г.А.Игнатенко, И.В.Мухин, 2005
УДК 616.611-002-036.12+616.12-008.331.1-02]-08.217.24.015

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

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

RESULTS OF PROLONGED APPLICATION OF CALCIUM CHANNEL BLOCKERS IN TREATMENT OF HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Цель работы заключалась в оценке влияния представителей разных субклассов блокаторов кальциевых каналов на клиничко-лабораторные показатели у гипертензивных больных хроническим гломерулонефритом, протекающим с анефротическим синдромом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находились 112 гипертензивных больных хроническим гломерулонефритом с анефротическим синдромом. Распределение больных в 5 групп проводилось на основании разработанных критериев. Группы не отличались между собой по возрасту начала заболевания, морфологическому варианту заболевания и половому составу. В 1-ю группу включены 25 пациентов (20 мужчин и 5 женщин), получавших пролонгированный нифедипин (30-120 мг/сутки в 2 приема); во 2-ю – 26 пациентов (20 мужчин и 6 женщин), получавших верапамил (120-480 мг/сутки в 3 приема), из них 8 – получали ретардную форму препарата (120-240 мг/сутки) 1-2 раза в сутки; в 3-ю – 24 человека (19 мужчин и 5 женщин), получавших амлодипин (5-10 мг/сутки); в 4-ю – 19 больных (10 мужчин и 9 женщин), получавших дилтиазем (90-360 мг/сутки); в 5-ю – 18 больных (10 мужчин и 8 женщин), получавших лацидипин (4-8 мг в 1 прием). Исследование включало вводный период, рандомизацию больных в группы наблюдения и основной период (начало приема лекарственного препарата и отработка его дозы в кратности приема). До начала приема блокатора кальциевых каналов, через 3 недели от начала лечения и через 3 года от начала наблюдения за пациентами, исследовали суточную протеинурию, фибронектинурию, подсчитывали: скорость клубочковой фильтрации, индекс клубочковой проницаемости и степень тяжести альбуминурии. Изучали белковые фракции сыворотки крови, содержание общего холестерина и триглицеридов, выполняли нефробиопсию, мониторировали артериальное давление. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У лацидипина, дилтиазема и верапамила установлены ренопротекторные свойства, проявляющиеся в способности снижать суточную протеинурию, степень тяжести альбуминурии и индекс клубочковой проницаемости. Амлодипин и нифедипин напротив увеличивали суточную протеинурию, однако эти препараты достоверно уменьшали концентрацию общего холестерина и триглицеридов сыворотки крови, в связи с чем они могут быть рекомендованы для лечения вторичной гиперлипидемии у гипертензивных пациентов хроническим гломерулонефритом. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Ренопротекторные свойства установлены у лацидипина, верапамила и дилтиазема, в связи с чем они могут рассматриваться с позиции гипотензивных средств «первой линии» у гипертензивных пациентов хроническим гломерулонефритом.

Ключевые слова: блокаторы кальциевых каналов, артериальная гипертензия, хронический гломерулонефрит.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess the influence of representatives of different subclasses of calcium channels on clinico-laboratory indices of hypertensive patients having chronic glomerulonephritis with anephrotic syndrome. **PATIENTS AND METHODS.** Under observation there were 112 hypertensive chronic glomerulonephritis patients with anephrotic syndrome. The patients were divided into 5 groups on the basis of the specially developed criteria. The patients of each group were of the same age at the beginning of the disease, the same morphological variant of the disease and the same gender. The first group included 25 patients (20 men and 5 women) given prolonged nifedipin (30-120 mg/day in two takings); the second group included 26 patients (20 men and 6 women) given verapamil (120-480 mg/day in 3 takings), 8 of them were given a retard form of the medicine (120-240 mg/day 1-2 times a day); the third group consisted of 24 patients (19 men and 5 women) given amlodipin (5-10 mg/day); the fourth group consisted of 19 patients (10 men and 9 women) given diltiazem (90-360 mg/day); the fifth group consisted of 18 patients (10 men and 8 women) given lacidipin (4-8 mg in one taking). The investigation included the initial period, randomization of the patients into groups of observation and the main period (the beginning of taking the drugs and working through the doses and number of taking). Before the beginning of taking the calcium channel blocker, in 3 weeks after the beginning of treatment and in 3 years after the beginning of observation the patients were investigated for diurnal proteinuria, fibronectinuria. Calculations of glomerular filtration rate, index of glomerular permeability and degree of albuminuria were made. Protein fractions of blood serum, content of total cholesterol and triglycerides were studied. Nephrobiopsy was made as well as monitoring of arterial pressure. **RESULTS.** Lacidipin, diltiazem and verapamil were found to have renoprotective properties such as the ability to reduce diurnal proteinuria, the degree of albuminuria and glomerular filtration index. In contrast, amlodipin and nifedipin increased the diurnal proteinuria, but significantly reduced the concentration of total cholesterol and triglyceride of blood serum. So they can be recommended for the treatment of secondary hyperlipidemia in hypertensive patients with chronic glomerulonephritis. **CONCLUSION.** Renoprotective properties of lacidipin, diltiazem and verapamil allow them to be considered as hypotensive medicines of «the first line» in hypertensive patients with chronic glomerulonephritis.

Key words: calcium channel blockers, arterial hypertension, chronic glomerulonephritis

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня продолжается изучение механизмов развития и прогрессирования хронического гломерулонефрита (ХГН). В большинстве случаев заболевание протекает с гипертензивным и анефротическим синдромом (АНС).

В последние годы благодаря результатам контролируемых и неконтролируемых исследований были установлены нефропротекторные свойства некоторых групп препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов ангиотензина-2 [1–3]. В последние годы установлены ренопротекторные свойства и у недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БКК) группы верапамила и дилтиазема [4, 5]. Эффективность дигидропиридиновых БКК и их влияние на факторы прогрессирования ХГН, а также на прогноз и выживаемость находятся в стадии изучения.

Цель работы заключалась в оценке влияния представителей разных химических групп БКК на клинко-лабораторные показатели ХГН у гипертензивных больных с АНС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 112 гипертензивных больных ХГН с АНС. Характеристика групп пациентов представлена в табл. 1. Критериями включения в исследование являлись: наличие морфологически верифицированного ХГН, протеинурия ненефротического уровня, гломерулярная эритроцитурия и (или) цилиндрурия, артериальная гипертензия (АГ). Критериями исключения из исследования служили: наличие нефротического синдрома, хроническая почечная недостаточность (ХПН), сердечная недостаточность, наличие сердечных блокад и нарушения ритма.

Пациенты были распределены в 5 групп: в 1-ю группу включены 25 пациентов (20 мужчин и 5 женщин), получавших пролонгированный нифедипин (30-120 мг/сутки в 2 приема); во 2-ю – 26 пациентов (20 мужчин и 6 женщин), получавших верапамил (120-480 мг/сутки в 3 приема), из них 8

– лечились ретардной формой препарата (120-240 мг/сутки) 1-2 раза в сутки; в 3-ю – 24 человека (19 мужчин и 5 женщин), получавших амлодипин (5-10 мг/сутки); в 4-ю – включены 19 больных (10 мужчин и 9 женщин), получавших дилтиазем (90-360 мг/сутки); в 5-ю – 18 больных (10 мужчин и 8 женщин), получавших лацидипин (4-8 мг в 1 прием). Целевым уровнем давления (ЦУД) считали 130/85 мм.рт.ст.

Исследование включало несколько этапов (рисунков). Вводный период подразумевал госпитализацию больных в стационар, подбор согласно разработанным критериям, распределение их в группы, ограничение потребления в пищу поваренной соли, отмену ранее получаемого лечения, в том числе и гипотензивных препаратов, верификацию ХГН (клиническую и морфологическую).

До начала назначения БКК исследовали суточную протеинурию (СП), фибронектинурию (ФН), основываясь на результатах пробы Реберга-Тареева, подсчитывали: скорость клубочковой фильтрации (СКФ), индекс клубочковой проницаемости (ИКП) и степень тяжести альбуминурии (СТА). Определяли содержание белковых фракций, общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ) сыворотки крови, выполняли нефробиопсию, мониторировали артериальное давление.

Рандомизация пациентов в группы проводилась с учетом однотипности возрастно-половых характеристик, особенностей течения заболевания и морфологического варианта ХГН. В этой связи группы пациентов не различались по возрасту ($\chi^2=0,65$, $p=0,51$), морфологическому варианту заболевания ($\chi^2=0,74$, $p=0,94$), возрасту в дебюте заболевания ($\chi^2=0,83$, $p=0,68$) и полу ($\chi^2=7,2$, $p=0,12$).

Прижизненное морфологическое исследования почечной ткани выполнено 40 (35,7%) пациентам. Нефробиопсия проводилась при помощи иглы Силвермана под контролем ультразвука. Биоптат фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезживали и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Окраску по Маллори выполняли для идентифика-

Таблица 1

Клинко-лабораторная характеристика обследованных больных

Клинко-лабораторная характеристика	Группы больных				
	1-я (n=25)	2-я (n=26)	3-я (n=24)	4-я (n=19)	5-я (n=18)
Возраст в начале заболевания ($\bar{X} \pm m$, годы)	35,5 $\pm$ 0,2	35,9 $\pm$ 0,5	36,5 $\pm$ 0,3	37,5 $\pm$ 0,2	36,1 $\pm$ 0,1
Длительность заболевания ($\bar{X} \pm m$, годы)	13,0 $\pm$ 0,1	12,6 $\pm$ 0,5	11,4 $\pm$ 0,2	12,5 $\pm$ 0,5	12,2 $\pm$ 0,4
Морфологический вариант ХГН, абс (%):					
-мезангиопролиферативный	6	6	5	5	5
-мезангио-капиллярный	(24,0%)	(23,0%)	(20,8%)	(26,3%)	(27,8%)
-фокально-сегментарный склероз	1(4,0%)	2(7,7%)	2(8,3%)	2(10,5%)	1(5,6%)
-гиалиноз	1(4,0%)	1(3,8%)	1(4,2%)	1(5,2%)	1(5,6%)

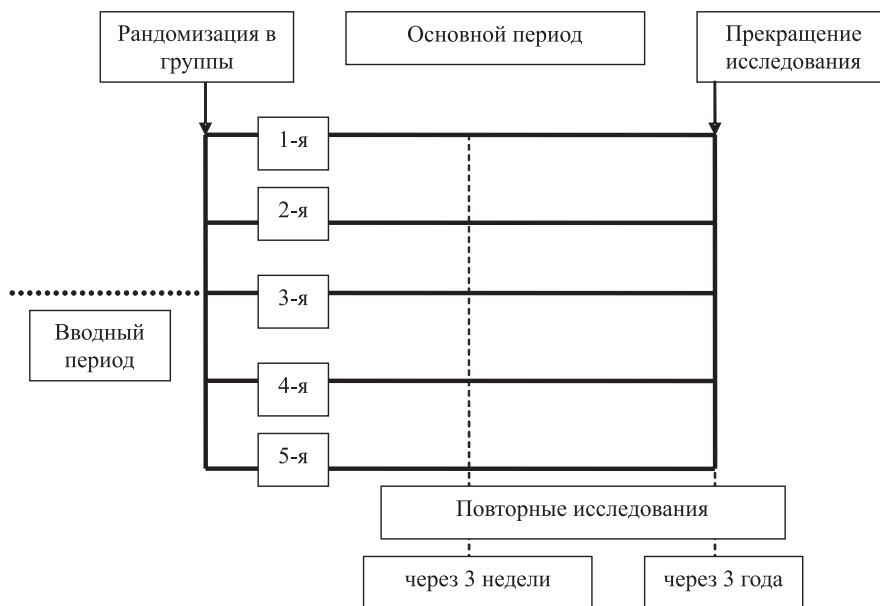


Рисунок. Дизайн исследования.

ции соединительнотканых структур, а окраску конгорот – для выявления амилоида. С целью обнаружения нейтральных мукополисахаридов базальных мембран ставили ШИК-реакцию.

Концентрацию в моче ФН получали по формуле: $\text{ФН} = \text{СП} \times 0,04 + 0,48$. СТА подсчитывали по формуле:

$$\text{СТА} = \lg \left[\frac{2810 \cdot \text{Ка}}{\text{Ккр}} \right], \text{ где Ка – клиренс альбумина, Ккр – клиренс креатинина, который получали в ходе проведения пробы Реберга-Тареева. ИКП оценивали по формуле: } \text{ИКП} = \frac{P \cdot d}{\text{Ккр}}, \text{ где}$$

Р – концентрация белка в моче, d – минутный диурез, Ккр – клиренс креатинина.

Основной этап исследования включал прием больными каждой группы только одного БКК и исследование клинико-лабораторных показателей через 3 недели (на этапе выписки из стационара) и 3 года от начала терапии.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли при помощи компьютерных программ «Statistica 5.1» и «Biostatistica 4.03» с подсчетом критерия Стьюдента и χ^2 . Статистически значимые различия показателей определяли при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка влияний терапии на клинико-лабораторные показатели представлена в табл. 2, из которой следует, что продолжительный прием нифедипина (3 года) приводил к увеличению СП и ИКП. Даже в первые 3 недели от начала лечения отмечено

увеличение СКФ, что, вероятно, является отражением влияния препарата на тонус прегломерулярных артерий. Вместе с тем, в ходе лечения показатели СТА и ФН не изменялись. Позитивным моментом терапии является благоприятное влияние препарата на показатели ОХ.

Иные результаты получены в группе пациентов, получавших верапамил. Наиболее позитивным с точки зрения ренопротекции является способность верапамила снижать уровень СП, ИКП, ФН и СТА, причем такой эффект проявился лишь после продолжительного применения препарата. При этом верапамил не оказывал статисти-

чески значимого влияния на СКФ и показатели ОХ и ТГ.

Амлодипин, так же как и нифедипин, при длительном лечении вызывал статистически значимое увеличение СП, СТА и ИКП. В то же время не получено достоверных различий до и после лечения для показателей СКФ и ФН, однако при этом наблюдалось уменьшение гипертриглицеридемии.

По влиянию на СП эффекты дилтиазема и верапамила близки. При длительном лечении дилтиаземом наблюдалось уменьшение суточной потери белка, СТА, ИКП и постепенное увеличение СКФ. Статистически значимых различий показателей ОХ и ТГ до и после лечения получено не было.

Лацидипин, так же как и верапамил и дилтиазем, оказывал положительное влияние на СП, СТА, ФН, ИКП, однако при этом не изменял концентрации ОХ и ТГ крови.

Показатель ЦУД во всех группах имел приблизительно одинаковые результаты, которые согласуются с литературными данными, свидетельствующими о том, что при ренопаренхимной гипертензии монотерапия БКК эффективна лишь у 70-80% больных [11]. Вместе с тем остается неизученным влияние различных представителей БКК на циркадный ритм артериального давления при ХГН.

Характеристика побочных эффектов и причин отмены БКК представлена в табл. 3. Так, на фоне применения дигидропиридиновых БКК чаще наблюдались головная боль, покраснение кожных покровов, тахикардия и отеки, ставшие основной причиной отмены этой группы препаратов.

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели

Маркеры	Группы больных				
	1-я (n=25)	2-я (n=26)	3-я (n=24)	4-я (n=19)	5-я (n=18)
СП (г/сут)	1,7±0,09 1,8±0,16 2,5±0,08 ²⁽³⁾	1,9±0,11 1,3±0,04 ¹⁾ 0,6±0,04 ²⁽⁴⁾	1,8±0,12 1,9±0,05 2,2±0,09 ²⁽³⁾⁽⁸⁾	2,0±0,14 1,8±0,21 1,0±0,46 ²⁾	2,2±0,40 2,0±0,36 ¹⁽¹⁰⁾ 1,5±0,09 ⁷⁽¹⁰⁾
СКФ (мл/мин)	102,0±8,12 126,8±1,22 ¹⁾ 133,4±6,04 ²⁽³⁾	100,8±3,42 108,1±5,16 ⁴⁾ 105,6±3,44 ⁴⁾	99,8±2,50 104,9±2,98 ⁵⁾ 108,8±4,59 ⁵⁾	94,8±2,11 95,1±4,18 ⁶⁽⁹⁾ 97,6±3,23 ⁶⁾	105,9±4,24 102,8±3,25 ⁷⁾ 100,1±4,46 ⁷⁾
СТА	15,6±1,20 15,0±2,05 16,3±0,35	16,0±1,88 15,1±2,12 8,6±0,09 ²⁽³⁾⁽⁴⁾	17,6±3,21 18,3±3,24 ⁵⁾ 21,9±1,89 ⁵⁽⁸⁾	16,2±2,33 14,8±3,05 7,8±0,29 ²⁽³⁾⁽⁶⁾⁽⁹⁾	18,3±2,30 13,6±3,34 14,4±1,21 ⁷⁽¹⁰⁾
ИКП	0,33±0,011 0,39±0,041 0,53±0,080 ²⁽³⁾	0,39±0,001 0,29±0,007 0,19±0,007 ²⁽⁴⁾	0,36±0,009 0,38±0,003 0,41±0,005 ⁸⁾	0,38±0,012 0,35±0,007 0,26±0,005 ⁶⁽⁹⁾	0,32±0,003 0,28±0,004 ⁷⁾ 0,25±0,006 ⁷⁽¹⁰⁾
ФН (мкг/мл)	0,77±0,094 0,76±0,021 0,81±0,013	0,82±0,035 0,71±0,024 0,35±0,011 ²⁽³⁾⁽⁴⁾	0,75±0,078 ⁸⁾ 0,72±0,035 0,76±0,033 ⁸⁾	0,78±0,038 ⁹⁾ 0,70±0,034 0,69±0,092 ⁹⁾	0,72±0,025 ¹⁰⁾ 0,66±0,019 ⁷⁽¹⁰⁾ 0,61±0,018 ³⁽⁷⁾⁽¹⁰⁾
ОХ (ммоль/л)	7,8±0,61 6,7±0,23 5,5±0,17 ³⁾	7,5±0,17 7,2±0,20 7,0±0,25	7,4±0,54 7,0±0,22 6,6±0,28	6,9±0,12 ⁹⁾ 6,6±0,25 6,5±0,18	7,5±1,33 7,2±2,53 6,6±2,16
ТГ (ммоль/л)	2,3±0,23 2,2±0,18 2,0±0,09	2,4±0,40 2,1±0,32 1,7±0,18	2,1±0,33 1,8±0,42 1,4±0,28 ⁵⁾	1,9±0,09 1,8±0,12 ⁹⁾ 1,8±0,35	1,7±0,29 1,5±0,25 1,5±0,14
ЦУД (%)	18(72,0%)	17(65,4%)	15(62,5%)	13(68,4%)	14(77,8%)

Примечания: ¹⁾ различия аналогичных показателей до лечения и через 3 недели от начала терапии статистически достоверны; ²⁾ различия аналогичных показателей до лечения и через 3 года от начала терапии статистически достоверны; ³⁾ различия аналогичных показателей через 3 недели и 3 года статистически достоверны; ⁴⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 2-й групп статистически достоверны; ⁵⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 3-й групп статистически достоверны; ⁶⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 4-й групп статистически достоверны; ⁷⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 5-й групп статистически достоверны; ⁸⁾ различия между аналогичными показателями 2-й и 3-й групп статистически достоверны; ⁹⁾ различия между аналогичными показателями 2-й и 4-й групп статистически достоверны; ¹⁰⁾ различия между аналогичными показателями 2-й и 5-й групп статистически достоверны.

ОБСУЖДЕНИЕ

Все эффекты БКК с патофизиологической точки зрения можно условно разделить на 3 группы: гемодинамические, негемодинамические и не почечные. Негемодинамические эффекты БКК проявляются во влиянии на образование свободных радикалов, уменьшении перегрузки почечных клеток кальцием, препятствии образованию кальцификатов в паренхиме, снижении тубулярного транспорта натрия [5]. К непочечным качествам БКК относят антиатерогенный эффект и способность вызывать регрессию гипертрофированного миокарда левого желудочка. В контексте влияния

БКК на атерогенез показана способность дигидропиридиновых БКК уменьшать концентрацию ОХ у пациентов с эссенциальной гипертензией. Это обстоятельство приобретает особый интерес с позиции того, что у большинства гипертензивных больных ХГН развивается вторичная гиперлипидемия, нередко проявляющаяся изменением концентрации в сыворотке крови неэстерифицированных жирных кислот, общих липидов, бета-липопротеидов, фосфолипидов и лецитина.

БКК способны тормозить адгезию и агрегацию тромбоцитов, снижать образование тромбосана и простагландинов, повышать продукцию NO, а

также в некоторой степени потенцировать фибринолиз [6].

Таблица 3

Частота побочных эффектов (в числителе) и отмены (в знаменателе) подклассов БКК

Побочные эффекты БКК	Группы больных				
	1-я (n=25)	2-я (n=26)	3-я (n=24)	4-я (n=19)	5-я (n=18)
Головная боль	6(24,0%) 1(4,0%)	2(7,7%)	5(20,8%) 2(8,3%)	1(5,3%)	-
Покраснение кожных покровов	4(16,0%)	-	3(12,5%)	-	1(5,6%)
Тахикардия	4(16,0%) 1(4,0%)	1(3,8%)	2(8,3%)	1(5,3%)	1(5,6%)
Отеки	7(28,0%) 3(12,0%)	2(7,7%) 1(3,8%)	5(20,8%) 1(4,2%)	-	-
Дисфункция синусового узла	1(4,0%)	4(15,4%) 1(3,8%)	-	-	1(5,6%)

К гемодинамическим эффектам БКК относят способность оказывать влияние на системное и интрагломерулярное давление. Гемодинамические эффекты БКК играют главенствующую роль у гипертензивных больных, поскольку АГ является од-

ним из факторов, ускоряющих течение ХГН и развитие ХПН [7]. При отсутствии адекватной ренопротекции у гипертензивных пациентов ХГН существование периода сохранной функции почек обычно ограничивается 2–10 годами с момента развития АГ, после чего дебютирует ХПН.

АГ относится к важнейшим факторам прогрессирования ХГН, наличие которой устанавливают в 52,4–55% случаев [8]. АГ является первым симптомом заболевания у 38 % больных. Частота развития АГ при ХГН зависит от множества причин, среди которых: морфологический вариант ХГН, степень выраженности нефросклеротических процессов, частота обострений, уровень протеинурии, наличие нефротического синдрома, состояние почечного крово- и плазматока. Адекватное снижение системного артериального давления при хронических заболеваниях почек позволяет тормозить прогрессирование нефросклеротических процессов и предотвратить развитие почечной недостаточности [2].

Эффекты БКК в отношении почечной гемодинамики в значительной степени связаны с влиянием на ауторегуляцию гломерулярного кровотока, поддерживаемого двумя основными механизмами. Один из них – сокращение афферентной артериолы в ответ на увеличение интрагломерулярного давления. Другой определяется канальцево-клубочковой обратной связью – сигнал об изменении состава канальцевой жидкости передается на афферентный сосуд и приводит к активации потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов [9].

Ауторегуляция почечного кровотока напрямую связана с сократимостью гладких мышц артериол, которая, в свою очередь, является Ca^{2+} -зависимой. При применении БКК релаксации подвергается афферентная артериола нефрона, что приводит к увеличению притока крови к клубочку и повышению ультрафильтрации [5].

По степени влияния на механизм ауторегуляции почечного кровотока были продемонстрированы некоторые различия субклассов БКК. Так, дигидропиридиновые БКК изменяют естественную способность почек поддерживать ауторегуляцию, вызывая выраженную дилатацию афферентной артериолы. Следствием этого является передача системного давления на капилляры клубочка, что в условиях активации системной и (или) почечной ренин-ангиотензиновой и симпатoadреналовой систем усугубляет гломерулярную гипертензию – важный механизм прогрессирования ХГН [5, 10].

Метаанализ ряда контролируемых и неконтролируемых исследований эффективности антигипертензивной терапии при хронической болезни почек

длительностью до 6 месяцев показал, что 10% снижение давления от исходного приводит в среднем к 14% снижению протеинурии. При этом применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и недигидропиридиновых БКК было ассоциировано с более выраженной редукцией протеинурии в сравнении с другими препаратами [11, 13]. При этом подчеркивается, что степень снижения протеинурии была значительно больше при применении недигидропиридиновых БКК в сравнении с нифедипином (-21 % и -8%).

Важнейшим фактором прогрессирования ХГН является протеинурия [4, 6]. Считается, что дигидропиридиновые производные, эффективно снижая АГ, могут вызвать нежелательное у такой категории больных увеличение протеинурии за счет способности снижать тонус приводящей артериолы. Напротив недигидропиридиновые БКК группы дилтиазема и верапамила не влияют на тонус приводящей артериолы [5]. Следовательно, недигидропиридиновые производные могут рассматриваться с позиции гипотензивных средств, обладающих нефропротекторными качествами. Снижение протеинурии осуществляется также за счет уменьшения проницаемости гломерулярной базальной мембраны для макромолекул белка (этот эффект наступает лишь через несколько недель или месяцев от начала постоянного приема), а также торможения пролиферации мезангия и темпов склерозирования клубочков и интерстиция [12].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что при лечении диабетической нефропатии недигидропиридиновыми БКК замедление темпов прогрессирования ХПН даже сопоставимо с эффектами ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [14], а при комбинированном применении двух групп препаратов отмечается потенцирование нефропротекторных свойств.

Клинические исследования клиренса нейтральных декстранов и Ig G показали, что недигидропиридиновые БКК, в отличие от дигидропиридиновых, наряду со снижением экскреции белка приводили к существенному снижению проницаемости базальной мембраны клубочка, особенно к макромолекулам, причем подобные эффекты не зависели от величины системного давления [5].

Пролиферативные и гиперпластические изменения в почечной ткани с последующим развитием гломерулосклероза являются морфологической основой прогрессирования ХГН. Внутриклеточный Ca^{2+} играет существенную роль в этих необратимых процессах, поскольку пропролиферативные эффекты цитокинов, опосредованы увеличением содержания внутриклеточного Ca^{2+} [5]. Пролифе-

рация мезангиальных клеток человека, зависящая от цитокинов, также сопровождается увеличением содержания Ca^{2+} .

С одной стороны, БКК могут оказывать антипролиферативный эффект в отношении клубочков за счет снижения системного давления и уменьшения гипертензивного стресса в плане гломерулярных капилляров в условиях гломерулярной гипертензии. С другой, они снижают степень клубочковой гипертрофии независимо от их системного гипотензивного эффекта и оказывают влияние на интрагломерулярное давление. БКК различных классов (нифедипин, исрадиалпин, верапамил, дилтиазем) могут тормозить пролиферативную активность эндотелиоцитов, индуцированную P-FGF *in vitro* [3]. Полагают, что верапамил и дилтиазем более активны в отношении пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, чем дигидропиридиновые производные.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе длительного применения различных субклассов БКК ренопротекторные свойства установлены у лацидипина, дилтиазема и верапамила, что проявлялось достоверным снижением СП, СТА и ИКП. В этой связи они могут рассматриваться с позиции гипотензивных средств «первой линии» у гипертензивных пациентов с хроническим гломерулонефритом.

Амлодипин и нифедипин, напротив, увеличивали СП, в связи с чем их длительное использование у гипертензивных больных ХГН с АНС в виде монотерапии, очевидно, является нецелесообразным. Кроме того, учитывая неблагоприятное влияние на величину СП и частоту появления отеков, их применение окажется неоправданным при выраженной протеинурии. Вместе с тем, амлодипин

и нифедипин являются средством выбора при ренопаренхимной АГ, сочетающейся с вторичной гиперлипидемией.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Топчий ИИ. Механизмы развития прогрессирующих гломерулопатий и основные направления ренопротекции. *Врач практика* 2004; (2): 4-8
2. Luis MR, Jose LR. The kidney in arterial hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 [Suppl 1]: 50-52
3. Martinez-Maldonado M. Role of hypertension in the progression of chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 [Suppl 1]: 63-66
4. Preston RA, Singer I, Epstein M. Renal parenchymal hypertension: current concepts of pathogenesis and management. *Arch Intern Med* 1996; 156 (6): 602-611
5. Добронравов ВА, Царькова ОВ. Блокаторы кальциевых каналов в нефропротекции. *Нефрология* 2004; (1): 7-21
6. Мосина НВ, Есаян АМ. Артериальная гипертензия и протеинурия – важнейшие факторы прогрессирования почечной недостаточности. *Нефрология* 2004; (1): 22-28
7. Каюков ИГ, Есаян АМ, Кучер АГ, Ермаков ЮА. Роль функционально-гемодинамических механизмов в прогрессировании хронического гломерулонефрита. *Нефрология* 1998; (1): 7-14
8. Пиріг ЛА. Артеріальна гіпертензія як клінічно-класифікаційна ознака гломерулонефриту (огляд літератури та власних досліджень). *Журн АМН України* 2002; 8(2): 291-301
9. Лапчинська ІІ, Журило ТЄ, Селюк ММ, Громова АЄ. Ефективність лацидипіну в лікуванні хворих на хронічний гломерулонефрит та діабетичну нефропатію. *Лік справа* 2002; (2): 116-120
10. Мухин НА, Моисеев ВС, Кобалава ЖД и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер Архив* 2004; (6): 39-46
11. Таран О, Дудар І, Таран А, Валецька Р. Лікування ренопаренхімної гіпертензії. *Ліки України* 2003; (2): 11-14
12. Adamczak M, Zeier M, Dikow R, Ritz E. Kidney and hypertension. *Kidney Int* 2002; 61(80): 62-62
13. Meyer KB, Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: report from the National Kidney Foundation Task Force on cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 [Suppl 12]: 31-42
14. Leendert CP. Glomerular hypertension - an underappreciated aspect of chronic rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 [Suppl 1]: 213-229

Поступила в редакцию 18.12.2004 г.

© М.И.Петричко, В.Л.Гатцук, Д.В.Езерский, А.Ю.Бевзенко, 2005
УДК 616.61-002.151-08

М.И. Петричко, В.Л. Гатцук, Д.В. Езерский, А.Ю. Бевзенко

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

M.I.Petrichko, V.L.Gattsuk, D.V.Ezersky, A.Yu.Bevzenko

EXTRACORPORAL METHODS OF TREATMENT OF SEVERE FORMS OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Кафедра урологии и нефрологии Дальневосточного государственного медицинского университета, Отделение хронического гемодиализа Краевой клинической больницы №1 им. проф. С.И.Сергеева, Хабаровск, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ - обобщить собственный опыт лечения больных со средне-тяжелыми и тяжелыми формами геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** С 1973 по 2003 гг наблюдалось 355 пациентов со средне-тяжелой и тяжелой формами ГЛПС. В период до 1979 г. эфферентные методы терапии были применены у 48% больных (50 из 105). В дальнейшем оптимизация режимов гемодиализа (ГД) позволила применить этот метод у 128 пациентов из 180 (69,5%). Наконец, были оценены результаты лечения у 50 больных, получавших терапию только ГД, только плазмафарезом (ПФ; n=50) и у 15 пациентов с полиорганной недостаточностью, лечившихся сочетанием ГД и ПФ. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Летальность с 1973 по 1979 гг составила – 16, 1%, с 1980 по 1990 гг – 6, 1%. Дальнейшее снижение летальности было связано (с 1989 г) с внедрением ПФ. В итоге был разработан четкий алгоритм лечения больных с тяжелыми формами ГЛПС. Сразу после поступления пациенту проводится массивный ПФ (объем эксфузии плазмы не менее 1000 мл). Если у пациента не наступает восстановление диуреза, то по показаниям следует начинать ГД с антикоагуляцией фракционированными гепаринами, продолжая проведение ПФ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Лечение больных со средне-тяжелыми и тяжелыми формами ГЛПС необходимо начинать с массивного ПФ. При наличии у больного олиго-анурической стадии острой почечной недостаточности (ОПН) и проявлении показаний для ГД эту процедуру следует проводить с антикоагуляцией фракционированными гепаринами. Применение аутокриоплазмы (АКП) в повторных плазмафарезах и в стадии полиурии значительно сокращает затраты на лечение больного.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, острая почечная недостаточность, лечение.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to sum up the personal experiences with treatment of patients with moderate and severe forms of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). **PATIENTS AND METHODS.** In the period from 1973 till 2003 under observation there were 355 patients with the medium severity of the disease and severe forms of HFRS. Before 1979 efferent methods of treatment were used in 48% of the patients (50 from 105). Later the optimization of hemodialysis (HD) regimens allowed this method to be used in 128 out of 180 patients (69.5%). Finally, the estimation was made of the results of treatment of 50 patients by HD only, by plasmapheresis (PF) only (n=50) and in 15 patients with polyorganic failure treated by a combination of HD and PF. **RESULTS.** Lethality in the years from 1973 till 1979 made up 16.1%, from 1980 till 1990 - 6.1%. The further decrease of lethality (since 1989) was associated with using PF. Eventually, a clear algorithm was developed for treatment of patients with severe forms of HFRS. Immediately after admission the patient underwent massive PF (the volume of plasma exfusion not less than 1000 ml). If the patient failed to reestablish diuresis, HD with anticoagulation with fractionated heparins should be started by the indications with continuing PF. **CONCLUSION.** Treatment of patients with moderate and severe forms of HFRS should be started with massive PF. If the patient has an oligo-anuric stage of acute renal failure and indications for HD, the procedure should be accompanied with anticoagulation with fractionated heparins. Using autocryoplasma in repeated plasmaphereses and in the stage of polyuria considerably lessened the cost of treatment.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, acute renal failure, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – тяжелое природно-очаговое заболевание, вызываемое семейством Hanta-вирусов. Как известно, Дальний Восток является одним из эндемичных районов этого заболевания.

В настоящее время лечение больных ГЛПС является симптоматическим и лишь отчасти патогенетическим. Вместе с тем, течение болезни в нашем регионе часто бывает весьма тяжелым, а летальность остается еще значительной. Это побуждает к поиску специфических средств лечения,

которые должны улучшить исходы болезни и снизить летальность.

На разных этапах были достигнуты определенные успехи в лечении легких и среднетяжелых форм ГЛПС, обусловленные ранней госпитализацией в инфекционные стационары в периоды пандемий, применением кортикостероидов, специфического иммуноглобулина, гипериммунной плазмы, рибавирина, в остром периоде ГЛПС дицинона [1,2], раннего гемодиализа с инфузией свежезамороженной плазмы (СЗП). Это позволило снизить летальность с 40% до 10%. Если в 70-е

годы смерть больных тяжелыми формами ГЛПС наступала от острой почечной недостаточности (ОПН), отека легких и головного мозга, эклампсии и сепсиса, то в настоящее время это проблемой не является. При этом возросла роль иммунных, гемокоагуляционных и инфекционно-токсических нарушений.

На фоне виремии и антигенемии образуются цитотоксические иммуноглобулины М и циркулирующие иммунные комплексы, которые, взаимодействуя с системой комплемента, свертывающей калликреин-кининовой системой вызывают реакции повреждения [3], приводящие к усилению апоптоза активированных антиген-реактивных Т-лимфоцитов в рамках патологического иммунного ответа [4], что приводит к усугублению микроциркуляторных нарушений (тромбозы, некрозы, геморрагии), повышению проницаемости капилляров вследствие цитотоксического воздействия [5].

На стадии олигурии происходит снижение антиагрегационного и антикоагулянтного потенциала сосудистого эндотелия и повышение его прокоагулянтной активности [6], с последующим развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), коагуляционного шока и альтеративно-деструктивного панваскулита. Когда же вслед за вышеуказанными иммунными и сосудистыми повреждениями высвобождаются цитокины, белки острой фазы, миоглобин, запускается синдром полиорганной недостаточности (СПОН). Нередко в дебюте реконвалесценции, в стадию полиурии, развивается тотальный иммунодефицит, гипокомплементемия, снижение фагоцитарной активности лейкоцитов, что предрасполагает к присоединению вторичной инфекции.

Накопленные данные об иммунных сдвигах в патогенезе ГЛПС, позволили нам обосновать новый метод лечения тяжелых форм ГЛПС с мультиорганными нарушениями. Этим методом оказался плазмаферез (ПФ), выполненный в нашей модификации (Патент на изобретение № 95108457 / 014467 от 20.02.98), с обработкой аутоплазмы больного замораживанием, и использованием ее в последующих процедурах. В стадию полиурии ОПН возврат аутокриоплазмы дал возможность скорректировать адекватный иммунный ответ, избежать тотального иммунодефицита и присоединения вторичной инфекции.

В подтверждение вышеизложенному приводим собственные данные опыта лечения больных с данной патологией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С 1973-го по 2003 год в клинике нефрологии и гемодиализа наблюдали 355 больных со средне-

тяжелой и тяжелой формами ГЛПС (рисунок). Тяжесть течения больных ГЛПС, поступавших в клинику нефрологии и гемодиализа, была обусловлена, в основном, ОПН. Техническое несовершенство диализной аппаратуры тех лет (АИП -140, мембрана Х-100) и ее количество (4-6 диализных мест) до 1979 г. на начальных этапах, позволило применить этот метод только у 50 пациентов (48%) из 105 больных. В дальнейшем, оптимизация режимов гемодиализа с применением диализного оборудования нового поколения (СГД-8, диализная мембрана купрофан), позволили расширить показания к гемодиализу у этой группы больных и применить его уже у 128 пациентов (69,5%) из 180. Последнее десятилетие ознаменовалось применением лечебного плазмафереза и гемодиализа совместно или только плазмафереза.

С 1984-го по 2002 год были исследованы две группы больных тяжелыми формами ГЛПС с ОПН. Первая группа 50 больных, леченных только гемодиализом (до 1990 г.) и вторая группа 50 больных леченных только плазмаферезом (цели противопоставить эти два элиминационных метода не преследовалось). 15 особенно тяжелых больных ГЛПС с полиорганной недостаточностью (поражением более 3-х органов) и поступивших в отделение через две недели от момента заболевания, с анурией свыше 10 дней, лечили сочетанием ПФ с ГД. Плазмаферез проводили дискретным методом, используя гемакконы 500/300, объемом 25 мл/кг с последующей обработкой аутоплазмы замораживанием. В стадию полиурии использовали аутокриоплазму (АКП) данного больного в повторных процедурах ПФ для плазмозамещения. В криопреципитате оставались фибронектин, фибриноген, криоглобулины, патологические циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) и повреждающие антитела – иммуноглобулины М, дефектные тромбоциты, монулеары, фибрин. Проводили 2-3 процедуры плазмафереза, в зависимости от сроков поступления больных в стационар.

При выраженном тромбогеморрагическом синдроме (коагулопатии потребления), профузных кровотечениях с элементами питуитарной недостаточности и гипопроотеинемии (общ. белок ниже 50 г/л, альбумин менее 40%) плазмозамещение осуществлялось на 60% за счет донорской СЗП в первую процедуру ПФ.

Показанием к проведению гемодиализа служило развитие гиперкалиемии, отека легких или отека мозга, на фоне анурии или длительной олигурии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Летальные исходы в период с 1973-го по 1979 год составили 17 человек (16,1%). В следующем

периоде – с 1980-го по 1990 год летальность снизилась до 6,1% (11 больных). Плазмаферез хорошо зарекомендовал себя, и после опубликования первых результатов применения в лечении ГЛПС, этот метод начал использоваться в инфекционных отделениях больниц города и края. Вследствие этого, количество больных со средне-тяжелой и тяжелой формами ГЛПС в ОХГД Краевой клинической больницы №1 резко сократилось (67 человек). Поступившие в этот период больные отличались наибольшей тяжестью по соматическому статусу и наличием длительной анурии, поскольку менее тяжелые формы ГЛПС стали успешно лечиться в вышеуказанных отделениях.

Аутопсийные данные (табл. 1) свидетельствуют, что в первые 7 лет работы доминировали кровоизлияния 15 (17,9% от всех осложнений), из них – в гипофиз 7 и в головной мозг 3, кровоизлияния в надпочечники 5. Тяжелые кровотечения: у 7 (8,3%) – кровотечения в забрюшинное пространство (из них у 3 имели место разрывы почек), у 3 желудочные кровотечения, кровотечения в брюшную полость и у 2 – почечные кровотечения, гемоперикард и острая сердечно-сосудистая недостаточность – 4 случая (4,8%). У 10 (12%) имел место отек легких, у 8 (9,5%) пациентов – бактериальные осложнения (пневмония – 7, апостематозный пиелонефрит – 1).

На втором этапе (с 1980-го по 1990 год) изменилась картина фатальных осложнений: количество кровоизлияний уменьшилось до 11 (13,2% всех аутопсий). Кровоизлияния в гипофиз – в 5 случаях, у 3 кровоизлияния в головной мозг, у 3 – геморрагии в надпочечники. Резко сократились эпизоды развития отека легких – 2 (2,4%), пневмония была выявлена у 3 (3,6%), сердечно-сосудистые осложнения выявлялись вдвое реже – в 2,4% случаев, кровотечения из ЖКТ и в забрюшинное пространство (разрыв почки) встречались однократно (1,2%), почечных кровотечений не было отмечено.

Картина резко поменялась с началом применения плазмафереза в 1989 г, как средства лечения и профилактики на ранних этапах ГЛПС. Значительно уменьшилось количество ослож-

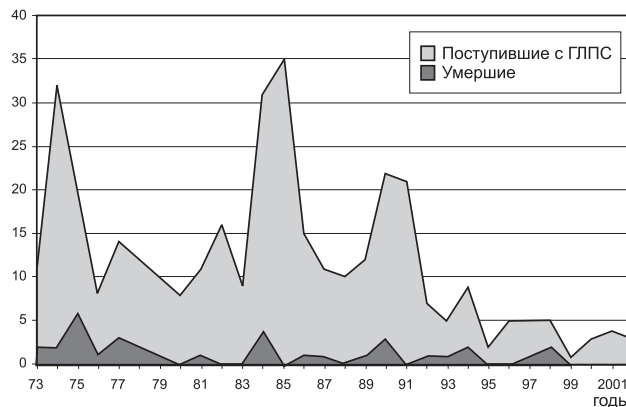


Рисунок. Больные ГЛПС, осложненной ОПН, получавшие лечение в клинике нефрологии с 1973 по 2003 гг.

нений, способных привести к летальному исходу. По-прежнему больше всего выявлено кровоизлияний – 5 (6%), из которых в гипофиз – 3 и надпочечники – 2. Количество сердечно-сосудистых осложнений осталось прежним – 2 (2,4%), а кровотечения из ЖКТ и в забрюшинное пространство стали крайне редкими.

При лечении только гемодиализом наступает быстрое снижение показателей азотистого обмена, нормализуется уровень электролитов (табл. 2). Данные показатели поддерживаются регулярными сеансами ГД. Другие из оцененных показателей достоверно не изменяются в ходе лечения ГД. Миоглобин, иммуноглобулины острой фазы, недиализабельны. Нормализация показателей наступает по восстановлению функции почек.

При этом ведение больного, долго пребывавшего на догоспитальном этапе без лечения, с анурической стадией ОПН длительностью более восьми суток, невозможно без применения гемодиализа. В последнее десятилетие улучшилось

Таблица 1

Тяжелые осложнения ГЛПС и их процентное соотношение к общему числу умерших за все годы (по данным аутопсий)

Осложнения	Период							
	1973-1979		1980-1990		1991-2002		всего	
	число	%	число	%	число	%	число	%
кровоизлияния:								
в гипофиз	7	8.3	5	6	3	3.6	15	17.9
в мозг	3	3.6	3	3.6	0	0	6	7.14
в надпочечники	5	6	3	3.6	2	2.4	10	11.9
кровотечения:								
в забрюш. пространство	7	8.3	2	2.4	1	1.2	10	11.9
в брюшную полость	2	2.4	1	1.2	0	0	3	3.57
ЖКТ-кровотечения	3	3.6	1	1.2	1	1.2	5	5.95
почечные	2	2.4	0	0	0	0	2	2.38
отек легких	10	12	2	2.4	0	0	12	14.3
бактериальные осложнения:								
пневмония	7	8.3	3	3.6	0	0	10	11.9
апостематозный пиелонефрит	1	1.2	0	0	0	0	1	1.19
сердечно-сосудистая патология	4	4.8	2	2.4	2	2.4	8	9.52
ятрогенные осложнения	1	1.2	1	1.2	0	0	2	2.38
ВСЕГО осложненных	52	62	23	27	9	11	84	100
ВСЕГО (летальных исходов)	17		11		7		35	

Таблица 2 **ОБСУЖДЕНИЕ****Лабораторные показатели при разных видах лечения ГЛПС**

Показатели	исходно	лечение ГД	лечение ПФ	ГД+ПФ
тромбоциты (тыс/мкл)	108±11	106±4	201±8	196±3
калий (ммоль/л)	5,3±0,3	3,6±0,2	5,1±0,2	3,5±0,3
мочевина (ммоль/л)	42±3,3	20±2,2	38±2,1	18±2,3
общий белок (г/л)	60±4	59,6±1,3	57,9±2	57±3
миоглобин (мг/л)	403±110	311 ±56	120±21	91±9
фибриноген	8,3 ±3,5	7, 5 ±3,8	3,5 ±2,1	3,2 ±1,8
Титр IgM	1:512-1024	1:512-1024	1 :64-0	1 :64-0
Титр IgG	1:4-1 б тыс	1:4-1 6 тыс	1 :4-8 тыс	1 :4-8 тыс

качество гемодиализа за счет применения низкомолекулярных гепаринов, которые в меньшей степени связываются с эндотелием и плазменными белками, улучшают реологические свойства крови [6], появления биосовместимых мембран и уменьшения внутреннего объема диализаторов. У больных, получавших лечение только плазмаферезом показатели менялись следующим образом: количество тромбоцитов нормализовалось уже на следующие сутки после ПФ, а агрегационная способность их нормализовалась к третьему дню после первого ПФ. Наблюдаемая, как правило, при этом заболевании, гиперфибриногенемия (8-12 г/л) приходила к норме (2-4 г/л) у 35 (70%) больных после первого ПФ, у оставшейся части больных после второго ПФ. Уровень миоглобина полностью нормализовался в 100% после второй процедуры ПФ.

Высокий титр повреждающих антител иммуноглобулинов класса М и в меньшей степени G поддерживают геморрагический синдром, вызывают цитолиз и дальнейшее повреждение эндотелия [6]. Повторный плазмаферез с возвратом аутокриоплазмы больного позволил радикально изменить и улучшить ситуацию в области иммунных нарушений. Так, патологические специфические иммуноглобулины М исчезают из крови уже после первого плазмафереза и нет их в обработанной плазме больного. После первого же ПФ исчезают из крови криоглобулины. Возврат оставшейся части АКП больного в стадию полиурии ОПН позволил нормализовать иммунологическую ситуацию к 9-10-му дню, избежать тотального иммунодефицита, а значит избежать вторичной инфекции (у больных, получающих ПФ и АКП, инфекции не отмечалось ни в раннем периоде, ни за 4-8 лет наблюдений за больными, перенесшими тяжелую форму ГЛПС).

Нормализация показателей азотистого обмена происходила к 10-14-му дню при лечении больных ПФ. При лечении тяжелых форм ГЛПС только гемодиализом срок восстановления функции почек затягивался до 21-30 дней.

Необходимо отметить, что если больной получал ПФ и лечение было начато своевременно, то длительность анурии не превышала трех дней.

Применение ПФ в ранних стадиях заболевания ГЛПС позволяет предотвратить почечную недостаточность, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, нарушения процессов микроциркуляции и полиорганной недостаточности. Возврат об-

работанной аутоплазмы (АКП) позволяет избежать иммунодефицита, потери неспецифических иммуноглобулинов, гормонов и необходимых биологически активных веществ, удешевить и обезопасить экстракорпоральную процедуру (снижение риска инфекций крови) и присоединения на этом фоне вторичной инфекции.

Данный способ лечения позволяет радикально изменить ситуацию в лечении тяжелых форм ГЛПС с полиорганной недостаточностью в лучшую сторону – уменьшение летальности и повышение эффективности лечения.

Начиная с 1995 года, был разработан четкий алгоритм лечения больных с тяжелыми формами ГЛПС: сразу после поступления больному проводится массивный ПФ (объем эксфузии плазмы не менее 1000 мл). Если у больного не наступает восстановление диуреза, то по показаниям начинают проводить ГД с антикоагуляцией фракционированными гепаринами (фраксипарин), продолжая проведение ПФ. Таким образом, удается компенсировать ОПН и не дать развиваться тяжелым, иммунологически обусловленным осложнениям. По нашим наблюдениям, при таком лечении быстрее всего наступала нормализация уровня мочевины, калия плазмы, миоглобина, фибриногена и иммуноглобулинов. Таким образом, сочетание ПФ и ГД обладает преимуществами обоих методов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение больных средне-тяжелыми и тяжелыми формами ГЛПС необходимо начинать с массивного ПФ – это может предотвратить развитие или прогрессирование ОПН, избежать развития кровотечений и других экстраренальных осложнений.

При наличии у больного олиго-анурической стадии ОПН, при появлении показаний для проведения гемодиализа, данную процедуру следует проводить с использованием низкомолекулярных фракционированных гепаринов. Проведение ПФ в диализном контуре улучшает прогноз течения заболевания.

Применение АКП в повторных плазмаферезах и в полиурию значительно сокращает затраты на лечение больного, ускоряет процесс его выздоровления и уменьшает опасность инфекционных осложнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Давидович ИМ, Сиротин БЗ, Паршина ТА. Влияние этамзилата натрия на антикоагуляционную и антиагрегационную активность сосудистого эндотелия у больных ГЛПС. *Тер арх* 1999; (6): 49-53
2. Давидович ИМ, Паршина ТА. Состояние тромбоцитарного, сосудистого и эритроцитарного звеньев гемостаза у больных с тяжелой формой ГЛПС при лечении гемодиализом. *Тер арх* 1999; (11): 29-31

3. Стручков ПВ, Константинов НА, Лаврентьев ВВ, Чучалин АГ. Скрининг-тест для оценки свойств иммунных комплексов. *Лаб дело* 1985; (7): 410-412

4. Ивашина ВА, Маркелова ЕВ. Роль цитокинов в иммунопатогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом в регионе циркуляции разных серотипов Хантанвируса. *Цитокины и воспаление* 2004; 3 (1): 39-43

5. Terajima M, Van Epps HL, Li D, Leporati AM et al. Generation of recombinant vaccinia viruses expressing Puumala virus proteins and use in isolating cytotoxic T cells specific for Puumala virus. *Virus Res* 2002; 84(1-2): 67-77

6. Ильин АП, Богоявленский ВФ. *Тромбофилия при гемодиализе у больных хронической почечной недостаточностью и ее фраксипаринопрофилактика*. Казанская государственная медицинская академия, кафедра терапии и семейной медицины, ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, пособие для врачей, 2001; 32

Поступила в редакцию 14.12.2004 г.

© Ю.А.Ермаков, Н.И.Вишняков, Г.Б.Ковальский, 2005
УДК 616.61-008.64-036.92-036.2(471.23)-091.5

Ю.А.Ермаков, Н.И.Вишняков, Г.Б.Ковальский

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ, ПО ДАННЫМ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЗА 1993-2003 ГОДЫ

Yu.A.Ermakov, N.I.Vishnyakov, G.B.Kovalsky

CHRONIC RENAL FAILURE IN NEPHROLOGIC PATIENTS IN ST.PETERSBURG ACCORDING TO THE DATA OF PATHOANATOMICAL EXAMINATIONS FOR THE YEARS 1993-2003

Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра общественного здоровья и здравоохранения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П.Павлова, Городское бюро патологоанатомической экспертизы при Комитете по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Оценить структуру и показатели летальности и ориентировочных характеристик смертности нефрологических больных в Санкт-Петербурге с 1993-го по 2003 годы. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проанализировано 11 0287 протоколов патологоанатомических вскрытий, результаты которых оценивались как минимум тремя независимыми экспертами. Критерием выборки являлось наличие нефрологической патологии. В дальнейшем отобрано 16 075 протоколов умерших в случае обнаружения нефрологической патологии в сочетании с хронической почечной недостаточностью (ХПН). С учетом населения Санкт-Петербурга (данные паспортных столов и переписи населения, технологии и порядка проведения патологоанатомической экспертизы, общего числа умерших), рассчитывалось число умерших с наличием нефрологической патологии и ХПН на 1 млн населения в месяц в зависимости от непосредственной причины смерти согласно МКБ-9 и МКБ-10. Смертность от каждой причины оценивалась за каждый месяц наблюдения, что в последующем позволило проанализировать соответствующие средние ($\bar{X}$) и стандартные отклонения ($\pm SD$), как основного признака вариабильности временного ряда, и ошибки среднего (m), как меры визуализации этой изменчивости. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Хроническая почечная недостаточность не является основной причиной смерти у нефрологических больных с ХПН в настоящий момент. Основная часть нефрологических больных умирает от патологии сердечно-сосудистой системы, не доживая до развития ХПН. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Заболевания сердечно-сосудистой системы являются главной причиной летального исхода у нефрологических больных. С 1993-го по 2003 годы. Сахарный диабет не является основной причиной смерти у больных с ХПН в условиях оказания специализированной нефрологической и эндокрино-логической помощи в Санкт-Петербурге.

Ключевые слова: нефрология, хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность, эпидемиология, летальность, смертность.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to assess the structure and indices of lethality and approximate characteristics of mortality of nephrologic patients in St.Petersburg during the years 1993-2003. **PATIENTS AND METHODS.** The records of 110287 postmortal examinations were analyzed. Their results were assessed by at least three independent experts. The criterion of selection was the presence of a nephrologic pathology. Later on 16075 records were selected where the nephrologic pathology was combined with chronic renal failure (CRF). With the population of St.Petersburg taken into account (the data of the passport offices and the census of population, the technology and order of pathoanatomical examination, total number of the dead), the number of the dead with nephrologic pathology combined with chronic renal failure was counted per 1 million of population in a month depending on the direct cause of death according to the International Classification of Disease (ICD) -9 and ICD-10. Mortality from each cause was estimated for each month of observation that later allowed to make an analysis of the corresponding mean ($\bar{X}$) and standard deviations ($\pm SD$) as the main sign of variability of the temporal row and standard errors of the mean (m) as a measure of visualization of this variability. **RESULTS.** At the present time chronic renal failure is not the main cause of death in nephrological patients with CRF. The main part of nephrological patients die from cardio-vascular diseases, not having lived till CRF. **CONCLUSION.** Diseases of the cardio-vascular system were the main cause of lethal outcomes in nephrological patients at the period from 1993 till 2003. Diabetes mellitus is not the main cause of death in CRF patients given specialized nephrological and endocrinological care in St.Petersburg.

Key words: nephrology, chronic renal disease, chronic renal failure, epidemiology, lethality, mortality.

ВВЕДЕНИЕ

В предыдущих исследованиях мы обсудили частоту выявления нефрологической патологии в Санкт-Петербурге, по данным патологоанатомических исследований с 1993-го по 1997 годы [1].

При этом отмечалось, что хроническая почечная недостаточность (ХПН) не является главной непосредственной причиной смерти у нефрологических

ких больных, и большинство пациентов с ренопаренхиматозными заболеваниями просто «не доживают» до развития терминальной почечной недостаточности и умирают вследствие других причин (прежде всего – заболеваний сердечно-сосудистой системы и болезней легких).

В настоящем исследовании мы проанализировали структуру и динамику непосредственных причин смерти у нефрологических больных с ХПН в Санкт-Петербурге (Ленинграде), по данным аутопсий, на большом материале – за 10 лет (с 1993-го по 2003 годы включительно), что позволило проверить нами ранее высказанные предположения.

Актуальность настоящей проблемы обуславливается тем, что, как правило, о частоте выявления ХПН судят, исходя из оценки распространенности терминальной почечной недостаточности [2, 3, 4]. Подобный подход очень важен для планирования объемов заместительной терапии. В то же время одной из важнейших проблем современной нефрологии является ведение больных на ранних стадиях ХПН [5] с помощью различных консервативных методов. Решение задачи замедления прогрессирования ХПН во многом связано с общностью механизмов постепенного уменьшения функции почек в относительной независимости от этиологической характеристики заболевания. Общность патогенетических механизмов развития ХПН продиктовало появление понятия хронической болезни почек (ХБП) [6]. В этом плане оценка распространенности ХБП на основании частоты выявления «почечной смерти» неадекватна, т.к. скорости прогрессирования различных нозологических форм ХБП значительно различаются. С другой стороны, особенностью течения ХБП является наличие длительного скрытого периода без выраженной клинической симптоматики, что затрудняет своевременную диагностику и лечение данной категории больных. В современной нефрологической литературе этот факт нашел отражение в понятии недиагностируемого и нелечимого («under-diagnosed» and «under-treated») заболевания почек [6].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализировано 110 287 протоколов патологоанатомических исследований Городского бюро патологоанатомической экспертизы при Комитете по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга с 1993-го по 2003 годы включительно. Согласно методике, описанной нами ранее [1], было отобрано 16075 протоколов вскрытий нефрологических больных, у которых регистрировалась ХПН. Зная общее число умерших взрослых больных в городе за месяц и год, долю вскрытий как в амбулаторной, так и в госпитальной сетях поме-

сячно (от 47 до 60 процентов от общего числа умерших), число населения, можно ориентировочно оценить смертность в изучаемой выборке больных.

Понятно, что при такой постановке вопроса $\text{СМЕРТНОСТЬ} = \text{ЛЕТАЛЬНОСТИ} \times (100 / \text{ПРОЦЕНТ ВСКРЫТИЙ})$

Однако мы заведомо допускаем ошибку. Она связана с допущением того, что среди вскрытых и не вскрытых трупов структура причин смерти и всех остальных диагнозов одинаковы. Данное положение спорно, однако оно включает в себя во многом случайную величину, которая зависит от религиозных установок, желаний родственников погибшего, желаний врача и т.п.

Углубленный патологоанатомический анализ характеризовался оценкой как минимум тремя независимыми экспертами нозологической трактовки непосредственной причины смерти, сопоставлением клинических, лабораторных и аутопсийных данных. Кодирование причин смерти на протяжении исследования производилось согласно МКБ-9 и МКБ-10. В последующем диагнозы, которые были учтены по МКБ-9, приводились в соответствие с МКБ-10, что могло вызвать некоторые неточности. Перекодировка выполнялась согласно рекомендациям Комитета по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга от 1998 г. [7] Для уменьшения роли последних наиболее родственные заболевания объединялись в единые графы. Так, например, не учитывалась локализация острого инфаркта миокарда (класс IX), острого нарушения мозгового кровообращения (класс VI), особенности стенокардитического синдрома и атеросклеротических поражений (класс VI).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Структура непосредственных причин смерти больных с обнаружением нефрологической патологии и ХПН по результатам УПА. Для анализа структуры основных причин смерти у нефрологических больных с наличием ХПН, подвергшихся углубленному патологоанатомическому исследованию (УПА) за изучаемый промежуток времени, рассчитывалось их процентное соотношение каждой непосредственной причины смерти к общему числу умерших нефрологических больных с наличием ХПН, подвергшихся УПА (табл. 1).

Обращает внимание тот факт, что наиболее частой непосредственной причиной смерти у больных с нефрологической патологией и ХПН являются заболевания сердца и сосудов атеросклеротического генеза. Видно, что больные с ХПН умирают от сердечно-сосудистых осложнений намного чаще, чем от терминальной почечной недостаточности. При этом сахарный диабет не является доминирующей

Таблица 1

Структура непосредственных причин смерти при наличии нефрологической патологии и ХПН в процентном соотношении помесячно согласно МКБ-10 за 1993-2003 годы включительно (N=132)

Причина смерти	Средняя доля за мес в %	± m	SD
Инфекции (Класс I) в том числе:	3.149	0.061	0.701
Сальмонеллез (A02.1-A02.8)	1.129	0.136	1.563
Туберкулез (все формы A15-A19)	0.674	0.084	0.965
Вирусный гепатит (все формы B15-B19)	0.147	0.046	0.529
Злокачественные новообразования (Класс II)	8.508	0.042	0.483
Эндокринные расстройства (Класс IV) в том числе:	1.219	0.038	0.437
Сахарный диабет (E10-E14)	1.081	0.112	1.287
Болезни сердца и сосудов (класс IX и G40-G47) в том числе:	42.67	0.102	1.172
Острый инфаркт миокарда (I20-I25 исключены I20.0, I25.3)	5.869	0.367	4.217
Старый инфаркт миокарда (аневризма сердца I25.3, исключены I20.0, I20.9, I20.10)	2.155	0.234	2.689
Другие формы хронической ИБС (стенокардия с развитием острой коронарной недостаточности I20.0, I25.3, I20.9, I20.10)	3.299	0.085	0.977
Острая легочно-сердечная недостаточность (без учета тромбоэмболии легких на фоне нефротического синдрома, без уточнения нозологической причины)	4.252	0.265	3.045
Хроническая легочно-сердечная недостаточность без уточнения (I27.9)	20.05	0.218	2.505
Острое нарушение мозгового кровообращения любой локализации, включая внутримозговое кровоизлияние и инфаркт, стволы и мозжечковые инсульты и инфаркты (I60-I69., G40-G47)	4.585	0.229	2.631
Тромбозы и тромбоэмболии при атеросклерозе другой локализации (I70.1, I70.2, I70.8, I70.9)	3.252	0.199	2.281
Болезни легких (класс X) в том числе:	13.092	0.114	1.310
Бактериальная пневмония без уточнения возбудителя (J15.9)	0.153	0.049	0.563
Пневмония (без уточнения возбудителя J18.9)	0.064	0.472	5.423
Болезни желудочно-кишечного тракта (класс XI)	5.831	0.050	0.575
Болезни почек (класс XIV) в том числе:	10.648	0.073	0.839
Острый гломерулонефрит (с развитием острой почечной недостаточности N17.0, N17.1, N17.2)	0.068	0.036	0.411
Хронический гломерулонефрит (с развитием терминальной почечной недостаточности вследствие диффузного склерозирующего гломерулонефрита, N18)	0.584	0.091	1.046
Острая почечная недостаточность (без уточнения причины N17.8, N17.9)	0.289	0.080	0.919
Хроническая почечная недостаточность (без уточнения причины, N18.9-N19)	3.710	0.324	3.723
Инфекции почек с развитием терминальной почечной недостаточности (без уточнения возбудителя, N10-N15, исключены N16 – тубулоинтерстициальные поражения при инфекционных заболеваниях, новообразованиях и других болезнях, классифицированных в других рубриках)	3.777	0.229	2.631
Системные заболевания (класс XIII)	0.648	0.023	0.264
Травмы (класс XIX)	0.526	0.029	0.333
Отравления (класс X) в том числе:	0.845	0.056	0.643
отравление алкоголем (X45)	0.703	0.143	1.643
Прочие заболевания			
в том числе:	13.010	0.035	0.402
Подагра (M10-M10.9) без развития терминальной почечной недостаточности	0.009	0.008	0.092
Железодефицитные анемии (D50)	0.008	0.008	0.092
Апластическая анемия (D61)	0.018	0.012	0.138
Бактериальный менингит (G00)	0.055	0.027	0.310

причиной смерти нефрологических больных в Санкт-Петербурге (Ленинграде).

Анализ летальности (на 1 млн. населения в месяц), выявления непосредственных причин смерти у нефрологических больных с наличием ХПН. Анализ летальности в изучаемой выборке представлен в табл. 2. Самое главное – это факт доминирующего значения болезней сердца и сосудов, сосудистых заболеваний головного мозга атеросклеротического генеза в формировании показателей летальности у нефрологических больных с наличием ХПН.

Анализ ориентировочной смертности (на 1 млн. населения в месяц) на основе выявления

непосредственных причин смерти у нефрологических больных с наличием ХПН. Показатели основных непосредственных причин расчетной смертности у нефрологических больных с ХПН представлены в табл. 3. Опять же отметим, что как непосредственная причина смерти терминальная почечная недостаточность выявляется только у 246.756 человек на 1 млн. населения в год. В то же время от всех остальных причин умирает приблизительно в 10 раз больше пациентов. При этом доминируют заболевания сердечно-сосудистой системы и болезни легких. Объем выборки позволяет не указывать величины t-критерия Стьюдента.

Таблица 2

**Показатели смертности при наличии нефрологической патологии и ХПН на 1 млн населения
в месяц согласно МКБ-10 за 1993-2003 годы включительно**

Непосредственная причина смерти	Среднее	±m
Инфекции (Класс I) в том числе:	6.445	0.113
Сальмонеллез (A02.1-A02.8)	2.18	0.247
Туберкулез (все формы A15-A19)	1.67	0.124
Вирусный гепатит (все формы B15-B19)	0.285	0.089
Злокачественные новообразования (Класс II)	17.996	0.081
Эндокринные расстройства (Класс IV) в том числе:	2.496	0.079
Сахарный диабет (E10-E14)	2.218	0.236
Болезни сердечно-сосудистой системы (Класс IX) в том числе	88.851	0.232
Острый инфаркт миокарда (I20-I25 исключены I20.0, I25.3)	12.36	0.888
Другие формы хронической ИБС (стенокардия с развитием острой коронарной недостаточности I20.0, I25.3, I20.9, I20.10)	2.868	0.398
Старый инфаркт миокарда (аневризма сердца I25.3, исключены I20.0, I20.9, I20.10)	4.716	0.558
Острая легочно-сердечная недостаточность (без учета тромбоэмболии легких на фоне нефротического синдрома, без уточнения нозологической причины I27.9)	9.147	0.793
Хроническая легочно-сердечная недостаточность без уточнения	4.072	0.426
Острое нарушение мозгового кровообращения любой локализации, включая внутримозговое кровоизлияние и инфаркт, стволы и мозжечковые инсульты и инфаркты (I60-I69, G40-G47)	9.621	0.626
Тромбозы и тромбоэмболии при атеросклерозе другой локализации (I70.1, I70.2, I70.8, I70.9)	2.432	0.253
Болезни органов дыхания в том числе:	27.190	0.256
Пневмококковая пневмония	0.351	0.107
Пневмония без уточнения возбудителя	15.917	0.891
Болезни желудочно-кишечного тракта	11.646	0.099
Болезни почек в том числе:	21.071	0.144
Острый гломерулонефрит (с развитием острой почечной недостаточности N17.0, N17.1, N17.2)	0.138	0.071
Хронический гломерулонефрит (с развитием терминальной почечной недостаточности вследствие диффузного склерозирующего гломерулонефрита, N18)	1.171	0.181
Острая почечная недостаточность (без уточнения причины N17.8, N17.9)	0.593	0.176
Хроническая почечная недостаточность (без уточнения причины, N18.9+N19)	8.050	0.572
Инфекции почек с развитием терминальной почечной недостаточности (без уточнения возбудителя, N10-N15, исключены N16 – тубулоинтерстициальные поражения при инфекционных заболеваниях, новообразованиях и других болезнях, классифицированных в других рубриках)	11.342	0.229
Системные заболевания (класс XIII)	0.856	0.043
Травмы ((классы I, XIII))	0.584	0.038
Отравления (класс X) в том числе:	1.749	0.112
Токсическое действие алкоголя (X45)	1.466	0.309
Прочие	24.611	0.129

ОБСУЖДЕНИЕ

Складывается впечатление, что проблема ведения ХПН у нефрологических больных в настоящих условиях Санкт-Петербурга далеко не исчерпывается применением методов заместительной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ). Терминальная почечная недостаточность не является главной причиной смерти больных с ХБП. Заболевания сердечно-сосудистой системы являются основным лимитирующим фактором для продолжительности жизни данного контингента пациентов. Поэтому можно предположить, что наличие ХБП резко увеличивает потребность в оказании кардиологической помощи больному в современных условиях.

С другой стороны, напрашивается предположение, что чем более нефрологи задерживают скорость развития ХПН, тем больше риск смерти больных от неренальных причин. Это может сдерживать рост потребности в заместительных ме-

тодах терапии терминальной почечной недостаточности. Организационные мероприятия по развитию нефрологической службы необходимо во многом ориентировать на оказание кардиологической и пульмонологической помощи с учетом специфики больных с ХПН.

Интересно, что сахарный диабет в отличие от США, Австралии и стран Западной Европы не является основной причиной смерти пациентов с ХПН в Санкт-Петербурге. Можно предположить, что сахарный диабет реализует себя как причина летального исхода через острые и хронические поражения сердечно-сосудистой системы. Этот факт заставляет задуматься об адекватности эндокринологического пособия. Вероятно, многие больные с сахарным диабетом не доживают до развития терминальной почечной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют прийти к следующим предположениям:

Таблица 3

**Расчетные показатели смертности при наличии нефрологической патологии и ХПН
на 1 млн населения в месяц согласно МКБ-10 за 1993-2003 годы включительно (N=132)**

Непосредственная причина смерти	Среднее	±m
Инфекции (Класс I) в том числе:	6.445	0.113
Сальмонеллез (A02.1-A02.8)	2.18	0.247
Туберкулез (все формы A15-A19)	1.67	0.124
Вирусный гепатит (все формы B15-B19)	0.285	0.089
Злокачественные новообразования (Класс II)	17.996	0.081
Эндокринные расстройства (Класс IV) в том числе:	2.496	0.079
Сахарный диабет (E10-E14)	2.218	0.236
Болезни сердечно-сосудистой системы (Класс IX и G40-G47) в том числе:	88.851	0.232
Острый инфаркт миокарда (I20-I25 исключены I20.0, I25.3)	15.085	0.888
Другие формы хронической ИБС (стенокардия с развитием острой коронарной недостаточности I20.0, I25.3, I20.9, I20.10)	6.767	0.398
Старый инфаркт миокарда (аневризма сердца I25.3, исключены I20.0, I20.9, I20.10)	4.716	0.558
Острая легочно-сердечная недостаточность (без учета тромбоэмболии легких на фоне нефротического синдрома, без уточнения нозологической причины I27.9)	9.147	0.793
Хроническая легочно-сердечная недостаточность без уточнения	42.696	0.426
Острое нарушение мозгового кровообращения любой локализации, включая внутримозговое кровоизлияние и инфаркт, стволые и мозжечковые инсульты и инфаркты (I60-I69. G40-G47)	9.621	0.626
Тромбозы и тромбоэмболии при атеросклерозе другой локализации (I70.1-I70.2, I70.8, I70.9)	2.432	0.253
Болезни органов дыхания (класс X) в том числе:	27.190	0.256
Пневмококковая пневмония	0.351	0.107
Пневмония без уточнения возбудителя	15.917	0.891
Болезни желудочно-кишечного тракта (класс XI)	11.646	0.099
Болезни почек (класс XIV) в том числе:	22.174	0.144
Острый гломерулонефрит (с развитием острой почечной недостаточности N17.0, N17.1, N17.2)	0.138	0.071
Хронический гломерулонефрит (с развитием терминальной почечной недостаточности вследствие диффузного склерозирующего гломерулонефрита, N18)	1.171	0.181
Острая почечная недостаточность (без уточнения причины N17.8, N17.9)	0.593	0.176
Хроническая почечная недостаточность (без уточнения причины, N18.9+N19)	10.050	0.572
Инфекции почек с развитием терминальной почечной недостаточности (без уточнения возбудителя, N10-N15, исключены N16 – тубулоинтерстициальные поражения при инфекционных заболеваниях, новообразованиях и других болезнях, классифицированных в других рубриках)	11.342	0.229
Системные заболевания (класс XIII)	0.856	0.043
Травмы (классы XIX)	0.584	0.038
Отравления (класс X) в том числе:	1.749	0.112
Токсическое действие алкоголя (X45)	1.466	0.309
Прочие	24.611	0.129

- Хроническая почечная недостаточность не является основной причиной смерти у нефрологических больных с ХПН в настоящий момент.

- Основная часть нефрологических больных с ХПН умирает от патологии сердечно-сосудистой системы, не доживая до развития терминальной почечной недостаточности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ермаков Ю.А., Каюков И.Г., Ковальский Г.Б., Черемичина И.А. Частота выявления нефрологической патологии в Санкт-Петербурге, по данным патологоанатомических исследований за 1993-1997 гг. *Нефрология* 1999; 3(3): 62-69

2. U.S. Renal Data System./USRDS 2001 Annual Data Report (ADR), //http:// www.kidney.org/general

3. U.S. Renal Data System./USRDS 2002 Annual Data Report (ADR), 2002//http:// www.kidney.org/general

4. U.S. Renal Data System./USRDS 2003 Annual Data Report (ADR), 2003 //http:// www.kidney.org/general

5. Brenner B.M. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 1985; 3 (2): 324-327

6. Levin A. The advantage of a uniform terminology and staging system for chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (8): 1446-1451

7. Красильников ИА, Машкова ИВ, Мусийчук ЮИ и др. *Пособие по использованию Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра*. СПб., 2003; 126

Поступила в редакцию 03.11.2004 г.

© О.С.Рытикова, В.М.Брюханов, Я.Ф.Зверев, И.Е.Госсен, 2005
УДК 616.613-005.4-08.761].001.5

О.С.Рытикова, В.М.Брюханов, Я.Ф.Зверев, И.Е.Госсен

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ФУРОСЕМИДА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ПОЧЕК

O.S.Rytikova, V.M.Bryukhanov, Ya.F.Zverev, I.E.Gossen

ANTIOXIDANT ACTIVITY OF FUROSEMID UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL ISCHEMIA OF THE KIDNEYS

Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, Барнаул, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить влияние фуросемида на показатели оксидантного и антиоксидантного статусов почки в условиях острой экспериментальной ишемии. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Ишемию почки вызывали у крыс перевязкой левой почечной артерии на 4 часа. Фуросемид в дозе 20 мг/кг вводили внутривенно за 1, 3 и 10 часов до ишемии. Определяли общую оксидантную активность и тиобарбитуратчувствительные продукты перекисного окисления липидов. Антиоксидантный статус оценивали по изменению показателей общей антиоксидантной активности (ОАА), а также активности антиоксидантных ферментов каталазы, супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В экспериментах *in vivo* установлено, что при введении фуросемида показатели оксидантного статуса практически не отличались от таковых у контрольных животных на фоне четырехчасовой ишемии. Показатели антиоксидантной активности, напротив, существенно изменялись под влиянием диуретика. Если в контрольных опытах резкий рост уровня свободных радикалов в условиях ишемии активировал в почках антиоксидантную систему, предварительное введение фуросемида предотвращало активацию ОАА в ишемизированных почках. Максимальный эффект отмечался при введении диуретика за 10 часов до ишемии. Активность каталазы коррелировала с изменениями активности ОАА. Изменения активности СОД и ГПО были менее выражены. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, в прямых опытах с экспериментальной острой ишемией почки показано, что фуросемид повышает устойчивость почечной ткани к гипоксии, предотвращая активацию антиоксидантной системы. Вполне возможно, что способность диуретика угнетать интенсивность процессов свободнорадикального окисления вносит вклад в защиту почки от ишемического повреждения.

Ключевые слова: экспериментальная ишемия почки, свободнорадикальное окисление, фуросемид.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study effects of furosemid on the indices of oxidant and antioxidant statuses of the kidney under conditions of acute experimental ischemia. **MATERIAL AND METHODS.** Ischemia of the kidney was caused in rats by ligation of the left renal artery for 4 hours. Furosemid (20 mg/kg) was injected intraperitoneally 1, 3 and 10 hours before ischemia. Total oxidant activity and thiobarbiturate sensitive products of lipid peroxidation were determined. The antioxidant status was estimated by changes of the indices of total antioxidant activity (TAA) and by activity of antioxidant enzymes - catalase, superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPO). **RESULTS.** Experiments *in vivo* have shown that after injection of furosemide the oxidant status indices did not practically differ from those in control animals against the background of four hour long ischemia. In contrast, the antioxidant activity indices were substantially changed under the influence of the diuretic. If in control experiments the dramatic growth of the radical level in ischemia activated the antioxidant system in the kidneys, the preliminary injection of furosemide prevented activation of TAA in ischemic kidneys. The maximal effect was noted after injection of the diuretic 10 hours before ischemia. The catalase activity correlated with the changes of TAA activity. Changes of activity of SOD and GPO were less pronounced. **CONCLUSION.** In direct experiments with experimental acute ischemia of the kidney it was shown that furosemid increased the resistance of the renal tissue to hypoxia thus preventing activation of the antioxidant system. It is fairly possible that the ability of the diuretic to suppress the intensity of processes of free radical oxidation is a good contribution to prevent an ischemic lesion of the kidney.

Key words: experimental ischemia of the kidney, free radical oxidation, furosemid.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемия органов сопровождается многие патологические состояния. В связи с этим профилактика и лечение ишемических поражений представляет большой интерес. Значительное число работ посвящено защите от ишемии миокарда и головного мозга. Между тем, ишемия почек – также явление нередкое, возникающее при недостаточности кровообращения почек или единственно функционирующей почки. Зачастую ишемические повреждения почек приводят к развитию

ОПН. Несмотря на современные подходы к лечению, включая гемодиализ и хирургические методы, смертность от данной патологии остается высокой.

В настоящее время при ишемии почек успешно применяют хирургические методы лечения. Восстановление кровообращения почек с помощью реконструкции почечной артерии или эндоваскулярной ангиопластики, по оценкам клиницистов, занимает центральное место в лечении больных с ишемической болезнью почек и дает хорошие результаты [1].

Несмотря на большие достижения в данной области, возможности профилактики и консервативной терапии данной патологии изучены мало.

В то же время, ряд авторов отмечает, что превентивное введение некоторых препаратов, в том числе и диуретиков, таких как фуросемид, этакриновая кислота и маннит, предохраняет почку от ишемического повреждения или ослабляет его [2–5].

Как принято считать, одним из вероятных механизмов противоишемического действия диуретиков является выраженный сдвиг в гидродинамике нефрона. Одна из причин этого сдвига – значительное подавление реабсорбции натрия, связанное с блокадой энергетических процессов, обеспечивающих транспорт иона в каналах. Угнетение окислительного метаболизма в почечном эпителии приводит к уменьшению потребления энергии и кислорода и повышению выносимости почечной ткани к гипоксии [2, 3, 4]. Не исключено поэтому, что в противоишемическом действии диуретиков в связи с угнетением процессов реабсорбции в нефронах и снижением потребления кислорода определенную роль играют возникающие изменения гемодинамики [2, 6].

Наряду с этим, учитывая, что в развитии ишемии, как показано нами ранее, существенную роль играют процессы свободнорадикального окисления [7], возникло предположение, что защитное действие диуретиков при ишемии может быть связано с изменением активности антиоксидантной системы клетки, либо с влиянием на уровень свободных радикалов в ишемизированной ткани.

Одним из диуретиков, на защитное действие которого при ишемии указывают авторы, является фуросемид. В связи с этим, целью данного исследования стало изучение влияния фуросемида на свободнорадикальное окисление в почке при экспериментальной ишемии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами была использована разработанная в нашей лаборатории модель острой экспериментальной ишемии почки. Данная модель позволяет оценить активность оксидантной и антиоксидантной систем в почечной ткани при ишемии почек небольшой продолжительности [7].

Опыты *in vivo* по изучению возможных антиоксидантных свойств фуросемида проводили на беспородных крысах-самцах. Для эксперимента брали три группы животных. Фуросемид вводили внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг за 1 час до перевязки левой почечной артерии в первой группе животных, за 3 часа – во второй и за 10 часов – в третьей. Влияние диуретика на процессы свободнорадикального окис-

ления изучали на фоне четырехчасовой ишемии, так как, согласно нашей модели экспериментальной ишемии почек, максимальные изменения в оксидантном и антиоксидантном статусах возникают через четыре часа после перевязки артерии.

Процесс свободно радикального окисления оценивали как единство оксидантной и антиоксидантной систем. Для исследования брали обе почки, в гомогенате которых определяли изменения показателей оксидантного статуса. Общую оксидантную активность (ООА) – суммарный показатель концентрации всех прооксидантов и свободно радикальных метаболитов – оценивали по накоплению в ткани почек продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), реагирующих с тиобарбитуровой кислотой. Для оценки оксидантного статуса определяли также концентрацию малонового диальдегида (МДА) и других тиобарбитурчувствительных продуктов (ТБРП), образующихся в ходе реакций ПОЛ.

Антиоксидантную активность в гомогенате почек оценивали по изменению интегративного показателя антиоксидантной активности (ОАА) и активности антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ), глутатионпероксидазы (ГПО). ОАА определяли по степени ингибирования Fe^{2+} /аскорбат-индуцированного окисления ТВИН-80 гомогенатом ткани. Активность КАТ определяли по содержанию цветных комплексов молибдата натрия с перекисью водорода. Активность СОД – по реакции восстановления нитротетразолия супероксидными радикалами. Маркером активности ГПО служило определение неокисленного глутатиона по цветной реакции с реактивом Элмана.

Предварительно влияние фуросемида на процессы свободно радикального окисления изучались в опытах *in vitro*, для чего определяли изменения ООА и ОАА под действием раствора диуретика, внесенного в модельные системы.

Результаты обрабатывали статистическим методом вариационных рядов Стьюдента и сравнивали их с данными, полученными при четырехчасовой ишемии без введения фуросемида.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение влияния фуросемида на процессы свободно радикального окисления *in vitro* показало, что в этих условиях фуросемид подавляет железо-аскорбат/зависимое окисление ТВИН-80, что снижает накопление МДА на 45%. В то же время в опытах *in vitro* фуросемид стимулировал и оксидантную активность.

В экспериментах *in vivo* установлено, что при

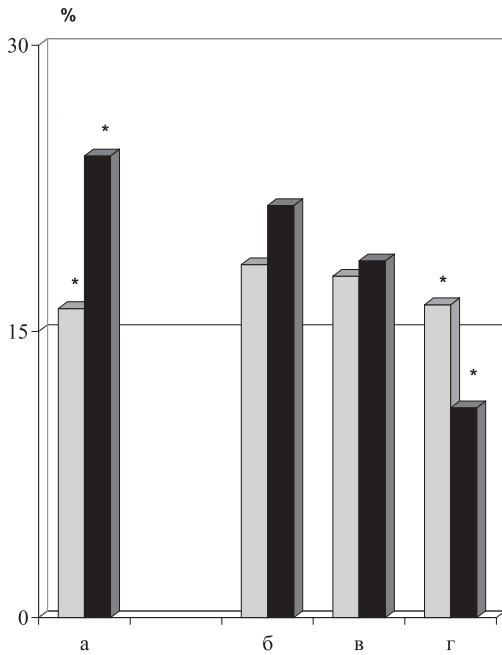


Рис. 1. Влияние фуросемида на активность ОАА в условиях четырехчасовой ишемии. По горизонтальной оси: а – без введения фуросемида; б, в, г – при введении фуросемида за 1, 3 и 10 часов до ишемии соответственно. По вертикальной оси – активность ОАА в %. Звездочками отмечены достоверные различия между ишемизированной и контралатеральной почками. Светлые столбики – показатели контралатеральной почки. Темные столбики – показатели ишемизированной почки.

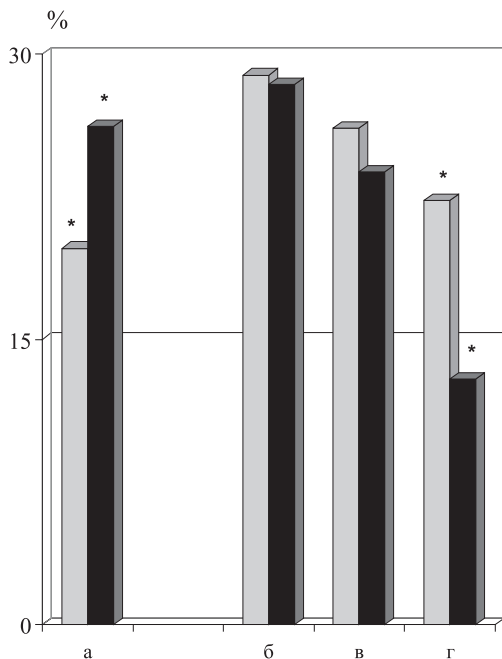


Рис. 2. Влияние фуросемида на активность каталазы в условиях четырехчасовой ишемии. По горизонтальной оси: а – без введения фуросемида; б, в, г – при введении фуросемида за 1, 3 и 10 часов до ишемии соответственно. По вертикальной оси – активность каталазы в %. Звездочками отмечены достоверные различия между ишемизированной и контралатеральной почками. Светлые столбики – показатели контралатеральной почки. Темные столбики – показатели ишемизированной почки.

введении фуросемида показатели оксидантного статуса во всех трех группах животных не изменялись. Как в экспериментальной почке, так и в интактной,

концентрация МДА и других тиобарбитурчувствительных продуктов перекисного окисления липидов, а также комплексный показатель ООА соответствовали значениям у животных при четырехчасовой ишемии без введения фуросемида.

В антиоксидантной активности, напротив, отмечались существенные изменения.

Как видно из рис. 1, если через четыре часа перевязки почечной артерии без введения диуретика в ишемизированных почках наблюдался рост активности ОАА, то введение фуросемида за 1 час до эксперимента практически устраняло разницу в значениях ОАА между интактной и экспериментальной почками. Из того же рисунка следует, что аналогичные изменения общей антиоксидантной активности отмечались и при введении фуросемида за 3 часа до перевязки артерии. Максимальные же изменения ОАА отмечались при введении фуросемида за 10 часов до эксперимента. При этом общая антиоксидантная активность в ишемизированной почке составила 11%, что соответствует значениям ОАА в почках у интактных животных. Активность ОАА в контралатеральных почках оказалась даже выше и составила 16,4%

Выяснилось, что активность интегративного показателя антиоксидантной активности ОАА коррелирует с изменениями активности основного фермента антиоксидантной защиты клеток каталазы. Если в ишемизированной почке без введения диуретика активность этого фермента существенно превосходила таковую в контралатеральной почке, то в условиях применения фуросемида за 1 и 3 часа до ишемии показатели активности КАТ в обеих сравниваемых почках существенно не различались. А при введении фуросемида за 10 часов до ишемии рост активности КАТ в почке, подвергнутой ишемии, вообще предотвращался и становился ниже, чем в контралатеральной, не отличаясь от показателей в интактных органах (рис. 2).

Не отмечено существенных изменений в активности СОД и ГПО при введении фуросемида за 1 час и за 3 часа до экспериментальной ишемии. При введении фуросемида за 10 часов до перевязки левой почечной артерии активность ГПО и СОД сохранялась на высоком уровне в обеих почках.

ОБСУЖДЕНИЕ

Опыты *in vitro* указывают на способность фуросемида прямо воздействовать как на оксидантную активность, так и на антиоксидантный статус.

Как выяснено нами ранее, максимальная активация процессов свободно радикального окисле-

ния, отмечавшаяся через четыре часа эксперимента, связана с оксидативным стрессом, вызванным жесткими условиями ишемии. При этом уровень МДА в ишемизированных почках почти в четыре раза превышал значения в интактных. Оказалось, что накопление свободных радикалов в ткани почек в течение четырех часов ишемии стимулирует активность антиоксидантной системы. Наиболее активно в процесс нейтрализации свободных радикалов вступает каталаза (КАТ). При ишемии активность каталазы возрастала до 26%, тогда как в почках здоровых животных составляла 11%. Так что наблюдавшийся рост активности интегративного показателя ОАА через четыре часа ишемии, вероятно, связан главным образом с активацией каталазы [7].

Эксперименты на животных показали, что фуросемид не влияет на оксидантный статус ишемизированных почек. В антиоксидантном статусе, напротив, отмечены существенные изменения. Как было установлено ранее, ишемия вызывает рост свободных радикалов и ответную активацию антиоксидантной системы. При введении же фуросемида за 1 час и за 3 часа до перевязки почечной артерии не отмечалось существенных изменений в антиоксидантном статусе ишемизированных почек, указывающих на борьбу клеток с оксидативным стрессом, индуцированным четырехчасовой ишемией. Таким образом, предварительное введение фуросемида за 1 час и за 3 часа до начала ишемии предотвращало рост антиоксидантной активности в экспериментальной почке и повышало устойчивость почечной ткани к гипоксии. Защитное действие фуросемида на ишемизированную почку становилось еще более очевидным при введении диуретика за 10 часов до экспериментальной ишемии. При этом несмотря на высокий уровень свободных радикалов в ишемизированной ткани, ОАА и активность КАТ экспериментальных почек соответствовали значениям здоровых животных. Следует отметить, что защитный эффект фуросемида при ишемии был более выражен при увеличении времени воздействия диуретика на почечную ткань. Изменения интегративного показателя антиоксидантной активности, очевидно, связано с изменением активности основного фермента антиоксидантной защиты каталазы, что подтверждается строгой корреляцией изменений ОАА и КАТ.

Таким образом, полученные результаты указывают на то, что фуросемид обладает антиоксидантной активностью, и позволяют предположить несколько возможных механизмов этого действия.

Как известно, каталаза является основным ферментом антиоксидантной защиты клеток и спо-

собна своевременно нейтрализовать перекись водорода даже при значительной активации процессов ПОЛ [8, 9]. Высокое содержание каталазы обнаружено в почках, где фермент локализуется преимущественно в пероксисомах клеток. Активация каталазы при четырехчасовой ишемии без введения фуросемида, по-видимому, связана не только с изменением активности свободного фермента, но и с выходом из пероксисом вследствие повреждения мембран свободными радикалами. Не исключено, что фуросемид, стабилизируя мембраны субклеточных структур, предотвращает выход каталазы из депо в цитозоль, что создает резерв для дальнейшей борьбы клеток с оксидативным стрессом.

С другой стороны, если каталаза пероксисом не выполняет свою функцию, в ишемизированной почке следует ожидать рост концентрации свободных радикалов. Однако в условиях применения диуретика этого не происходило. Объяснить это можно тем, что фуросемид способен прямо блокировать процессы перекисного окисления, инициированного воздействием ишемического фактора. На модели тотальной ишемии *in vitro* была показана принципиальная возможность фуросемида ингибировать накопление МДА в почках при ишемии [5]. Антиоксидантная активность диуретика в условиях *in vitro* была подтверждена и нами. Наличие у фуросемида антиоксидантных свойств может являться основой для формирования концепции молекулярного механизма защитного действия диуретика при ишемическом повреждении. Присутствие в молекуле фуросемида циклической структуры и двойных связей не исключает возможности его непосредственного участия в инактивации свободных радикалов.

Вполне вероятно также, что влияние фуросемида на процессы свободно радикального окисления связано с угнетением окислительного фосфорилирования митохондрий. Хорошо известна роль электронно-транспортных цепей митохондрий в индукции активных форм кислорода (АФК) и инициировании перекисного окисления [10]. Скорость образования АФК находится в прямой зависимости от степени сопряжения дыхательной цепи митохондрий. Резкое падение парциального давления кислорода при ишемии приводит к блокаде дыхательной цепи и значительной «утечке» электронов вследствие восстановления переносчиков на предшествующих блокаде участках. Экспериментально доказана способность фуросемида угнетать перенос электронов по дыхательной цепи митохондрий, что может препятствовать накоплению АФК в клетке и ингибировать процессы свободноради-

кального окисления, индуцированные последующей ишемией [2, 4]. Не исключено, что в обеспечении антиоксидантного эффекта фуросемида играют роль один или несколько из предполагаемых механизмов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в прямых экспериментах с экспериментальной ишемией почки, а также в опытах *in vitro*, показано, что фуросемид обладает антиоксидантным действием. Вполне возможно, что способность диуретика угнетать интенсивность процессов свободнорадикального окисления вносит свой вклад в защиту почки от ишемического повреждения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Игнатов АМ, Смирнов АВ, Добронравов ВА и др. Ишемическая болезнь почек. *Нефрология* 2004; 2: 19-27

2. Лебедев АА, Дубищев АВ. *Клиническая фармакология диуретиков*. Издательство КМИ, Куйбышев, 1985

3. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф. Побочные эффекты современных диуретиков. Новосибирск: ЦЭРИС; 2003.

4. Дубищев АВ. О механизме противоишемической защиты почек диуретиками. *Фармакол и токсикол* 1991; 4: 76-79

5. Лебедев АА, Петренко НА. Антиокислительные свойства фуросемида в условиях ишемии почки. *Эксперим и клин фармакол* 1996; 4: 28-30

6. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. *Фармакология и клиническое использование экстраренального действия диуретиков*. Медицинская книга; М, 2000

7. Рытикова ОС, Брюханов ВМ, Зверев ЯФ, Госсен ИЕ. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе непродолжительной ишемии почки в эксперименте. *Нефрология* 2004; 4: 115-116

8. Владимиров ЮА, Арчаков АИ. *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*. Наука, М, 1972

9. Шанин ЮН, Шанин ВЮ, Зиновьев ЕВ. *Антиоксидантная терапия в клинической практике*. ЭПБИ-СПб, СПб, 2003

10. Биленко МВ. *Ишемические и реперфузионные повреждения органов*. Медицина, М, 1989

Поступила в редакцию 03.12.2004 г.

© Т.А.Барабанова, 2005
УДК 611.127+611.018.74]:615.849.19.001.5

Т.А. Барабанова

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И L-АРГИНИНА НА МЕХАНИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МИОКАРДА КРЫС ВИСТАР С ПРИОБРЕТЕННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЭНДОТЕЛИЯ

T.A. Barabanova

SPECIFIC EFFECTS OF LOW INTENSITY LASER RADIATION AND L-ARGININE ON MYOCARDIUM ACTIVITY OF WISTAR RATS WITH THE ACQUIRED DYSFUNCTION OF ENDOTHELIUM

Лаборатория клинической и экспериментальной кардиологии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Сравнительное исследование действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) с длиной волны 632,8 нм и субстрата для синтеза NO L-аргинина на механическую активность кардиомиоцитов контрольных крыс Вистар и крыс Вистар с экспериментальной хронической почечной недостаточностью (ХПН – хирургическая модель). **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В условиях изометрического режима проведен анализ влияния НИЛИ и L-аргинина на сократимость миокарда крыс с ХПН. Хирургическая модель ХПН одновременно является и моделью дефицита синтеза NO. Развитие уремии отслеживали по биохимическим показателям крови. Для определения степени повреждения эндотелия был использован метод определения количества циркулирующих эндотелиоцитов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При добавлении L-аргинина в перфузионный раствор сила изометрических сокращений кардиомиоцитов контрольных крыс Вистар к 10-й минуте инкубации увеличивалась в среднем на $38,0 \pm 5,2\%$. Лазерное облучение приводило к дополнительному увеличению силы сокращений. Добавление L-аргинина на фоне выраженного эффекта лазерного облучения также сопровождалось ростом силы сокращений. Суммарный эффект действия He-Ne лазера и L-аргинина не зависел от последовательности их влияния. У крыс Вистар с экспериментальной ХПН при уровне мочевины $13,8 \pm 3,1$ ммоль/л действие L-аргинина на силу изометрических сокращений крыс с ХПН было также однонаправленным. Суммарный эффект L-аргинина и НИЛИ на миокард крыс с ХПН превышал эффект действия на миокард контрольных крыс в 2-2,5 раза. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты исследования показали практически полное восстановление функции миокарда крыс с ХПН до уровня интактных животных под влиянием НИЛИ и L-аргинина, что свидетельствует о возможности дополнительного синтеза NO в миокарде при увеличении содержания субстрата в инкубационной среде при данном уровне мочевины. Мы полагаем, что в этот период развития ХПН активно функционируют эндокардиальные клетки, обеспечивающие необходимое количество NO в миокарде.

Ключевые слова: миокард, сократимость, L-аргинин, НИЛИ, хроническая почечная недостаточность.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was a comparative study of effects of the low intensity laser radiation (LILR) with the wave length 632.8 nm and a substrate for synthesis of nitric oxide (NO) L-arginine on mechanical activity of cardiomyocytes of control Wistar rats and Wistar rats with experimental chronic renal failure (CRF - a surgical model). **MATERIAL AND METHODS.** Effects of LILR and L-arginine on contractility of the myocardium of rats with CRF were analyzed under conditions of the isometric regimen. The surgical model of CRF is simultaneously the model of NO synthesis deficiency. The development of uremia was followed according to the biochemical indices of blood. The method of determination of the number of circulating endotheliocytes was used to determine the degree of the endothelium lesion. **RESULTS.** An addition of L-arginine to the perfusion solution resulted in the approximately $38.0 \pm 5.2\%$ greater force of isometric contractions of cardiomyocytes of control Wistar rats by the 10th minute of incubation. Laser irradiation resulted in an additionally increased force of contractions. An addition of L-arginine against the background of effects of laser irradiation was also followed by growth of the contraction force. The total effect of He-Ne laser and L-arginine did not depend on the succession of their effect. In Wistar rats with experimental CRF with the urea level 13.8 ± 3.1 mmol/l the action of L-arginine on the force of isometric contractions of rats with CRF was also of the same direction. The total effect of L-arginine and LILR on the myocardium of rats with CRF was 2-2.5 times greater than that of action on the myocardium of control rats. **CONCLUSION.** The investigation results have shown practically complete reestablishment of the myocardium function in rats with CRF up to the level of control rats under the influence of LILR and L-arginine that speaks of the possible additional synthesis of NO in the myocardium with a greater content of the substrate in the incubation medium and the given urea level. The endocardial cells responsible for the necessary amount of NO in the myocardium are thought to be actively functioning at this period of the development of CRF.

Key words: myocardium, contractivity, L-arginine, low intensity laser radiation, chronic renal failure.

ВВЕДЕНИЕ

С аминокислотой L-аргинином связаны большие надежды в терапии сердечно-сосудистых за-

болеваний [1,2]. Поэтому понятен интерес к исследованию роли дополнительного количества L-аргинина (субстрата для синтеза NO) в эффектах

лазерного облучения миокарда у крыс с приобретенной дисфункцией эндотелия. Интерес этот обусловлен также фактом повышения концентрации L-аргинина в крови животных на раннем этапе развития уремии [3], когда уже отмечается дефицит NO и увеличение количества циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов, свидетельствующее о повреждении эндотелия

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовались самцы крыс линии Вистар массой 220-240 г следующих групп: ложнооперированные крысы (ЛО) и крысы с двухэтапной резекцией 5/6 почечной ткани (нефрэктомия) [3,4].

Метод нефрэктомии (НЭ) традиционно используется при изучении патогенеза уремии и является моделью ХПН, при которой значительная редукция функциональной массы сочетается с прогрессирующим гломерулосклерозом и протеинурией [5,6]. Хирургическая модель ХПН одновременно является и моделью дефицита синтеза NO, уменьшение синтеза которого отрицательно коррелирует с уровнем эндотелина, способствующего развитию ХПН [7].

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

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

Для определения степени повреждения эндотелия был использован метод определения количества циркулирующих эндотелиоцитов, предложенный J. Nladovec [8]. Опыты проводились на кафедре патофизиологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова совместно с Чефу С.Г.

Механическую активность папиллярной мышцы исследовали в изометрическом режиме. При регистрации сокращений в изометрическом режиме в качестве измеряемых параметров служили: максимум силы изометрического сокращения (P_0) и характерное время расслабления до 30 % от его максимальной амплитуды (t_{30}), характеризующее скорость изометрического расслабления. Описание сервосистемы и деталей эксперимента дано ранее [9,10].

Концентрация L-аргинина в инкубационном растворе – 0,2 мг/мл.

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 с расстояния 10 мм (диаметр пятна 1 см²).

После 40 минут перфузии в физиологическом растворе папиллярную мышцу подвергали 5-минутному лазерному облучению, затем на 11-й минуте в перфузионный раствор вводили L-аргинин в указанной концентрации. В следующей серии опытов после 40 минут перфузии в контрольном растворе добавляли L-аргинин и спустя 10 минут проводили облучение папиллярной мышцы и регистрацию изометрических сокращений до прекращения изменения амплитуды.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 1 месяц после второго этапа операции у крыс с нефрэктомией констатирована уремия I степени ($13,8 \pm 3,1$ ммоль/л, $p < 0,01$ по сравнению с контролем) (ХПН-1). Артериальное давление (АД) у intactных крыс Вистар составляло $108,5 \pm 9,4$ мм рт. ст. У крыс с ХПН АД ($135,0 \pm 11,3$ мм рт. ст.) было достоверно ($p < 0,01$) выше, чем у контрольных. В контроле количество циркулирующих эндотелиоцитов составляло $3,0 \pm 0,9 \times 10^4$ /л. У всех животных с ХПН десквамация эндотелия резко повышалась ($7,1 \pm 1,9 \times 10^4$ /л, $p < 0,01$).

Содержание в плазме крови субстрата для биосинтеза NO L-аргинина у животных контрольной группы составляло $94,3 \pm 2,5$ мМ, а у крыс с ХПН – на 40% выше ($132,5 \pm 8,2$ мМ, $p < 0,01$).

Влияние L-аргинина и НИЛИ на механическую активность миокарда контрольных крыс и крыс с ХПН. При добавлении L-аргинина в перфузионный раствор сила изометрических сокращений и скорость расслабления кардиомиоцитов контрольных крыс Вистар к 10-й минуте инкубации увеличивалась в среднем на $38,0 \pm 5,2\%$ и $10,0 \pm 2,9\%$ соответственно. После 10-минутной инкубации папиллярной мышцы в растворе с L-аргином проводили лазерное облучение. Во всех опытах в период 5-минутного облучения He-Ne лазером не наблюдалось дополнительных сдвигов регистрируемых параметров ($n = 11$). В пострadiационный период отмечалось постепенное увеличение силы изометрического сокращения и скорости расслабления, которое достигало максимума на 10-й минуте и составляло $55,6 \pm 4,9\%$ и $15,0 \pm 2,6\%$ соответственно (рис. 1). Таким образом,

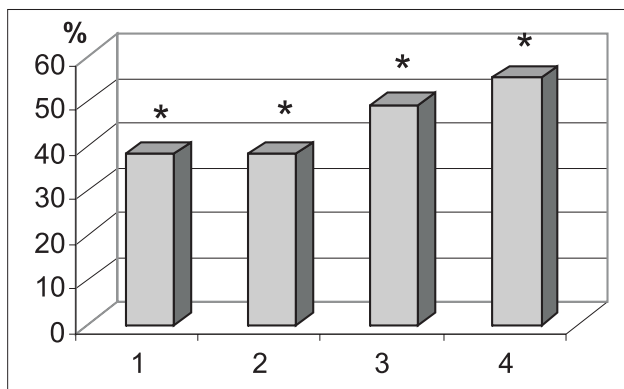


Рис. 1. Влияние 5-минутного лазерного облучения (632,8 нм, 15 мВт/см²) на силу изометрических сокращений папиллярной мышцы миокарда крыс Вистар на фоне действия L-аргинина (0,2 мг/мл) в % к исходному уровню. 1 – 10 мин действия L-аргинина; 2 – 5 мин действия лазерного облучения; 3 – 10 мин пострadiaционного периода; 4 – 15 мин пострadiaционного периода.

эффекты действия L-аргинина и НИЛИ суммировались, дополняя один другого.

В следующей серии опытов L-аргинин добавляли в перфузионный раствор на 11-16-й минутах пострadiaционного периода после 5-минутного облучения. К этому времени проявлялся эффект действия НИЛИ. На фоне устойчивого увеличения силы изометрического сокращения и скорости расслабления L-аргинин в первые 5 минут перфузии не оказывал видимого действия на регистрируемые параметры, но к 10-й минуте перфузии отмечалось дополнительное увеличение амплитуды в среднем на $24,7 \pm 3,2\%$. Скорость расслабления при этом не изменялась. Общий прирост амплитуды составлял $60,3 \pm 4,2\%$ ($n = 9$) (рис. 2).

Таким образом: а) действие НИЛИ и L-аргинина было однонаправленным и б) суммарный эффект действия He-Ne лазера и L-аргинина не зависел от последовательности их влияния и составляет в среднем $57,8 \pm 5,1\%$. Дополнительное ведение субстрата для синтеза EDRF – NO L-аргинина в перфузионный раствор усиливало эффект действия НИЛИ на механическую активность миокарда контрольных крыс Вистар.

У крыс Вистар с экспериментальной ХПН при уровне мочевины $13,8 \pm 3,1$ ммоль/л ($n=12$) регистрировалось снижение силы изометрических сокращений до патологически низких величин ($151,0 \pm 6,7$ мг) по сравнению с контрольными животными ($320,0 \pm 8,9$ мг). Действие L-аргинина на силу изометрических сокращений крыс с ХПН было однонаправленным с его влиянием на P_0 контрольных животных. Однако количественная выраженность эффекта значительно превышала его действие на миокард контрольных крыс. Сила патологически низких сокращений миокарда крыс с ХПН под влиянием L-аргинина значительно увеличивалась, до-

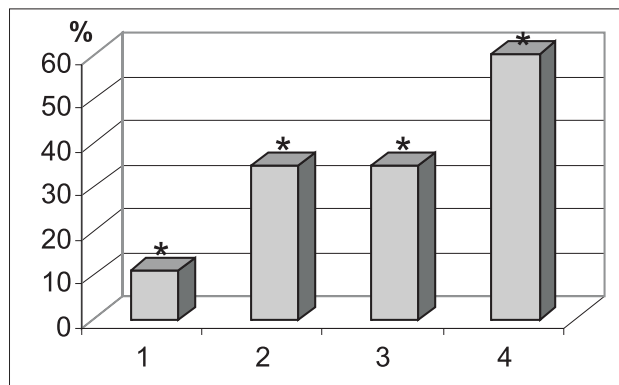


Рис. 2. Влияние L-аргинина на фоне выраженного действия НИЛИ на силу изометрических сокращений папиллярной мышцы миокарда крыс Вистар в % к исходному уровню. 1 – 5 мин действия лазерного облучения. 2 – 10 мин пострadiaционного периода; 3 – 5 мин действия L-аргинина; 4 – 10 мин действия L-аргинина.

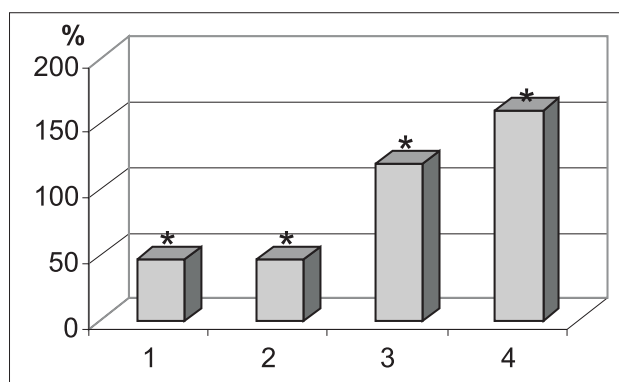


Рис. 3. Влияние 5 минутного лазерного облучения (632,8 нм, 15 мВт/см²) на силу изометрических сокращений папиллярной мышцы миокарда крыс с ХПН на фоне действия L-аргинина (0,2 мг/мл) в % к исходному уровню. 1 – 10 мин действия L-аргинина; 2 – 5 мин действия лазерного облучения; 3 – 10 мин пострadiaционного периода; 4 – 15 мин пострadiaционного периода.

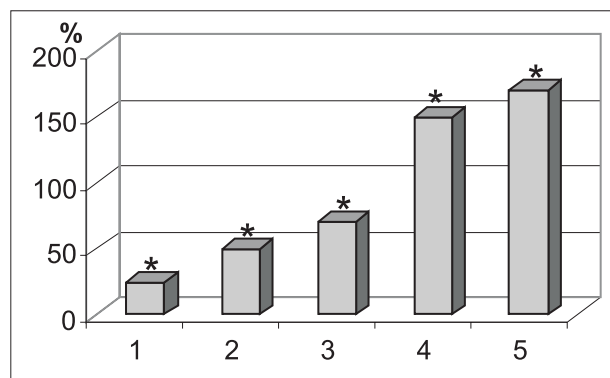


Рис. 4. Влияние L-аргинина на фоне выраженного действия НИЛИ на силу изометрических сокращений папиллярной мышцы миокарда крыс с ХПН в % к исходному уровню. 1 – 5 мин действия лазерного облучения; 2 – 5 мин пострadiaционного периода; 3 – 10 мин пострadiaционного периода; 4 – 10 мин действия L-аргинина; 5 – 15 мин действия L-аргинина.

стигая в ряде опытов значений контрольных животных (рис. 3). Скорость изометрических сокращений увеличивалась незначительно: t_{30} уменьшалась на 8-12%.

Действие НИЛИ на миокард крыс с ХПН на фоне выраженного эффекта L-аргинина было односторонним и усиливало эффект последнего. Однако в 5-минутный период непосредственного облучения дополнительного роста силы изометрических сокращений не наблюдалось, а в пострadiационный период отмечалось резкое повышение сократимости, когда сила сокращений увеличивалась в 2,5 – 3 раза. Скорость расслабления при максимальном увеличении силы сокращения изменялась незначительно, t_{30} снижалась лишь на $15,2 \pm 3,2\%$.

Суммарный эффект L-аргинина и НИЛИ на миокард крыс с ХПН превышал эффект действия на миокард контрольных крыс в 2 – 2,5 раза. Таким образом, добавление субстрата для синтеза NO в перфузионный раствор усиливало действие НИЛИ на миокард животных с приобретенной дисфункцией синтеза NO и приводило к полному восстановлению патологически низкой механической активности миокарда крыс с ХПН до уровня контрольных животных через 10 минут после прекращения облучения. Дальнейшее наблюдение показало, что через 15–20 минут после прекращения облучения P_0 достигало еще больших величин, свидетельствующих о гиперактивности миокарда (рис. 3).

У контрольных крыс Вистар и крыс с ХПН при действии НИЛИ без добавления L-аргинина к 10-й минуте пострadiационного периода прекращался рост силы изометрического сокращения и P_0 не изменялось в течение последующих 10–20 минут наблюдения. На фоне L-аргинина пострadiационный период изменений механической активности миокарда крыс с ХПН удлинялся до 25–30 минут.

В следующей серии опытов последовательность действия L-аргинина и НИЛИ была изменена. L-аргинин вводился в перфузионный раствор после 10 – 15-минутного пострadiационного периода, то есть когда прекращались изменения силы и скорости расслабления миокарда крыс с ХПН. НИЛИ оказывало обычное действие: увеличение силы сокращения и незначительное повышение скорости расслабления. Максимальный эффект действия НИЛИ на силу изометрических сокращений регистрировался только к 10-й минуте пострadiационного периода и увеличение P_0 составляло в среднем $70,7 \pm 9,6\%$ по сравнению с исходным уровнем (рис. 4). Следующие 15 – 20 минут амплитуда изометрических сокращений не изменялась. Скорость расслабления увеличивалась за весь период наблюдения на $15,4 \pm 2,9\%$. На фоне устойчивого увеличения силы изометрического сокращения L-аргинин вызывал резкий рост силы

сокращений, амплитуда увеличивалась в 2 и более раза. Таким образом, как и в предыдущей серии исследований, L-аргинин и НИЛИ дополняли эффект один другого. Суммарный эффект их действия не зависел от последовательности влияния на миокард. НИЛИ приводило к практически полному восстановлению механической активности миокарда крыс с ХПН при мочеvine крови $13,8 \pm 3,1$ моль/л. Добавление L-аргинина усиливало механическую активность миокарда и формировало адаптивную гиперактивность. Скорость расслабления при гиперактивности не изменялась. Подводя итог исследованию роли субстрата для синтеза NO в действии НИЛИ на миокард крыс с ХПН следует отметить, что L-аргинин вызывал рост продолжительности действия НИЛИ и увеличение количественной выраженности эффекта.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургическая модель ХПН одновременно является и моделью дисфункции эндотелия. Показанная нами повышенная десквамация эндотелия при экспериментальной уремии-I свидетельствует о том, что у крыс после НЭ уже на I стадии уремии происходят не только регенерационные процессы, но и повреждение сосудистой стенки.

В последние годы появились данные о доминирующей роли монооксида азота (NO) в механизме гемодинамических нарушений, связанных с почечной патологией [11,12].

Снижение почечного биосинтеза аргинина при прогрессивном снижении почечной функции может быть компенсировано снижением превращения аргинина в орнитин аргиназой, которая в избытке присутствует в почках. Гипертрофия проксимальных канальцев оставшихся нефронов увеличивает их аргинин-синтазную емкость, гиперфильтрация увеличивает порцию проходящего через них цитрулина и повышенная концентрация цитрулина в плазме способствует сохранению почечного синтеза аргинина [3]. Кроме того, повышение концентрации мочевины в крови у крыс с нефрэктомией и по принципу обратной связи может подавлять превращение L-аргинина в печени в цикле аргинина.

Все вышесказанное позволяет объяснить повышенную концентрацию L-аргинина в плазме крови у крыс с нефрэктомией в наших опытах. Таким образом, дефицита субстрата для eNOS у этих крыс не было. Однако добавление L-аргинина приводило к значительному увеличению силы изометрических сокращений и незначительному росту скорости расслабления, что свидетельствует о восстановлении механической активности патологически измененного миокарда крыс с ХПН,

характеризующихся нарушением функции эндотелия сосудов, а следовательно, синтеза NO. Создается впечатление, что повреждение эндотелия, как и патологическое снижение механической активности миокарда у крыс с ХПН не влияет на характер его ответа на L-аргинин и НИЛИ. Более того, действие НИЛИ на миокард этих животных превышает его эффект, зарегистрированный на миокард контрольных крыс Вистар. Мы полагаем, что восстановление патологически измененной механической активности миокарда крыс с ХПН под влиянием L-аргинина и НИЛИ обусловлено наличием эндокардиальных клеток и ростом уровня L-аргинина в крови животных на ранних стадиях развития ХПН. В миокарде, видимо, L-аргинин используется для синтеза NO эндокардиальными клетками [13]. В ряде работ отмечено положительное инотропное действие NO и влияние на процессы расслабления. Эндогенный NO повышает сократимость миокарда только в низких концентрациях, что, видимо, имеет место при действии НИЛИ и L-аргинина в исследуемых концентрациях [14,15].

Снижение сократимости кардиомиоцитов у экспериментальных животных естественно рассматривается как переход во вторую фазу функциональных изменений, характерных для развития ХПН-II. Однако факт практически полного восстановления функции миокарда до уровня интактных животных под влиянием НИЛИ и L-аргинина свидетельствует о возможности дополнительного синтеза NO в миокарде при увеличении содержания субстрата в инкубационной среде при данном уровне мочевины у крыс с экспериментальной ХПН. Очевидно, что в этот период развития ХПН активно функционируют эндокардиальные клетки, обеспечивающие необходимое количество NO в миокарде, и вся система кардиопептидов [13,16]. Активация последней осуществляется высоким венозным возвратом [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали практически полное восстановление функции миокарда крыс с ХПН до уровня интактных животных под влиянием НИЛИ и L-аргинина, что свидетельствует о возможности дополнительного синтеза NO в миокарде при увеличении содержания субстрата в инкубационной среде при данном уровне мочевины.

Мы полагаем, что в этот период развития ХПН активно функционируют эндокардиальные клетки, обеспечивающие необходимое количество NO в миокарде.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Efron DT, Barbul A. Arginine and nutrition in renal disease. *J Ren Nutr* 1999; 9(3):142-144
2. Goumas G, Tentolouris C, Tousoulis D et al. Therapeutic modification of the L-arginine-eNOS pathway in cardiovascular diseases. *Atherosclerosis* 2001; 154 (2): 255-267
3. Bouby N, Hassler C, Parvy P, Bankir L. Renal synthesis of arginine in chronic renal failure: in vivo and in vitro studies in rats with 5/6 nephrectomy. *Kidney Int* 1993; 44 (4):676-683
4. Ormrod D, Miller T. Experimental uremia. *Nephron* 1980; 26 (5): 249-254
5. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with hypertension in the rat. *J Clin Invest* 1986; 77:19-93
6. Olson JL, Hostetter TH, Rennke HG et al. Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. *Kidney Int* 1982; 22 (2) 112-126
7. Potter GS, Johnson RJ, Fink GD. Role of endothelin in hypertension of experimental chronic renal failure. *Hypertension* 1997; 30 (6):1578-1584
8. Hladovec J, Prerovsky I, Stanec V, Fabian J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Klin Wochenschr* 1978; 56:1033-1036
9. 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
10. Петрищев НН, Барабанова ВВ, Михайлова ИА, Чефу СГ. Влияние излучения He-Ne лазера на функциональную активность гладкомышечных клеток воротной вены. *Рос Физиол Журн им. И.М. Сеченова* 2001; 87 (5):659-664
11. Aiello S, Noris M, Remuzzi G, Mario Negri. Nitric oxide/L-arginine in uremia. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25 (4-6): 384-90
12. Шестакова МВ, Кутырина ИМ, Рагозин АК. Роль сосудистого эндотелия в регуляции почечной гемодинамики. *Тер Арх* 1994; (2): 83-86
13. Leskinen H, Vuolteenaho O, Leppaluoto J, Ruskoaho H. Role of nitric oxide on cardiac hormone secretion: effect of NG-nitro-L-arginine methyl ester on atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide release. *Endocrinology* 1995; 36 (3): 1241-1249
14. Weiss HR, Sadoff JD, Scholz PM, Klabunde RE. Nitric oxide reduces myocardial contractility in isoproterenol-stimulated rat hearts by a mechanism independent of cyclic GMP or cyclic AMP. *Pharmacology* 1997; 55 (4): 202-210
15. Cotton JM, Kearney MT, MacCarthy PA et al. Effects of nitric oxide synthase inhibition on basal function and the force-frequency relationship in the normal and failing human heart in vivo. *Circulation* 2001; 104 (19): 2318-2323
16. Lang RE, Thocken H, Gauten D. Atrial natriuretic factor — circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature* 1985; 314: 264-266
17. Штенгольд ЕШ, Годин ЕА, Колмановский ВБ. *Регулирование напряженно-деформированного состояния сосудов и гипертоническая болезнь*. Наука, М., 1990

Поступила в редакцию 16.01.2005 г.

© Л.В.Калинин, Р.В.Бабаханян, О.Д.Ягмуров, 2005
УДК 616.612-02:661.721.4-099.001.5

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

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭПИТЕЛИЯ КАНАЛЬЦЕВ ПОЧЕК ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ МЕТАНОЛОМ

L.V.Kalinin, R.V.Babakhabyan, O.D.Yagmourov

MORPHOLOGICAL AND HISTOCHEMICAL ALTERATIONS IN THE KIDNEY TUBULE EPITHELIUM IN MODELING ACUTE METHANOL POISONING

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось изучение морфо-гистохимических изменений эпителия канальцев почек экспериментальных животных при остром отравлении метиловым спиртом. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Тридцати беспородным белым крысам обоего пола в желудок через зонд вводили летальную дозу метанола. Срезы почечной ткани окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизон. На замороженных в жидком азоте срезах выявляли активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), НАДН₂-дегидрогеназы, кислой фосфатазы (КФ) и щелочной фосфатазы (ЩФ). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что введение метанола приводит не только к тяжелым структурным изменениям органа, но и к комплексному нарушению внутриклеточного метаболизма нефротелия проксимальных и дистальных канальцев и функционального состояния микроциркуляторного русла, что может расцениваться как ранние показатели токсического воздействия метанола и развития острой почечной недостаточности. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Метанол обладает прямым нефротоксическим действием, приводящим к структурно-метаболическим повреждениям, которые могут являться основой для развития нефропатии с явлениями острой почечной недостаточности.

Ключевые слова: метанол, проксимальные и дистальные канальцы почек, ферменты.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study morpho-histochemical alterations of the kidney tubule epithelium of experimental animals after acute poisoning with methyl alcohol. **MATERIAL AND METHODS.** A lethal dose of methanol was introduced through a probe into the stomach of 30 white rats of both sexes. Renal tissue sections were stained with hematoxylin-eosin and picrofuchsin after Van-Gieson. Activity of succinate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, NADH₂-dehydrogenase, acid phosphatase and alkaline phosphatase was detected on sections frozen in liquid nitrogen. **RESULTS.** Introduction of methanol was found to result not only in severe structural alterations of the organ, but also in a complex impairment of intracellular metabolism of the proximal and distal tubule nephrothelium and functional state of the microcellular bed which can be taken for early signs of toxic effects of methanol and development of acute renal failure. **CONCLUSION.** Methanol has a direct nephrotoxic effect resulting in structural-metabolic impairments which can be a basis for the development of nephropathy with symptoms of acute renal failure.

Key words: methanol, proximal and distal tubules of the kidneys, enzymes.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в Российской Федерации показатель смертельного отравления метиловым спиртом и его суррогатами, по отношению к другим летальным интоксикациям, колеблется в пределах 57–75% [1].

Среди подобных отравлений нередко случаи интоксикаций так называемыми техническими или спиртосодержащими жидкостями, в частности, метиловым спиртом [2].

Метанол (CH₃OH, метиловый или древесный спирт, карбонил) одноатомный спирт жирного ряда [3,4]. Смертельная доза метанола составляет 50–100 мл и выше. Существует выраженная индиви-

дуальная чувствительность организма человека к этому яду. Описаны наблюдения летального исхода после приема 5 мл и случаи выздоровления после употребления 250 мл метанола.

Токсическое действие метилового спирта связано с угнетением ЦНС, развитием тяжелого метаболического ацидоза, поражением сетчатки глаза и зрительного нерва.

В клинической практике отравления различают 3 стадии: наркотическую, ацидотическую, характеризующиеся явлениями токсического поражения почек и сердца, и стадию поражения центральной нервной системы.

Симптомы интоксикации нарастают через 1–2 сут,

наблюдается рвота, боли в животе, головная боль, головокружение, боль в икроножных мышцах, неясность зрения, мелькание «мушек» перед глазами, ослабленная реакция зрачков на свет, диплопия, слепота, мидриаз. Сознание спутанное, возможно психомоторное возбуждение. Нередко развиваются судороги, ригидность затылочных мышц, гипертонус мышц конечностей, кома. Кожа и слизистые оболочки сухие, гиперемированы с цианотическим оттенком. Отмечается тахикардия, замедление и нарушение ритма. Артериальное давление вначале повышено, затем снижается. Быстро прогрессирует острая сердечно-сосудистая недостаточность в сочетании с центральными нарушениями дыхания [5-7].

При исследовании трупов людей, погибших от отравления метанолом, отмечается резкое полнокровие почек, слизистая оболочка лоханок, мочеточников и мочевого пузыря бледно-синюшная. Канальцевый аппарат почек в состоянии мутного набухания, иногда наблюдаются мелкие субкапсулярные кровоизлияния. В случаях поздней смерти (3-4 сут) дистрофические и некробиотические изменения канальцевого эпителия нарастают до полного некроза [5,8-10]. Большое значение судебно-медицинской диагностики отравлений, помимо результатов судебно-химического исследования, имеют данные гистологического исследования органов-мишеней, в том числе и почек пострадавших.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для создания экспериментальной модели отравления 30 беспородным белым крысам обоего пола в желудок через зонд вводили летальную дозу метанола. Контрольным животным вводили аналогичный объем физиологического раствора.

Кусочки ткани почек фиксировали в 10% растворе формалина и заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизон.

Часть объектов замораживали в жидком азоте и изготавливали срезы толщиной 10 мкм, на которых выявляли следующие ферменты: сукцинатдегидрогеназу (СДГ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ), НАДН₂-дегидрогеназу, кислую фосфатазу (КФ) и щелочную фосфатазу (ЩФ).

Активность ферментов оценивали количественно прямым методом цитофотометрии. Цифровые результаты подвергали статистической обработке.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные исследования показали, что при гистологическом изучении наиболее выраженные морфологические изменения отмечались в тубулярном аппарате почек.

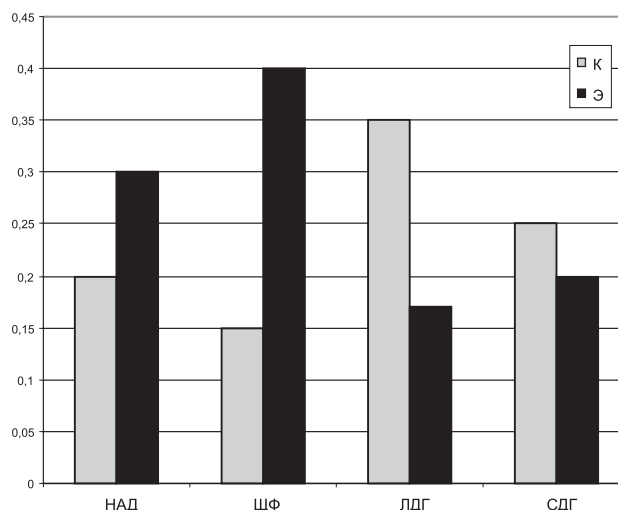


Рисунок. Активность ферментов НАДН₂-дегидрогеназы, ЩФ, ЛДГ, СДГ в клетках эпителия проксимальных и дистальных канальцев почек. По оси ординат – условные единицы оптической плотности. По оси абсцисс – ферменты. К – контроль, Э – эксперимент.

Выявлялось очаговое набухание эпителия как проксимальных, так и дистальных канальцев, приводящее к сужению их просвета. В просвете проксимальных канальцев отмечались белковые массы с примесью эритроцитов. В перитубулярных капиллярах выявлялись полнокровие и периваскулярные кровоизлияния. В некоторых случаях белковое и жировое перерождение эпителия извитых канальцев имело выраженный характер, и сопровождалось развитием некроза клеток и их десквамации в просвет канальцев. В тех наблюдениях, когда вакуольная и баллонная дистрофия сопровождалась разрушением клеток, отмечался очаговый тубулорексис. В части наблюдений выявлялись отек и мелкоочаговые кровоизлияния стромы межуточной ткани, которые сопровождались образованием гиалиновых и гемоглобиновых цилиндров в просвете канальцев, резким увеличением кровенаполнения сосудистых клубочков коркового слоя и расширением сосудистой сети интермедуллярной зоны. В мозговом слое выявлялся отек, расширение сосудистой сети и разрежение стромы перитубулярных пространств.

Гистохимическое исследование эпителия проксимальных и дистальных канальцев почек свидетельствует о повышении активности всех изучаемых ферментов по отношению к контролю (рисунок). Отравление метанолом вызвало достоверное повышение активности НАДН₂-дегидрогеназы, ЩФ и снижение активности ЛДГ и СДГ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных экспериментальных исследований показали, что при остром пероральном

отравлении метанолом, морфологические изменения различных структур почек экспериментальных животных носят разнообразный характер, отличаются глубиной и тяжестью повреждения.

Одинаковый характер изменений ферментативной активности эпителия проксимальных и дистальных канальцев, по всей вероятности, связан с общими механизмами токсического воздействия метанола на почки. Повышение активности НАДН₂дегидрогеназы эпителия почечных канальцев свидетельствует об усиленном энергопотреблении клеток и прогрессировании дистрофических и некробиотических процессов, связанных с токсическим воздействием метанола. Увеличение активности ЦФ может быть обусловлено усилением клубочковой фильтрации, возникающим вследствие капилляротоксического воздействия метанола, может служить предвестником развивающейся почечной недостаточности. Компенсаторный подъем активности ЦФ свидетельствует об усилении реабсорбции и снижении внутриканальцевого давления, направленного на облегчение клубочковой фильтрации. Можно предположить, что падение ЛДГ и СДГ является следствием нарушения митохондриальных структур, вызванное перегрузкой ионами кальция. Известно, что перегрузка митохондрий приводит к срыву окислительного фосфорилирования и угнетению активности дыхательных ферментов.

Таким образом, поражения почек при остром отравлении метанолом сопровождаются глубокими морфофункциональными изменениями метаболизма различных структур органа, свидетельствующими о нарушениях тканевого дыхания, которые могут

расцениваться как ранние показатели токсического воздействия химического агента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное экспериментальное исследование показало, что метанол обладает прямым нефротоксическим действием, приводящим к структурно-метаболическим повреждениям, которые могут являться основой для развития нефропатии с явлениями острой почечной недостаточности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Томилин ВВ, Соломатин ЕМ, Назаров ГН и др. Объект смертельных отравлений этиловым спиртом и его суррогатами в различных субъектах Российской Федерации. *Судеб-мед. Эксперт* 1999: 3-7
2. Сафрай АЕ. *Судебно-медицинские аспекты отравлений некоторыми спиртосодержащими жидкостями (клинико-экспериментальное исследование)*. Дисс....канд. мед. наук, СПб., 1996; 166
3. Бонитенко ЮЮ, Ливанов ГА, Бонитенко ЕЮ, Кальмансон МЛ. *Острые отравления алкоголем и его суррогатами (патогенез, клиника, диагностика и лечение. Пособие для врачей*. Лань, СПб., 2000; 112
4. Бонитенко ЮЮ, Никифоров АМ. *Чрезвычайные ситуации химической природы (химические аварии, массовые отравления; медицинские аспекты)*. Гиппократ, СПб., 2004; 464
5. Томилин ВВ. *Руководство по судебной медицине*. Медицина, М., 2001; 576
6. Лужников ЕА, Корстомарова ЛГ. *Острые отравления: Руководство для врачей*. Медицина, М., 1989; 432
7. Попов ВЛ, Бабаханян РВ, Заславский ГИ. *Курс лекций по судебной медицине*. СПб., 1999; 399
8. Бережной РВ. *Судебно-медицинская экспертиза отравлений техническими жидкостями*. Медицина, М., 1977; 208
9. Смусин ЯС, Бережной РВ, Томилин ВВ и др. (ред.). *Руководство по судебно-медицинской экспертизе отравлений*. Медицина, М., 1980; 424
10. Хохлов ВВ, Кузнецов ЛЕ. *Судебная медицина: Руководство*. Смоленск, 1998; 800

Поступила в редакцию 21.11.2004 г.

© Ю.В.Саенко, А.М.Шутов, С.М.Напалкова, О.С.Селиванова, 2005
УДК 616-092.19:611.61]615.779.9.001.5

Ю.В. Саенко, А.М. Шутов, С.М. Напалкова, О.С. Селиванова

ЭРИТРОПОЭТИН СНИЖАЕТ ПРОЯВЛЕНИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА, ИНДУЦИРОВАННОГО ДОКСОРУБИЦИНОМ, В ПОЧКАХ КРЫС

Yu.V.Saenko, A.M.Shutov, S.M.Napalkova, O.S.Selivanova

ERYTHROPOIETIN ATTENUATES MANIFESTATIONS OF OXIDATIVE DOXORUBICIN-INDUCED STRESS IN RAT KIDNEYS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Целью исследования явилось определение возможности коррекции эритропоэтином оксидативного стресса, индуцированного доксорубицином, в почках крыс. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследование выполнено на беспородных белых крысах. Одной группе животных (группа ДОК, $n=7$) внутрибрюшинно вводили доксорубин, другой внутрибрюшинно доксорубин с одновременным внутривенным введением эритропоэтина (группа ЭПО, $n=7$). Забой животных, включая контрольную группу (группа Контроль, $n=7$), проводили через 24 часа. В гомогенате тканей почек исследовали содержание восстановленного глутатиона (GSH), активность глутатион-S-трансферазы (G-S-T), активность цитоплазматической НАД(Ф)Н:хинон оксидоредуктазы 1 (НХО 1), активность глутатион редуктазы (ГР), содержание белковых карбонильных групп. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Введение доксорубина привело к снижению уровня GSH ($0,061 \pm 0,017$ против $0,089 \pm 0,011$ мкмоль/мг ткани в контрольной группе, $p < 0,05$) и активности ГР ($62,10 \pm 8,04$ против $85,80 \pm 7,18$ нмоль/мин/мг белка в контрольной группе, $p < 0,05$) в гомогенате почек. Введение эритропоэтина предотвращало снижение GSH и активности ГР и приводило к увеличению активности НХО 1 в гомогенате почек. Разницы в содержании белковых карбонильных групп в гомогенате почек в исследуемых группах животных не отмечено. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Эритропоэтин ослабляет проявления оксидативного стресса, вызванного доксорубицином, в почках крыс.

Ключевые слова: глутатион, доксорубин, оксидативный стресс, эритропоэтин.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to determine possibilities of erythropoietin correction of oxidative doxorubicin -induced stress in rat kidneys. **MATREIAL AND METHODS.** The investigation was fulfilled in white rats. One group of animals ($n=7$) was given intraperitoneal injections of doxorubicin, in the other group doxorubicin was injected intraperitoneally simultaneously with intravenous injection of erythropoietin ($n=7$). The animals including a control group ($n=7$) were killed in 24 hours. The content of the reduced glutathione (GSH), activity of glutathione-S-transferase (G-S-T), activity of cytoplasm NADPH:quinone oxidoreductase 1 (HXO 1), activity of glutathione reductase (GR), the content of protein carbonyl groups were investigated in homogenate of the kidney tissue. **RESULTS.** The introduction of doxorubicin resulted in lower level of GSH ($0,061 \pm 0,017$ versus $0,089 \pm 0,011$ mkmol/mg of tissue in the control group, $p < 0,05$) and activity of GR ($62,10 \pm 8,04$ versus $85,80 \pm 7,18$ nmol/min/mg of protein in the control group, $p < 0,05$) in the kidney homogenate. The introduction of erythropoietin prevented attenuation of GSH and activity of GR and led to increased activity of HXO 1 in the kidney homogenate. **CONCLUSION.** No difference was noted between the content of protein carbonyl groups in the kidney homogenate in the investigated groups of animals.

Key words: erythropoietin, glutathione, doxorubicin, oxidative stress, kidney.

ВВЕДЕНИЕ

Доксорубин (ДОК) – эффективный противоопухолевый антрациклиновый антибиотик. Клиническое использование ДОК сопряжено с определенными трудностями, связанными с высокой кардио- [1] и, в меньшей степени, нефротоксичностью препарата [2]. В клетках опухоли токсичность доксорубина реализуется преимущественно через ингибирование ферментов репликации ДНК. В результате интеркаляции доксорубина в спираль ДНК блокируется активность ДНК-топоизомеразы, в результате

чего нарушается клеточный цикл и запускается механизм программируемой клеточной смерти [1].

В нормальных тканях токсичность препарата обусловлена активными формами кислорода, которые образуются в результате редокс-циклических реакций, а также влияния доксорубина на обмен железа. Вызванное доксорубицином увеличение продукции активных форм кислорода приводит к снижению содержания в клетках восстановленного глутатиона (GSH), уменьшению внутриклеточного окислительно-восстановительного потенциала и

через ряд внутриклеточных сигнальных механизмов запускает программу апоптоза [3,4].

Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что снизить токсичность ДОК можно путем введения веществ, способных поддерживать внутриклеточный окислительно-восстановительный потенциал и (или) активировать ферменты, участвующие в детоксикации препарата.

В последние годы установлена способность эритропоэтина препятствовать развитию оксидативного стресса при инфаркте миокарда [5], геморрагическом шоке [6], повреждении спинного мозга [7].

Целью работы явилось исследование влияния эритропоэтина на индуцированный доксорубицином оксидативный стресс в почках крыс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 21 самце беспородных белых крыс весом 300 – 340 г в возрасте 21-23 недели. Животные были разделены на 3 группы: контрольная группа (Контроль, $n=7$); группа, в которой животным для индукции оксидативного стресса 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 эритропоэтин (Эпокрин, Санкт-Петербург) в дозе 1200 МЕ/кг (ЭПО, $n=7$).

Забой животных проводили через 24 часа путем декапитации. Перед декапитацией животным вводился тиопентал натрия.

Для приготовления общей цитоплазматической фракции, левую почку растирали при 4° С в гомогенизаторе Поттера с буфером, содержащим 0,1 моль KCl, 0,25 моль сахарозы, 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 [8]. 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:хи-

нон оксидоредуктазы 1 (НХО 1) определялась методом Фишера [9], 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 НХО 1 выражали в нмоль/мин на 1 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 [10]. 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. [11]. 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 8М 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.

Концентрацию глутатиона восстановленного (GSH) определяли в реакции с 5,5'-дитио-бис-нитробензойной кислотой (ДНТБ) [12]. Навеску ткани растирали при 4° С в ступке с 2 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 [13].

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 ГSH в гомогенате ткани почек представлены на рисунках 1- 3. Как видно из рис. 1 доксорубин вызывал снижение концентрации глутатиона восстановленного в паренхиме почек (ГSH) по сравнению с контролем почти на 30%. В группе животных, которым перед введением доксорубина вводили эритропоэтин, концентрация глутатиона, восстановленного в тканях почек, статистически не отличалась от контрольной группы.

В группе ДОК активность глутатион-редуктазы была достоверно ниже, чем в контрольной группе. Введение эритропоэтина перед инъекцией доксорубина предотвращало индуцированное доксорубином снижение активности ГР в гомогенате почек (рис. 2).

Введение доксорубина не вызывало достоверных изменений активности НХО 1. При совместном введении доксорубина с эритропоэтином активность НХО 1 в гомогенате почечной ткани была достоверно выше по сравнению с группой ДОК (рис. 3).

Введение доксорубина не приводило к изменению активности глутатион-S-трансферазы в сравнении с контрольной группой ($0,105 \pm 0,025$ против $0,118 \pm 0,015$ мкмоль/мин/мг белка соответственно, $p > 0,05$). В гомогенате почек животных, которым перед инъекцией доксорубина внутривенно вводили эритропоэтин, активность GST ($0,122 \pm 0,0200$ мкмоль/мин/мг белка) не отличалась от аналогичного показателя в группах Контроль ($p > 0,05$) и ДОК ($p > 0,05$).

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 ЭПО – $2,96 \pm 1,98$ мкмоль/мг белка ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

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 образова-

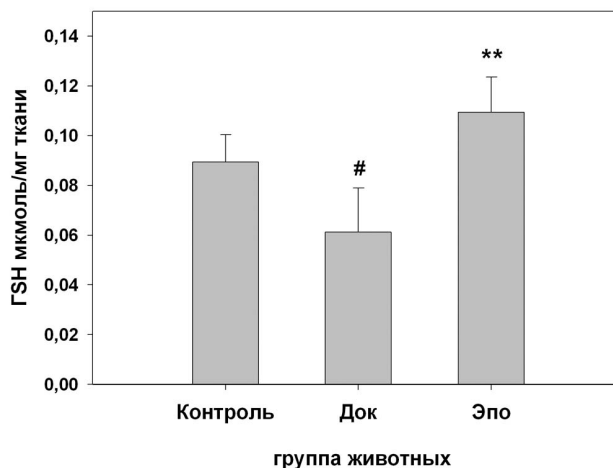


Рис. 1. Влияние доксорубина (Док) и совместного введения доксорубина с эритропоэтином (Эпо) на концентрацию восстановленного глутатиона (ГSH) в гомогенате почечной ткани. ** – $p < 0,01$ (различие с группой ДОК); # – $p < 0,05$ (различие с группой Контроль).

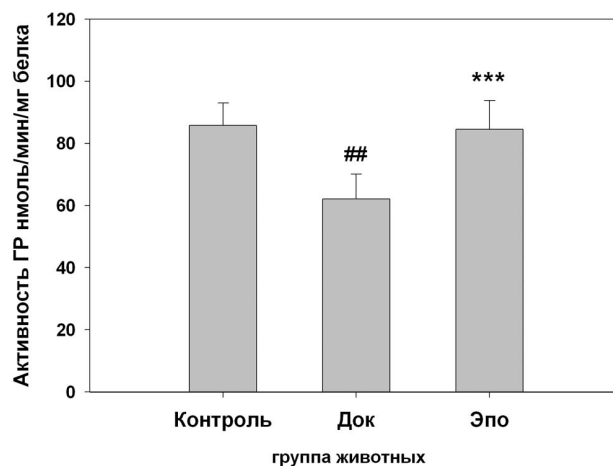


Рис. 2. Влияние доксорубина (Док) и совместного введения доксорубина с эритропоэтином (Эпо) на активность глутатион редуктазы (ГР) в гомогенате почечной ткани. *** – $p < 0,001$ (различие с группой ДОК); ## – $p < 0,01$ (различие с группой Контроль).

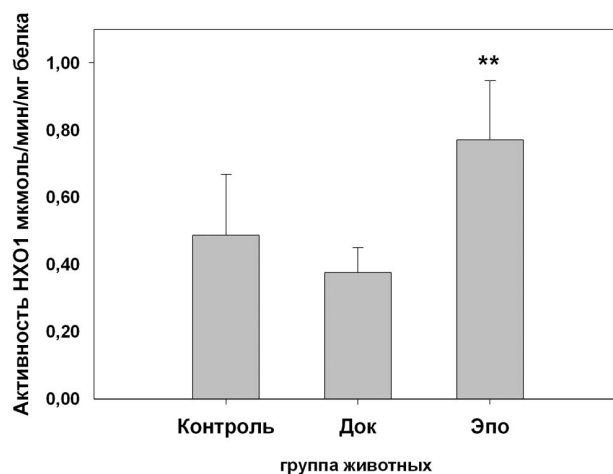


Рис. 3. Влияние доксорубина (Док) и совместного введения доксорубина с эритропоэтином (Эпо) на активность НАД(Ф)Н:хинон оксидиредуктазы 1 (НХО1) в гомогенате почечной ткани. ** – $p < 0,01$ (различие с группой ДОК).

нию гидроксильного радикала и инициации цепных реакций с вырожденным разветвлением. Антрациклиновые антибиотики могут способствовать высвобождению ионов Fe^{2+} из ферритина в результате взаимодействия с этим белком, либо опосредованно, через генерацию супероксид анион-радикала, тем самым усугубляя оксидативный стресс [14].

Второй механизм цитотоксичности доксорубина связан с его редокс-циклической активностью внутри клетки [15]. 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. 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) [14,15]. Цикл одноэлектронного восстановления/окисления доксорубина может функционировать достаточно продолжительное время и вызывать внутриклеточный оксидативный стресс, который приводит к снижению внутриклеточной концентрации GSH, и как следствие, к снижению внутриклеточного окислительно-восстановительного потенциала [16]. Установлено, что снижение внутриклеточной концентрации GSH может запускать митохондриальный путь реализации апоптоза [4]. В работах последних лет отмечается, что токсический эффект антрациклиновых антибиотиков в отношении нормальных тканей реализуется, в основном, через индукцию апоптоза [1,17].

Полученные нами данные свидетельствуют, что введение крысам доксорубина приводит к снижению концентрации GSH в паренхиме почки, это согласуется с литературными данными [2]. Эритропоэтин предотвращал индуцированное доксорубином снижение GSH в почечной ткани, что является благоприятным эффектом. Механизмы, с помощью которых эритропоэтин препятствовал снижению содержания восстановленного глутатиона, требуют дополнительных исследований. Возможно, такой эффект связан с активацией эритропоэтином JAK/STAT сигнальных путей, которые принимают участие в поддержании внутриклеточного редокс-потенциала [7].

Положительным эффектом эритропоэтина является обнаруженная нами активация препаратом НАД(Ф)Н:хинон оксидоредуктазы I. Этот фермент защищает клетки от токсического воздействия веществ хиноидной природы путем осуществления

двухэлектронного восстановления хинонов до стабильных гидрохинонов. Такая реакция снижает возможность одноэлектронного восстановления доксорубина до семихинона [18]. Кроме того, НХО1 обладает рядом других защитных функций, например, поддерживает в восстановленном состоянии коэнзим Q_{10} – один из основных антиоксидантов мембран клеток, восстанавливает α -токоферол гидрохинон в α -токоферол и участвует в детоксикации супероксид-анион радикала [19]. 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 [18,19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эритропоэтин снижает доксорубин-индуцированный оксидативный стресс в тканях почек. Основными механизмами, обеспечивающими защиту почки от доксорубин-индуцированного оксидативного стресса, являются поддержание уровня восстановленного глутатиона, индукция активности ферментов НАД(Ф)Н:хинон оксидоредуктазы I и глутатион редуктазы.

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

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Abdelrahman EJ, Sharples MC, McDonald AF et al. Erythropoietin attenuates the tissue injury associated with hemorrhagic shock and myocardial ischemia. *Shock* 2004; 22: 63-69
2. 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
3. Arola O, Saraste A, Pulkki K. Acute doxorubicin cardiotoxicity involves cardiomyocyte apoptosis. *Cancer Res* 2000; 60: 1789-1792
4. Basser RL, Green MD. Strategies for prevention of anthracycline cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev* 1993; 19: 57-77
5. Bradford MM. A rapid and sensitive method for quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Annal Biochem* 1976; 72: 248-254
6. Carlberg I, Mannervik B. Purification and characterization of the flavoenzyme glutathione reductase from rat liver. *J Biol Chem* 1975; 250: 5475-5480
7. Celik A, Gokmen N, Erbayraktar S et al. Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 2258-2263
8. 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
9. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem*

Biophys 1972; 82: 70-77

10. 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

11. Habig WG, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione S-transferase. The first enzymic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem* 1974; 249: 7130-7139

12. Klatt P, Lamas S. Regulation of protein function by S-glutathiolation in response to oxidative stress. *Eur J Biochem* 2000; 267: 4928-4944

13. Levin RL, Garland D, Oliver CN et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzym* 1990; 186: 464-478

14. Minotti G, Cairo G, Monti E. Role of iron in anthracycline cardiotoxicity: new tunes for an old song? *FASEB J* 1999; 13: 199-212

15. Parsa C, Kim J, Riel R et al. Cardioprotective effects of erythropoietin in the reperfused ischemic heart. *J Biol Chem* 2004; 279: 20655-20662

16. Powis G. Free radical formation by antitumor quinones. *Free Rad Biol Med* 1989; 6: 63-101

17. 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

18. 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

19. Sun X, Zhou Z, Kang JY. Attenuation of doxorubicin toxicity in metallothionein-overexpressing transgenic mouse heart. *Cancer Res* 2001; 61: 3382-3387

20. Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Genes Dev* 2001; 15: 2922-2933

Поступила в редакцию 26.01.2005 г.

© А.И.Гоженко, С.И.Доломатов, А.К.Лобанов, А.Н.Пономаренко, Б.А.Насибуллин, 2005
УДК 611.61:615.779.9.001.5

*А.И. Гоженко, С.И. Доломатов, А.К. Лобанов, А.Н. Пономаренко,
Б.А. Насибуллин*

ВЛИЯНИЕ РИФАМПИЦИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС

A.I.Gozhenko, S.I.Dolomatov, A.K.Lobanov, A.N.Ponomarenko, B.A.Nasibullin

THE INFLUENCE OF RIFAMPICIN ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE WHITE RAT KIDNEYS

Научно-исследовательский институт медицины транспорта, кафедра общей и клинической патофизиологии Одесского государственного медицинского университета, Одесса, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение влияния рифампицина на функциональное состояние почек белых крыс в условиях однократного и продолжительного введения препарата. **МАТЕРИАЛИ МЕТОДЫ.** Работа проведена на половозрелых крысах-самцах. Водный раствор рифампицина вводили внутривенно в количестве 75 мг на 1 кг м.т. (однократно) и 30 мг на 1 кг м.т. (в течение 7 суток). Функцию почек определяли в условиях 5% водной нагрузки через 24 часа после прекращения введения препарата. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что, независимо от способа введения, рифампицин вызывает умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение экскреции эндогенных нитратов и нитритов. Вместе с тем, достоверное увеличение темпов выделения почками белка отмечено только в группе крыс, получавших препарат в дозе 75 мг/кг м.т. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Показано, что однократное и продолжительное введение рифампицина приводит к достоверным изменениям функционального состояния почек – снижению скорости клубочковой фильтрации и увеличению почечной экскреции эндогенных нитратов и нитритов. Установлена зависимость реакции почек на количество введения препарата, что, возможно, обусловлено мощностью механизмов биотрансформации рифампицина в организме и его почечного клиренса.

Ключевые слова: рифампицин, почки, токсическое действие.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study effects of rifampicin on the functional state of white rat kidneys under conditions of a single and continuous infusion of the drug. **MATERIAL AND METHODS.** Aqueous solution of rifampicin was administered into the stomach of mature male rats as a single dose (75 mg/kg of body mass) and during 7 days (30 mg/kg of body mass). The kidney function was determined under conditions of 5% water load in 24 hours after discontinuation of giving the drug. **RESULTS.** It was found that rifampicin caused a mildly reduced glomerular filtration rate and increased excretion of endogenous nitrates and nitrites independent of the method of introduction. At the same time, a reliably increased rate of excretion of protein by the kidneys was noted but in the group of rats given the drug in a dose 75 mg/kg of b.m. **CONCLUSION.** It was shown that a single or continuous doses of rifampicin resulted in reliably changed functional state of the kidneys - a decreased glomerular filtration rate and increased renal excretion of endogenous nitrates and nitrites. The kidneys were found to respond to the amount of the given drug that might be due to the power of the mechanisms of biotransformation of rifampicin in organism and its renal clearance.

Key words: rifampicin, kidneys, toxic effect.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с увеличением заболеваемости туберкулезом вновь усилилось внимание к тем осложнениям, которые наблюдаются при химиотерапии этого заболевания. По данным литературы, рифампицин является одним из наиболее распространенных противотуберкулезных препаратов. Следует также отметить, что из числа антибактериальных препаратов рифампицин обладает наиболее высоким нефротоксическим эффектом [1,2]. Авторы отмечают, что наиболее вероятным патогенетическим механизмом такого эффекта является его

негативное влияние, как на кровеносные сосуды, так и на канальцевый эпителий нефрона. В свою очередь, отмечается, что длительный курс рифампицина может привести к возникновению острой почечной недостаточности, приводящей к перитонеальному диализу [3]. Авторы отмечают, что важным прогностическим критерием являются результаты клинических наблюдений пациентов в период олиго/анурической фазы острой почечной недостаточности (ОПН). Также констатируется, что в ходе длительного приема препарата механизмы иммунного поражения органа являются зна-

**Показатели функции почек крыс при однократном и продолжительном
внутрижелудочном введении водного раствора рифампицина, $\bar{X} \pm m$**

Исследуемые показатели	Контрольная группа (группа 1) n=15	Однократное введение рифампицина (группа 2) n=15	Продолжительное введение рифампицина (группа 3) n=15
Диурез, мл/ч/100 г м.т.	1,70±0,24	1,77±0,29	1,59±0,19
Концентрация креатинина мочи, мколь/л	1350±172	1280±193	1532±97
Экскреция креатинина, мкмоль/ч/100 г м.т.	2,3±0,3	2,2±0,5	2,5±0,2
Клиренс креатинина, мкл/мин	523±27	427±34 p<0,05	403±19 p<0,01
Экскреция белка, мг/ч/100 г м.т.	0,42±0,09	0,130±0,21 p<0,01	0,057±0,13
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H ₂ O	90±7	83±10	125±9 p<0,05
Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/ч/100 г м.т.	0,150±0,025	0,133±0,031	0,201±0,029
Экскреция фосфатов, мкмоль/ч/100 г м.т.	6,2±0,4	3,0±0,3 p<0,01	6,8±0,4
Экскреция нитратов и нитритов, мкмоль/ч/100 г м.т.	0,014±0,003	0,030±0,005 p<0,01	0,093±0,017 p<0,01

Примечание: p – показатель достоверности отличий в сравнении с интактными животными; n – число наблюдений.

чимой компонентой возникновения и хронизации почечной недостаточности [2]. Таким образом, нефротоксический эффект рифампицина является важной медицинской проблемой. Вместе с тем, патогенетические механизмы индуцированной рифампицином почечной недостаточности изучены не полностью. Целью работы было изучение деятельности почек крыс в условиях однократного введения рифампицина и подострой экспозиции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В эксперимент отбирали половозрелых крыс-самцов с массой тела 130-210 г. Затем животных случайным образом разделяли на 3 группы (по 15 особей в каждой). Крысам 2-й группы однократно вводили водный раствор рифампицина из расчета 75 мг на 1 кг м.т., 3-й группы – по 30 мг на 1 кг м.т. в течение 7 суток (объем вводимой жидкости – 0,2 мл на 100 г м.т.). Крысам 1-й группы (контроль) вводили воду, не содержащую препарата. Деятельность почек изучали в условиях водной нагрузки через 24 часа после введения рифампицина. С этой целью внутрижелудочно вводили отстоявшуюся водопроводную воду в объеме 5% от массы тела. Мочу собирали в течение 2 часов, затем проводили декапитацию животных под легкой эфирной анестезией, собранную кровь стабилизировали гепарином. В полученных образцах крови и мочи определяли: осмоляльность криоскопическим методом на осмометре модели 3D3 (США), концентрацию креатинина фотометрическим методом в реакции с пикриновой кислотой на спектрофотометре СФ-46 (Россия), концентрацию нитритов и нитратов в реакции с реактивом Грисса фотометрическим методом, концентрацию фосфатов в реакции с молибденовым реактивом фотометрическим методом, концентрацию белка в моче определяли фотометрическим методом в реакции с сульфосалициловой кислотой. Величины

почечной экскреции анализируемых веществ и результаты клиренс-методов исследований рассчитывали в соответствии с ранее предложенными формулами [4] и выражали в абсолютных величинах или на 100 г массы тела. Статистический анализ полученных результатов проводили общепринятым методом с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно полученным данным, однократное введение рифампицина в количестве 75 мг на 1 кг м.т. сопровождается умеренным нарушением функционального состояния почек: понижением клиренса креатинина (на 20%) и увеличением почечной экскреции белка (в 3 раза) и суммы эндогенных нитратов и нитритов (в 2 раза), а экскреция фосфатов снижалась в 2 раза (таблица). Отметим также, что показатели диуреза и экскреции осмотически активных веществ достоверно не отличались от контрольных показателей. Кроме того, установлено, что в условиях подострого введения препарата не происходит дальнейшего снижения клиренса креатинина. Также, в сравнении с интактными животными, не найдено существенных межгрупповых отличий по таким показателям, как диурез, почечная экскреция белка, фосфатов и осмотически активных веществ. Вместе с тем, необходимо отметить, что на фоне подострого введения препарата выделение почками эндогенных нитратов и нитритов возрастало более, чем в 6 раз.

ОБСУЖДЕНИЕ

Почки в значительной степени вовлечены в клиренс рифампицина, как за счет канальцевой секреции с участием транспортера органических катионов (ОСТ1-3) [5], так и за счет фильтрационного клиренса его метаболитов [6]. Полученные нами данные во многом подтверждают, что внут-

рижелудочное введение рифампицина вызывает умеренное снижение клиренса креатинина [7] и протеинурию [8]. Нами установлено, что, независимо от способа введения, данный препарат вызывает снижение скорости клубочковой фильтрации. Между тем, при однократном его введении в более высоких дозах наблюдается заметное увеличение протеинурии. С одной стороны, протеинурия является достаточно надежным клиническим показателем степени повреждения нефрона [9]. С другой стороны во второй группе животных повышение выделения белка почками сочетается с выраженным снижением почечной экскреции фосфатов и незначительными отличиями в экскреции осмотически активных веществ. Такая закономерность, по нашему мнению, может свидетельствовать о стимуляции канальцевого транспорта веществ на фоне протеинурии канальцевого генеза. Вместе с тем, отсутствие выраженного повышения экскреции белка при продолжительном введении рифампицина указывает на то, что при данном способе введения препарата изменения показателей деятельности почек носят более умеренный характер. Тем не менее считаем необходимым отметить, что в третьей группе крыс выявлено наиболее значимое усиление почечной экскреции химически стабильных метаболитов молекулы оксида азота – эндогенных нитратов и нитритов. По данным литературы, данные соединения являются физиологически важными молекулами [10], а их реабсорбция в проксимальном отделе нефрона является важнейшим физиологическим механизмом, обеспечивающим поддержание постоянного уровня нитритов и нитратов во внеклеточной жидкости организма [11]. Вместе с тем, вполне возможно, что вследствие активации ренин-ангиотензиновой системы (о чем может свидетельствовать снижение скорости клубочковой фильтрации) происходит усиление прооксидантного влияния ангиотензина-II и других физиологически активных веществ, что заметно усиливает клиренс оксида азота, образующегося в тканях почки, в виде химически стабильных окислов (нитратов и нитритов) [12], что,

по нашему мнению, является неблагоприятным прогностическим критерием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что однократное и продолжительное введение рифампицина приводит к достоверным изменениям функционального состояния почек – снижению скорости клубочковой фильтрации и увеличению почечной экскреции эндогенных нитратов и нитритов. Установлена зависимость реакции почек на количество введения препарата, что, возможно, обусловлено мощностью механизмов биотрансформации рифампицина в организме и его почечного клиренса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Schwarz A, Perez-Canto A. Nephrotoxicity of anti-infective drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36(3): 164-167
2. De Vriese AS, Robbrecht DL, Vanholder RC et al. Rifampicin-associated acute renal failure: pathophysiologic, immunologic, and clinical features. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(1): 108-115
3. Covic A, Goldsmith DJ, Segall L et al. Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(4): 924-929
4. Наточин ЮВ. Физиология почки. Формулы и расчёты. Наука, Л., 1974; 68
5. Shu Y, Bello CL, Mangravite LM et al. Functional characteristics and steroid hormone-mediated regulation of an organic cation transporter in Madin-Darby canine kidney cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299(1): 392-398
6. Reith K, Keung A, Toren PC et al. Disposition and metabolism of 14C-rifampentine in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 1998; 26(8): 732-738
7. Adebisi SA, Oluboyo PO, Okesina AB. Effect of drug-induced hyperuricaemia on renal function in Nigerians with pulmonary tuberculosis. *Afr J Med Med Sci* 2000; 29(3-4): 297-300
8. Covic A, Golea O, Segall L et al. A clinical description of rifampicin-induced acute renal failure in 170 consecutive cases. *J Indian Med Assoc* 2004; 102(1): 22-25
9. Ратнер МЯ, Серов ВВ, Томилина НА. Ренальные дисфункции. Медицина, М., 1977; 296
10. Реутов ВП, Сорокина ЕГ, Охотин ВЕ, Косицын НС. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. Наука, М., 1998; 156
11. Godfrey M, Majid DS. Renal handling of circulating nitrates in anesthetized dogs. *Am J Physiol Renal Physiol* 1998; 275(1): F68-F73
12. Возіанов ОФ, Гоженко АІ, Федорук ОС. Гостра ниркова недостатність. Одеський державний медичний університет, Одеса, 2003; 376

Поступила в редакцию 19.11.2004 г.

© И.А.Корнеев, 2005
УДК 616.62-006.6-08-036.8

И.А.Корнеев

АДЬЮВАНТНАЯ ВНУТРИПУЗЫРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОГНОЗ ПРИ ПОВЕРХНОСТНЫХ ПЕРЕХОДНОКЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМАХ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

I.A.Korneev

ADJUVANT INTRAVESICAL THERAPY AND PROGNOSIS IN SUPERFICIAL TRANSITIONAL CELL CARCINOMAS OF THE URINARY BLADDER

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Проанализировать отдаленные результаты адьювантной внутрипузырной иммунотерапии вакциной БЦЖ «Имулон» в субоптимальной дозе 100 мг и химиотерапии тиофосфамидом в режиме однократного раннего послеоперационного введения в дозе 20 мг у больных поверхностным переходноклеточным раком мочевого пузыря, перенесших трансуретральную резекцию (ТУР), а также оценить вклад адьювантной терапии в прогноз заболевания. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективно изучены материалы первичного обследования и пятилетнего диспансерного наблюдения 173 больных, которым была выполнена трансуретральная резекция (ТУР) по поводу поверхностного переходноклеточного рака мочевого пузыря. 42 пациентам спустя месяц после ТУР был проведен курс инстилляций вакцины БЦЖ «Имулон» по 100 мг один раз в неделю в течение шести недель, 18 больных сразу после ТУР получили однократную внутрипузырную инстилляцию 20 мг тиофосфамида. Проведен анализ признаков, связанных с рецидивированием и прогрессированием рака, а также с выживаемостью больных в послеоперационном периоде. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Проведение курса иммунотерапии вакциной БЦЖ после ТУР приводило к трехкратному снижению частоты рецидивирования рака ($p < 0,001$), а также к увеличению продолжительности безрецидивного промежутка ($p = 0,008$) и выживаемости ($p = 0,076$) больных. Отсутствие гипертермии, дизурия и гематурия при введении БЦЖ соответствовали меньшей выживаемости пациентов ($p = 0,015$, $p < 0,001$ и $p = 0,100$, соответственно). Инстиллюция тиофосфамида после ТУР способствовала четырехкратному снижению частоты рецидивирования рака ($p < 0,001$). Показатели рецидивирования и выживаемости в подгруппах больных, получивших разные виды адьювантного лечения, оказались схожими ($p > 0,1$). При помощи множественного регрессионного анализа было установлено ($R^2 = 0,15$; $p = 0,016$), что ведущими факторами, позволяющими независимо от других показателей прогнозировать выживаемость больных, являются глубина инвазии и степень дифференцировки первичной опухоли. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Внутрипузырная курсовая терапия вакциной БЦЖ «Имулон» в дозе 100 мг один раз в неделю в течение шести недель и ранние послеоперационные однократные внутрипузырные инстиллюции 20 мг тиофосфамида являются эффективными способами снижения частоты послеоперационного рецидивирования поверхностных переходноклеточных карцином мочевого пузыря. Глубина инвазии и степень дифференцировки первичной опухоли играют ведущую роль в прогнозировании клинического течения заболевания.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, прогноз, вакцина БЦЖ, тиофосфамид.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to analyze long-term results of adjuvant intravesical immunotherapy with BCG vaccine «Imuron» in subtotal dosage 100 mg and chemotherapy with thiophosphamide in the regimen of a single early postoperative injection in the dose 20 mg in patients with superficial transitional cell carcinomas of the urinary bladder who had transurethral resection (TUR) and to estimate the contribution of adjuvant therapy to prognosis of the disease. **PATIENTS AND METHODS.** The materials of the primary examination and five-year dispensary follow-up of 173 patients on whom TUR had been performed for superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder were studied retrospectively. In a month after TUR 42 patients received a course of instillation of BCG vaccine «Imuron» by 100 mg once a week during 6 weeks, 18 patients were given a single intravesical instillation of 20 mg of thiotepa immediately after TUR. The signs associated with recurrences and progression of carcinoma and with the survival of the patients at the postoperative period were analyzed. **RESULTS.** A course of immunotherapy with BCG vaccine after TUR resulted in three times less incidence of recurrent carcinoma ($p < 0.001$) and to a longer duration of the period without recurrences ($p = 0.008$) and survival ($p = 0.076$) of the patients. The absence of hyperthermia, dysuria and hematuria following administration of BCG corresponded to less survival of the patients ($p = 0.015$, $p < 0.001$ and $p = 0.100$ respectively). Instillation of thiotepa after TUR facilitated four times less incidence of recurrent carcinoma ($p < 0.001$). The indices of recurrences and survival in the subgroup of patients given different kinds of adjuvant treatment proved to be the same ($p > 0.1$). The multiple regression analysis has shown ($R^2 = 0.15$; $p = 0.016$) that the leading factors allowing prognosis of the patient's survival independent of other indices are the depth of invasion and degree of differentiation of the primary tumor. **CONCLUSION.** The intravesical course therapy with BCG vaccine «Imuron» in dosage 100 mg once a week during 6 weeks and early postoperative single intravesical instillation of 20 mg thiotepa were shown to be effective means to decrease the incidence of postoperative recurrences of superficial transitional cell carcinomas of the urinary bladder. The depth of invasion and degree of differentiation of the primary tumor are the leading factors in prognosing the clinical course of the disease.

Key words: carcinoma of the urinary bladder, prognosis, BCG vaccine, thiotepa.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям поверхностный переходноклеточный рак мочевого пузыря – это широко распространенное заболевание, клиническое течение которого трудно прогнозировать. У многих больных после первичного радикального хирургического лечения образуются рецидивные новообразования, которые в 20 – 30% случаев имеют признаки прогрессии – снижение степени дифференцировки и увеличение глубины инвазии [1–3]. С целью профилактики послеоперационного рецидивирования рака применяется адъювантная внутривезикулярная химиотерапия и иммунотерапия, однако мнения специалистов об эффективности как самих препаратов, так и их доз и режимов введения, существенно различаются [4, 5]. Кроме того, до настоящего времени доподлинно неизвестно, в какой степени адъювантное лечение влияет на естественное течение заболевания и является ли лечебный патоморфоз опухоли прогностически благоприятным признаком. Наше исследование было проведено с целью поиска дополнительных прогностических факторов у больных поверхностным переходноклеточным раком мочевого пузыря, получивших радикальное хирургическое лечение и адъювантную терапию: курс инстилляций вакцины БЦЖ «Имулон» в субоптимальной дозе 100 мг или однократное внутривезикулярное введение тифосфамида в дозе 20 мг в раннем послеоперационном периоде.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно изучены материалы первичного обследования и послеоперационного пятилетнего диспансерного наблюдения 173 больных поверхностным переходноклеточным раком мочевого пузыря. Соотношение мужчин и женщин составило 3,5:1, возраст пациентов варьировал от 19 до 86 лет и в среднем ($\pm$ SD) составил 61,7 $\pm$ 12,6 лет. Всем больным была произведена трансуретральная резекция (ТУР) опухоли, после которой 42 пациентам спустя месяц после ТУР был проведен курс внутривезикулярных инстилляций вакцины БЦЖ «Имулон» по 100 мг один раз в неделю в течение шести недель, а 18 больных получили однократную внутривезикулярную инстилляцию 20 мг тифосфамида, разведенного в физиологическом растворе. В дальнейшем пациентам выполняли регулярные цистоскопии и при выявлении рецидивных новообразований производили повторные ТУР.

Резецированные участки опухолевой ткани направляли на гистологическое исследование, при котором определяли глубину инвазии и степень дифференцировки новообразований [6]. В большин-

стве случаев первично диагностировали высокодифференцированные (G1, G2 и G3) у 126 (71,1%), 31 (17,9%) и 16 (11%) больных, соответственно) папиллярные неинвазивные (pTa и pT1 у 117 (67,6%) и 56 (32,4%) больных, соответственно) карциномы. В подгруппе больных, получивших адъювантную иммунотерапию, по сравнению с пациентами, которым было произведено только хирургическое лечение, оказалось больше пациентов с менее дифференцированными карциномами ($\chi^2=18,86$; $p<0,001$), других различий исходных показателей выявлено не было. 18 (43%) пациентов после введения вакцины БЦЖ отмечали повышение температуры тела до 38°C, 10 (24%) человек предъявляли жалобы на дизурию, 11 (26%) – на макрогематурию, что не потребовало преждевременного завершения курса, применения симптоматического лечения или противотуберкулезной терапии. Повышение температуры до 38°C после инстилляций тифосфамида наблюдали 5 (26%) больных, что также могло быть обусловлено атакой пиелонефрита в раннем послеоперационном периоде.

Данные клинических обследований, способы адъювантного лечения больных и результаты морфологического анализа опухолевой ткани были сопоставлены с выживаемостью пациентов в послеоперационном периоде, а также рецидивированием, сроком развития рецидива и прогрессированием рака. Кроме того, у больных с рецидивирующим течением болезни сопоставляли глубину инвазии и степень дифференцировки первичной и рецидивных карцином.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Низкие показатели выживаемости больных в послеоперационном периоде соответствовали большему возрасту пациентов ($t=4,71$; $p<0,001$), большей глубине инвазии ($t=2,96$; $p=0,005$) и меньшей степени дифференцировки ($t=1,63$; $p=0,10$) рака, большим размерам новообразований ($t=4,15$; $p=0,014$), мультифокальному поражению мочевого пузыря ($t=1,87$; $p=0,066$), резекции устья мочеточника при ТУР ($t=2,48$; $p=0,016$), рецидивирующему характеру течения заболевания ($t=3,00$; $p=0,005$) и короткой продолжительности безрецидивного промежутка ($r=0,50$; $p=0,028$). Чаще рецидивировали более инвазивные ($t=1,67$; $p=0,099$) и менее дифференцированные карциномы ($t=2,45$; $p=0,018$) больших размеров ($r=0,52$; $p<0,001$) у больных старшего возраста ($r=0,29$; $p=0,065$) после ТУР, сопровождавшейся резекцией устья мочеточника ($t=2,79$; $p=0,008$). Быстрее развивались рецидивы у более пожилых пациентов ($r=0,50$; $p=0,038$) при начальных признаках инвазивного роста ($t=2,45$; $p=0,043$) и низкой степени дифференцировки пер-

вичных опухолей ($t=2,60$; $p=0,018$). Увеличение глубины инвазии и снижение дифференцировки рецидивных карцином по сравнению с первичными наблюдали у больных с большими размерами опухолей ($t=1,67$; $p=0,101$ и $t=1,43$; $p=0,110$, соответственно) и многократным рецидивированием ($t=3,57$; $p=0,001$ и $r=0,54$; $p<0,001$, соответственно). Как правило, прогрессирование по категориям Т и G происходило сопряженно ($t=3,07$; $p=0,003$).

По сравнению с больными, которым было произведено только хирургическое лечение, у пациентов, получивших адъювантную иммунотерапию вакциной БЦЖ, в три раза реже диагностировали рецидивирование рака ($\chi^2 = 20,25$; $p<0,001$), отмечали большую продолжительность «светлого» безрецидивного промежутка ($t=2,79$; $p=0,008$), а также наблюдали тенденцию к более высоким показателям выживаемости без прогрессирования ($\chi^2 = 3,07$; $p=0,076$). После иммунотерапии рецидивировали в основном умеренно- и низкодифференцированные карциномы ($t=2,45$; $p=0,018$) категории pT1 ($t=2,45$; $p=0,043$), больших размеров ($t=4,20$; $p<0,001$). Отсутствие повышения температуры тела, а также дизурия и гематурия при введении БЦЖ могут быть отнесены к прогностически неблагоприятным признакам, так как соответствовали меньшей выживаемости пациентов ($\chi^2 = 14,13$; $p=0,015$, $t=8,22$; $p<0,001$ и $r=0,26$; $p=0,100$, соответственно). Дизурия также указывала на более высокую вероятность рецидивирования и меньшую продолжительность безрецидивного промежутка после адъювантной иммунотерапии ($t=1,67$; $p=0,099$ и $t=8,22$; $p<0,001$, соответственно). Следует отметить, что рецидивирование после инстилляций БЦЖ, как правило, сопровождалось признаками опухолевой прогрессии – нарастанием глубины инвазии снижением степени дифференцировки рака ($t=3,28$; $p=0,002$ и $t=3,19$; $p=0,003$, соответственно).

Применение однократных внутрипузырных инстилляций тиофосфамида после ТУР приводило к четырехкратному снижению частоты рецидивирования рака мочевого пузыря ($\chi^2 = 13,89$; $p<0,001$). Частота рецидивирования карцином и выживаемость в подгруппах больных, получивших разные виды адъювантного лечения, оказались схожими ($p>0,1$), однако между ними были обнаружены различия в сроках развития рецидивных новообразований ($\chi^2 = 10,78$; $p=0,056$). Так, после курса БЦЖ-терапии большинство рецидивов появилось в течение первого года, тогда как у больных, которым производили однократные внутрипузырные инстиллякции тиофосфамида, рецидивы развивались примерно с одинаковой частотой в течение первых трех лет (рисунок).

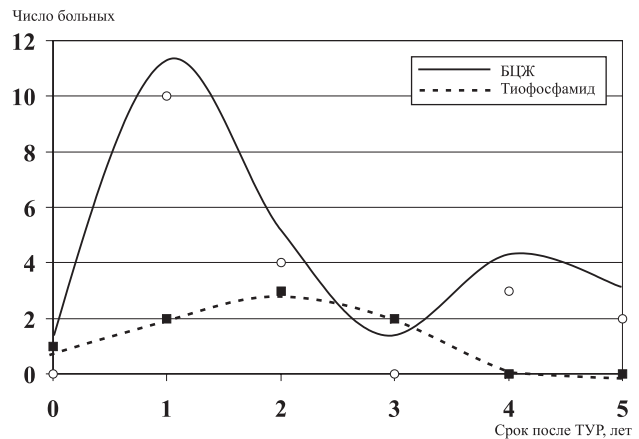


Рисунок. Распределение больных раком мочевого пузыря, получивших адъювантное лечение – курс инстилляций вакцины БЦЖ и однократные инстиллякции тиофосфамида – по срокам рецидивирования в послеоперационном периоде.

При помощи множественного регрессионного анализа было установлено ($R^2=0,15$; $F=4,60$; $p=0,016$), что среди всех изученных признаков, включая данные клинических исследований, способы адъювантного лечения больных и результаты морфологического анализа, наиболее ценными, независимыми от других показателей факторами, позволяющими прогнозировать выживаемость обследованных больных являются глубина инвазии ($p=0,0002$) и, в меньшей степени, дифференцировка первичной карциномы мочевого пузыря ($p=0,11$). Большие размеры опухоли указывали на большую вероятность увеличения глубины инвазии в рецидивных карциномах по сравнению с первичными ($R^2=0,07$; $F=5,20$; $p=0,026$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Материалы проведенного нами исследования подтвердили общепринятые представления о поверхностном переходноклеточном раке мочевого пузыря и позволили обнаружить новые закономерности. Выживаемость больных и рецидивирование рака после ТУР стенки мочевого пузыря были связаны с традиционными прогностическими признаками: глубиной инвазии, степенью дифференцировки, размерами и множественностью первичных карцином, а также возрастом пациентов. Неблагоприятный прогноз после резекции устья мочеточника, очевидно, отражал потенциально большую агрессивность новообразований, расположенных в области мочепузырного треугольника.

В соответствии с современными данными вакцина БЦЖ является эффективным средством профилактики послеоперационного рецидивирования у больных раком мочевого пузыря, однако мнения исследователей о ее способности влиять на опухолевую прогрессию, а также о дозировках препара-

та, сочетающих высокую эффективность и низкую токсичность, расходятся [5, 7]. В нашей работе иммунопрофилактика вакциной БЦЖ в субоптимальной, позволившей снизить частоту и выраженность побочных эффектов дозе, способствовала троекратному снижению послеоперационного рецидивирования, несмотря на преобладание в этой подгруппе больных с менее дифференцированными и потенциально более агрессивными карциномами. Мы также отметили прогностически благоприятную зависимость между инстилляциями вакцины и послеоперационной выживаемостью, однако при имеющемся количестве наблюдений ее достоверность не достигает порогового значения. По нашим данным, гипертермия, являющаяся типичной общей реакцией на введение БЦЖ, относится к прогностически благоприятным, а дизурия и гематурия – неблагоприятным факторам, указывающим на риск прогрессирования и рецидивирования рака после иммунотерапии. Мы не встретили описания этих закономерностей в литературе, и они не являются до конца понятными. Возможно, что повышение температуры тела отражает активность вызванного вакциной воспалительного процесса, который инициирует защитные механизмы противоопухолевого иммунитета. Дизурия и гематурия могут свидетельствовать о сохраняющейся после первичной ТУР неопластической трансформации уротелия мочевого пузыря. Следует также отметить, что рецидивы после иммунотерапии мы отмечали при высоком злокачественном потенциале первичных карцином, при которых адъювантная внутрипузырная терапия не всегда эффективна.

Наши данные подтвердили мнения других авторов об эффективности применения внутрипузырной химиотерапии для профилактики рецидивов у больных раком мочевого пузыря [5, 8]. Мы наблюдали мощный противорецидивный эффект, сопоставимый с эффектом, полученным в нашем исследовании при использовании вакцины БЦЖ. При этом следует отметить, что тиофосфамид использовали в режиме однократного раннего послеоперационного введения в низкой дозировке, при котором мы практически не встречали побочных реакций и осложнений. Не до конца понятны полученные различия сроков развития рецидивов после адъювантной химио- и иммунотерапии. Возможно, что высокая частота рецидивирования в течение первых 12 месяцев в подгруппе больных, получивших курс инстилляций вакцины БЦЖ, лишь отражает агрессивный характер первичных, склонных к прогрессированию новообразований.

В нашем исследовании наиболее значимыми

признаками, указывающими на вероятную продолжительность жизни больного поверхностным раком мочевого пузыря после радикального хирургического лечения, оказались глубина инвазии и степень дифференцировки новообразования. Эти данные подтверждают результаты работ большинства других специалистов [1, 2, 6], которые, проанализировав разнообразные клинические и дополнительные морфологические признаки, принимая во внимание высокую эффективность препаратов, снижающих частоту рецидивирования рака мочевого пузыря, также пришли к выводу о ведущей роли этих традиционных, составляющих основу современной классификации показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, адъювантная внутрипузырная курсовая терапия вакциной БЦЖ «Имунор» в субоптимальной дозировке 100 мг один раз в неделю в течение 6 недель и ранние послеоперационные однократные внутрипузырные инстилляциии тиофосфамида в дозе 20 мг являлись эффективными и безопасными способами снижения частоты рецидивирования поверхностных переходноклеточных карцином мочевого пузыря. Глубина инвазии и степень дифференцировки первичной опухоли у обследованных больных играли ведущую роль в прогнозировании клинического течения заболевания.

Автор выражает глубокую благодарность А.М.Кассему и В.В.Козлову за помощь в анализе первичного материала и статистическую обработку результатов исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. Опухоли мочеполовых органов. СПб, Питер, 2000
2. Матвеев БП. Клиническая онкоурология. Вердана, М, 2003
3. Аничков НМ, Толыбеков АС. Уротелий: норма, воспаление, опухоль. Алма-Ата, Казахстан, 1987
4. Cheng CW, Ng MT, Chan SY, Sun WH. Low dose BCG as adjuvant therapy for superficial bladder cancer and literature review. *ANZ J Surg* 2004; 74(7): 569-572
5. Malmstrom PU. Intravesical therapy of superficial bladder cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 47(2): 109-126
6. American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997
7. Lebre T, Bohin D, Kassardjian Z et al. Recurrence, progression and success in stage Ta grade 3 bladder tumors treated with low dose bacillus Calmette-Guerin instillations. *J Urol* 2000; 163(1): 63-67
8. Bohle A. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *Int Braz J Urol* 2004; 30(4): 353-354

Поступила в редакцию 08.02.2005 г.

© С.Х.Аль-Шукри, С.Ю.Боровец, 2005
УДК 616.65-006.6-089-033.2

С.Х. Аль-Шукри, С.Ю. Боровец

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ОТДАЛЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

S.Kh.Al-Shukri, S.Yu.Borovets

CLINICO-MORPHOLOGICAL PREDICTORS OF DISTANT METASTASES AFTER RADICAL PROSTATECTOMY IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Выявление клиничко-морфологических предикторов отдаленного метастазирования после радикальной позадилоной простатэктомии у больных раком предстательной железы и создание прогностической математической модели возникновения данного осложнения. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведен анализ частоты отдаленного метастазирования у 150 больных локализованными формами рака предстательной железы после радикальной позадилоной простатэктомии с учетом клиничко-морфологических факторов риска данного осложнения. Максимальный период динамического наблюдения составил 5 лет. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что ведущими факторами риска появления отдаленных метастазов оказались клинические и морфологические факторы: прорастание опухоли семенных пузырьков по данным трансректальной ультрасонографии ($F=20,94$; $p<0,00001$) и степень дифференцировки опухоли при трансректальной биопсии простаты ($F=26,51$; $p<0,00001$), а также экстракапсулярное распространение новообразования при морфологическом исследовании операционного материала ($F=21,84$; $p<0,00001$). С помощью линейного дискриминантного анализа создана математическая модель, которая позволяет в 96,6% случаев ($\lambda = 0,54$; $p<0,000001$) прогнозировать возникновение отдаленных метастазов рака предстательной железы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Предсказание появления отдаленных метастазов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии необходимо осуществлять с учетом комплексной оценки клиничко-морфологических факторов риска данного осложнения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, отдаленные метастазы, клиничко-морфологические факторы риска.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to reveal clinico-morphological predictors of distant metastases after radical retropubic prostatectomy in prostate cancer patients and to create a prognostic mathematical model of the appearance of this complication. **PATIENTS AND METHODS.** An analysis of incidence of distant metastases was made in 150 patients with localized forms of prostate cancer after radical retropubic prostatectomy with special reference to clinico-morphological factors of risk of this complication. The maximal period of the dynamic follow-up was 5 years. **RESULTS.** It was found that the leading risk factors of the appearance of distant metastases proved to be clinical and morphological factors: ingrowth of the tumor into the seminal vesicles by the data of transrectal ultrasonography ($F=20.94$; $p<0.00001$) and the degree of tumor differentiation in transrectal biopsy of the prostate ($F=26.51$; $p<0.00001$), as well as extracapsular spread of the tumor by the data of a morphological examination of the operation material ($F=21.84$; $p<0.00001$). The linear discriminant analysis was used to make a mathematical model which allowed prognosis of the appearance of distant metastases of prostate cancer in 96.6% of cases ($I=0.54$; $p<0.000001$). **CONCLUSION.** Prediction of the appearance of distant metastases of prostate cancer after radical prostatectomy should be made with regard for clinico-morphological factors of risk of this complication.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, distant metastases, clinico-morphological risk factors.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы является распространенным злокачественным новообразованием у мужчин старше 50 лет [1]. Радикальная простатэктомия остается приоритетным методом хирургического лечения локализованных форм рака

простаты, а рецидив опухоли и появление отдаленных метастазов – основными причинами послеоперационной летальности [2, 3].

В современной литературе имеются сведения о факторах риска опухолевой прогрессии (рецидива рака простаты и отдаленного метастазирования

ния) после радикальной простатэктомии. К ним относят некоторые молекулярные маркеры: фактор роста фибробластов, интерлейкин-8 [4], клинико-лабораторные факторы: дооперационный уровень простатоспецифического антигена (ПСА) в плазме крови, клиническая стадия болезни [5, 6], а также морфологические факторы: степень злокачественности новообразования простаты по шкале Глисона, патологическая стадия опухоли [7] и др. Вместе с тем, прогнозирование продолженного роста опухоли и отдаленного метастазирования остается весьма сложной задачей, поскольку эти процессы обусловлены сложной совокупностью генетических, клинических, морфологических и других факторов, индивидуальной у каждого пациента.

Целью нашей работы явилось выявление клинико-морфологических предикторов отдаленного метастазирования после радикальной позадилонной простатэктомии у больных раком предстательной железы и создание прогностической математической модели возникновения данного осложнения на основании комплексной оценки факторов риска с применением современных методов статистического анализа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу нашего исследования были положены результаты обследования и хирургического лечения 150 больных локализованными формами рака предстательной железы, которым выполнялась позадилонная радикальная простатэктомия. Средний возраст больных составил $61,5 \pm 0,4$ года (от 49 до 71 года). Исследование проводилось совместно с университетской урологической клиникой г. Оденсе (Дания) в период с 1996 по 2003 год.

Дооперационное комплексное обследование пациентов включало определение содержания ПСА в плазме крови, трансректальную (ТР) ультрасонографию предстательной железы и семенных пузырьков. При необходимости выполнялись компьютерная и магнитно-резонансная томография органов малого таза. Диагноз рака предстательной железы устанавливался на основании результатов мультифокальной ТР биопсии предстательной железы под ультразвуковым контролем. При наличии гипохогенных очагов производилась прицельная биопсия каждого подозрительного на опухоль участка ткани. При анализе биопсийного материала оценивались степени дифференцировки новообразования и злокачественности (по шкале Глисона).

При морфологическом исследовании операционного материала оценивали состояние удаленной во время операции ткани предстательной железы, семенных пузырьков, парапростатической клетчат-

ки и удаленных подвздошных лимфатических узлов. Степень злокачественности опухоли характеризовали по шкале Глисона. Экстракапсулярную инвазию оценивали как распространение опухоли сквозь капсулу предстательной железы, а инвазию в семенные пузырьки – как прорастание опухоли сквозь перивезикулярную фасцию. При отсутствии экстракапсулярной инвазии процесс считали органоограниченным, при наличии экстракапсулярной экстензии, но в отсутствие позитивного хирургического края, т.е. при радикально иссеченной опухоли, процесс классифицировали как ограниченный удаленным образцом ткани.

Период динамического наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде у большинства пациентов составил пять лет.

Полученные результаты анализировали с использованием общепотребительных методов параметрической и непараметрической статистики на ПЭВМ с применением стандартных программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.6.0 [8] и др.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное послеоперационное морфологическое исследование показало, что из 150 прооперированных больных у 83 (53,3%) имелась стадия новообразования простаты pT2, а у остальных 67 (44,7%) больных – pT3. С увеличением патологической стадии опухоли предстательной железы повышался риск послеоперационной летальности. Так, из 83 больных при pT2 стадии новообразования умерло 9 (10,8%) человек, тогда как из 67 больных при pT3 – 20 (29,9%) человек ($\chi^2 = 8,59$; $p = 0,004$).

В разные сроки динамического наблюдения после радикальной простатэктомии отдаленные метастазы были выявлены у 15 (10%) больных: в позвоночник – у трех, в кости таза – у четырех, в легкие – у пяти и в печень – у трех пациентов. Эти метастазы явились причиной их гибели, которая наступила в течение года после выполненной операции.

По результатам проведенного нами анализа ведущими (существенно влияющими на частоту появления отдаленных метастазов) оказались клинические и морфологические факторы: прорастание опухолью семенных пузырьков по данным ТР ультрасонографии и степень дифференцировки опухоли при ТР биопсии простаты, а также экстракапсулярное распространение новообразования при морфологическом исследовании операционного материала и др. (таблица).

Ниже приведена формула (дискриминантная

Клинические и морфологические предикторы отдаленного метастазирования у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии

Предикторы отдаленного метастазирования	F	p
Гемоспермия до операции	9,95	=0,0023
Прорастание опухоли семенных пузырьков при пальцевом исследовании per rectum	20,94	<0,00001
Прорастание опухоли семенных пузырьков по данным ТР ультразвукографии	46,08	<0,00001
Расположение опухоли в основании простаты	19,17	=0,0001
Степень дифференцировки новообразования при ТР биопсии простаты	26,51	<0,00001
Экстракапсулярное распространение новообразования при морфологическом исследовании	21,84	<0,00001

функция), с помощью которой можно прогнозировать возникновение отдаленных метастазов после радикальной простатэктомии:

$$D = 1,87 \times H + 0,94 \times PR + 1,39 \times US1 + 1,02 \times US2 - 0,46 \times d + 1,89 \times M,$$

где: D – отдаленные метастазы (дискриминантная функция); H – наличие гемоспермии до операции (0 – отсутствует; 1 – имеется); PR – прорастание опухоли семенных пузырьков при пальцевом исследовании per rectum (0 – отсутствует; 1 – имеется); US1 – прорастание семенных пузырьков по данным ТР ультразвукового исследования (0 – отсутствует; 1 – имеется); US2 – опухоль расположена в основании простаты, по данным ТР ультразвукового исследования (0 – нет; 1 – да); d – степень дифференцировки новообразования по результатам ТР биопсии (1 – низкодифференцированная; 2 – среднедифференцированная; 3 – высокодифференцированная опухоль); M – позитивный хирургический край при морфологическом исследовании (0 – отсутствует; 1 – имеется).

При значении D, меньшем или равном 1,50, прогноз благоприятный (низкий риск метастазирования); при значении D, большем 1,55, прогноз неблагоприятный (высокий риск метастазирования). Чувствительность метода – 91,7%; специфичность – 99,2%; предсказательная ценность положительного результата – 91,7%; предсказательная ценность отрицательного результата – 97%; суммарная точность предсказания – 96,6%.

При использовании данной формулы становится возможным прогнозировать с высокой точностью предсказания возникновение отдаленных метастазов после радикальной простатэктомии ($\lambda = 0,54$; $p < 0,0001$).

Прогностические возможности формулы можно проиллюстрировать следующим клиническим примером.

Больной О., 65 лет (история болезни 1804), поступил в клинику в плановом порядке с диагнозом рак предстательной железы. При поступлении предъявлял жалобы на дизурию и гемоспермию. При пальцевом исследовании per rectum пальпировался уплотненный и болезненный участок ткани предстательной железы, расположенный в левой

ее доле. При ТР ультразвуковом исследовании новообразование простаты визуализировалось как диффузно-неоднородное гипоехогенное образование с неровными контурами, размером 2,0 см в диаметре, возникло подозрение о наличии прорастания опухоли в семенные пузырьки. Диагноз был подтвержден после выполненной ТР мультифокальной биопсии, по результатам которой имелаась средняя степень дифференцировки новообразования. Послеоперационное морфологическое исследование подтвердило наличие инвазии опухоли в семенные пузырьки – pT3b стадию новообразования. При расчете по предложенной нами формуле значение дискриминантной функции (D) составило 3,28 (больше 1,55), что свидетельствует о высоком риске появления отдаленных метастазов. Через 11 месяцев после радикальной простатэктомии у больного были обнаружены метастазы в поясничный отдел позвоночника на уровне Th₇ – Th₈.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование свидетельствует о необходимости комплексной оценки факторов риска отдаленного метастазирования. Возможность предсказания его развития в послеоперационном периоде на основании одного отдельно взятого фактора риска (к примеру, стадия новообразования по результатам морфологического исследования) невелика. По нашим данным, при стадии опухоли pT2 умерло 10,8%, а при pT3 – 29,9% больных, тогда как с учетом комплексной оценки факторов риска возможность предсказания летального исхода от отдаленных метастазов существенно выше – 96,6% ($\chi^2 = 12,4$; $p < 0,0001$).

Кроме того, удалось оценить и индивидуальный вклад каждого фактора риска (см. таблицу). С помощью созданной нами математической модели можно выявлять пациентов с повышенным риском возникновения отдаленных метастазов. В послеоперационном периоде они нуждаются в более тщательном динамическом наблюдении, включающем мониторинг содержания уровня ПСА в плазме крови (рецидив которого может быть связан с появлением метастазов), скинтиграфию костей скелета, ультразвуковое исследова-

ние органов брюшной полости и др. Своевременное выявление отдаленных метастазов позволяет проводить адекватные лечебные мероприятия, prolongирующие продолжительность жизни пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексная оценка клинико-морфологических факторов позволяет с высокой степенью надежности прогнозировать появление отдаленных метастазов после радикальной простатэктомии у больных раком предстательной железы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочеполовых органов: руководство для врачей*. «Питер», СПб, 2000; 278 – 279
2. Downs TM, Kane CJ, Grossfeld GD et al. Surgery for prostate cancer: rationale, technique and outcomes. *Cancer Metast Rev* 2002; 21 (1): 29 – 44

3. Lepor H. Practical consideration in radical retropubic prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2003; 30(2): 363-368

4. Isaacs JT. Molecular markers for prostate cancer metastasis: Developing diagnostic methods for predicting the aggressiveness of prostate cancer. *Am J Pathol* 1997; 150 (5): 1511-1521

5. Lerner SE, Blute ML, Bergstralh EJ et al. Analysis of risk factors for progression in patients with pathologically confined prostate cancers after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1996; 156 (1): 137-143

6. Bostwick DG. Practical clinical application of predictive factors in prostate cancer. A review with an emphasis on quantitative methods in tissue specimens. *Am Soc Cytol* 1998; 20 (5): 323 – 343

7. Bauer JJ, Connelly RR, Seterhenn IA et al. Biostatistical modeling using traditional preoperative and pathological prognostic variables in the selection of men at high risk for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1998; 159 (3): 929 – 933

8. Поллард Д. *Справочник по вычислительным методам статистики*. Пер. с англ. – Финансы и статистика, М., 1982; 344

Поступила в редакцию 09.02.2005 г.

© Р.Э. Амдий, 2005
УДК 616.65-007.61.001.11

Р.Э. Амдий

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНФРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ ПРИ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

R.E. Amdy

DETERMINATION OF INFRAVESICAL OBSTRUCTION IN COMPLEX ASSESSMENT OF RESULTS OF EXAMINATION IN PATIENTS WITH BENIGN HYPERPLASIA OF THE PROSTATE

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Повышение надежности оценки наличия и степени инфравезикальной обструкции (ИВО) у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) на основе общепринятых методик урологического обследования. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** 80 больным ДГПЖ, средний возраст $58,2 \pm 2,1$ лет, было проведено обследование, включавшее оценку жалоб по шкале IPSS, ультразвуковое исследование с определением размеров простаты и количества остаточной мочи и уродинамическое исследование, включавшее проведение урофлоуметрии и микционной цистометрии (исследование «давление-поток»). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** На основании оценки симптомов ДГПЖ, размеров предстательной железы, количества остаточной мочи и максимальной объемной скорости мочеиспускания не всегда можно судить об особенностях нарушения функции нижних мочевых путей у больных ДГПЖ, в т.ч. и о наличии и степени ИВО. В связи с чем была разработана формула для комплексной оценки клинических показателей для более точного и надежного определения наличия ИВО: $D_1 = 0,818 \times S_{\text{MAX}} + 0,0006 \times S_{\text{MIN}} + 0,215 \times Q_{\text{MAX}} - 0,478 \times Q_{\text{AVER}}$, где D_1 – дискриминантная функция; S_{MAX} – максимальный линейный размер предстательной железы; S_{MIN} – минимальный линейный размер предстательной железы; Q_{MAX} – максимальная объемная скорость мочеиспускания; Q_{AVER} – средняя объемная скорость мочеиспускания. При значении $D_1 \geq 2,85$ определяется ИВО, при $D_1 < 2,85$ более вероятно отсутствие ИВО. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Разработанная нами формула позволяет с более высокой точностью и надежностью по сравнению с изолированной оценкой клинических показателей диагностировать ИВО у больных ДГПЖ.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, уродинамические исследования, инфравезикальная обструкция.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to increase reliability of the assessment of the presence and degree of infravesical obstruction (IVO) in patients with benign hyperplasia of the prostate (BHP) on the basis of common methods of urologic examination. **PATIENTS AND METHODS.** Eighty BHP patients, mean age 58.2 ± 2.1 years, were examined. The examination included the assessment of complains by the IPSS score, ultrasonic investigation with determination of the prostate size and amount of the residual urine and urodynamic investigation including uroflowmetry and miction cystometry («pressure-flow» investigation). **RESULTS.** The assessment of BHP symptoms, the prostate size, quantity of residual urine and maximal volume rate of urination can not always speak of peculiarities of the disturbances of functions of the lower urinary pathways in BHP patients, the presence and degree of IVO included. So, a formula was developed for a complex estimation of clinical indices for more exact and reliable determination of the IVO presence: $D_1 = 0.818 \times S_{\text{max}} + 0.0006 \times S_{\text{min}} + 0.215 \times Q_{\text{max}} - 0.478 \times Q_{\text{aver}}$, where D_1 is the discriminant function; S_{max} is the maximal linear size of the prostate; Q_{max} - is the maximal volume rate of urination and Q_{aver} is the average rate of urination. In $D_1 \geq 2.85$ IVO can be determined, in $D_1 < 2.85$ IVO is more likely to be absent. **CONCLUSION.** The developed formula allows a more exact and reliable diagnosis of IVO in BHP patients as compared to the isolated assessment of clinical indices.

Key words: benign prostate hyperplasia, urodynamic investigations, infravesical obstruction.

ВВЕДЕНИЕ

Неудовлетворительные результаты оперативного лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) достигают 10-30% [1, 2]. Важной причиной такой ситуации является неправильная оценка нарушений функции нижних мочевых путей (НМП) у больных ДГПЖ

и вследствие этого – выбор неадекватного метода лечения. Одним из наиболее важных вопросов при выборе тактики лечения больных ДГПЖ является наличие и степень инфравезикальной обструкции (ИВО) [3].

В клинической практике достаточно часто для определения наличия и степени ИВО используют

такие показатели, как максимальная объемная скорость мочеиспускания, размеры простаты, объем остаточной мочи. Однако D. Porru и соавт. [4], P. Rodrigues и соавт. [5] и др. указывают на отсутствие четкой взаимосвязи между клинической картиной, размерами предстательной железы, количеством остаточной мочи и степенью ИВО.

Целью нашей работы является повышение надежности оценки наличия и степени ИВО на основе общепринятых методик урологического обследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для уточнения особенностей изменения функции НМП, в том числе наличия и степени ИВО, 80 больным ДГПЖ, средний возраст $58,2 \pm 2,1$ лет, было проведено комплексное урологическое обследование, включавшее оценку жалоб по шкале IPSS, ультразвуковое исследование мочевого пузыря и предстательной железы с определением количества остаточной мочи и уродинамическое исследование, включавшее проведение урофлоуметрии и микционной цистометрии (исследование «давление-поток»).

Микционная цистометрия проводилась на уродинамической установке DANTEC «MENUET» (Дания). При выполнении исследования P/F в положении больного стоя мочевой пузырь наполняли стерильной жидкостью со скоростью 50 мл/с через двухходовой трансуретральный катетер N 7 по шкале Шарьера, при этом автоматически измерялось давление в мочевом пузыре (Pves), объем введенной в него жидкости (V), давление в брюшной полости (Pabd) через ректальный катетер. В момент максимально возможного для данного больного наполнения мочевого пузыря (достижения максимальной цистометрической емкости, MCC) больному предлагали помочиться. В фазу опорожнения мочевого пузыря помимо Pves, Pabd и Pdet также измерялась скорость тока мочи (Q). Терминология, оборудование и методы проведения уродинамических исследований, используемые в нашей работе, соответствуют рекомендациям ICS [6].

Интерпретацию результатов микционной цистометрии для определения ИВО проводили по методике W. Shafer [7] с использованием предложенной автором номограммы. По результатам микционной цистометрии больные были разделены на две группы. Одну группу составили 40 (50,0%) больных ДГПЖ

с ИВО и другую – 34 (42,5%) больных ДГПЖ без ИВО. Микционная цистометрия не была выполнена 6 (7,5%) больным, т.к. они не смогли помочиться во время обследования.

При статистической обработке для анализа межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента. При оценке диагностической надежности показателей использовали методы дискриминантного анализа и F-критерий Фишера. Для оценки взаимозависимости признаков пользовались методами корреляционного анализа и использовали ранговый критерий корреляции Спирмена (r_s). При сравнении относительных величин пользовались биномиальным тестом, при анализе 4-х полных таблиц распределения – точным методом Фишера, сложных таблиц распределения – хи-квадрат критерием Пирсона (χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные у больных ДГПЖ с ИВО и без ИВО результаты (табл. 1) ни по отдельным симптомам, ни по суммарному баллу симптоматики, оцениваемым по Международной системе I-PSS, статистически не различались.

Мы, как P. Abrams [8] и M.B. Chancellor и соавт. [9], не обнаружили разницы в выраженности как обструктивных, так и ирритативных симптомов у больных ДГПЖ с ИВО и у больных ДГПЖ без ИВО (табл. 1).

Важным клиническим показателем, имеющим большое значение при определении тактики лечения больных ДГПЖ, является размер (объем) предстательной железы. Результаты определения нами размеров и объема предстательной железы представлены в табл. 2. Они указывают на достоверное различие ($p=0,008$) по максимальному линейному размеру предстательной железы, ее минимальному линейному размеру ($p=0,047$) и объему ($p=0,036$) между больными обеих групп. Причем наибольшие различия у них относились не к объему предстательной железы, особенно часто используемому клиническому показателю, а к максимальному линейному размеру. По-видимому, это связано с тем, что определение размера предста-

Количественная оценка симптомов ДГПЖ на основании Международной системы I-PSS ($\bar{X} \pm m$)

Таблица 1

Показатель	Больные ДГПЖ с ИВО (n=40)	Больные ДГПЖ без ИВО (n=34)
Индекс обструктивных симптомов по шкале I-PSS, баллы	$6,33 \pm 1,07$	$6,83 \pm 1,50$
Индекс ирритативных симптомов по шкале I-PSS, баллы	$6,61 \pm 1,07$	$7,72 \pm 0,87$
Суммарный балл симптоматики по шкале I-PSS, баллы	$12,78 \pm 1,78$	$14,66 \pm 1,07$
Индекс качества жизни, L, баллы	$3,51 \pm 0,36$	$4,06 \pm 0,40$

тельной железы мы проводили трансабдоминальным ультразвуковым сканированием и наиболее точно, по сравнению с другими размерами предстательной железы, был определен именно максимальный линейный размер. Однако мы, как и P.F.W.M. Rosier [10], Steele G.S. и соавт. [11], считаем, что, хотя увеличение предстательной железы достаточно часто и приводит к ИВО у больных ДГПЖ, но ее размеры не могут являться основным критерием наличия и степени ИВО.

Весьма важным клиническим показателем, который часто связывают с наличием и степенью ИВО у больных ДГПЖ, является объем остаточной мочи (табл. 2). У больных ДГПЖ с ИВО он составил $61,7 \pm 27,7$ мл и у больных ДГПЖ без ИВО – $60,0 \pm 22,6$ мл, т.е. статистически значимо не различался ($p=0,96$). Поэтому, как P. Zang и соавт. [12], мы считаем, что объем остаточной мочи прежде всего определяется нарушением функции детрузора, а не наличием и степенью ИВО.

Как видно из данных, приведенных в таблице 3, $Q_{\max}$ показатель, которому многие исследователи придают наибольшее значение при определении ИВО, у больных обеих групп статистически достоверно не различался. В то же время средняя объемная скорость мочеиспускания (Q_{aver}) у них достоверно различалась ($p<0,021$).

По нашему мнению, как и по мнению P.B. Grino и соавт. [13], С.Х. Аль-Шукри и соавт. [14], различие между группами с ИВО и без ИВО по значению Q_{aver} и отсутствие различий по значению $Q_{\max}$ обусловлено тем, что на точность определения $Q_{\max}$ оказывают значительно большее влияние по срав-

нению с Q_{aver} артефакты. Другие показатели урофлоуметрии у больных ДГПЖ с ИВО и у больных ДГПЖ без ИВО значимо не различались.

У больных ДГПЖ с ИВО с значением $Q_{\max} > 15$ мл/с показатель силы сокращения детрузора по номограмме Шафера составил $3,0 \pm 0,30$ балла, а у больных со значением $Q_{\max} < 15$ мл/с – $2,37 \pm 0,24$ балла ($p<0,05$) (табл. 4.) Фактор сократимости Ватта при максимальном детрузорном давлении и при максимальном потоке мочи у больных ДГПЖ с ИВО со значением $Q_{\max} > 15$ мл/с составил $97,2 \pm 7,7$ Ватт/м² и $98,8 \pm 8,8$ Ватт/м², а у больных со значением $Q_{\max} < 15$ мл/с – $73,9 \pm 6,6$ Ватт/м² и $76,2 \pm 6,8$ Ватт/м² ($p<0,01$).

Таким образом, даже при наличии уродинамически доказанной ИВО у больных может наблюдаться нормальная объемная скорость мочеиспускания вследствие компенсаторной гипертрофии детрузора и увеличения силы его сокращения.

У больных ДГПЖ без ИВО со значением $Q_{\max} > 15$ мл/с показатель силы сокращения детрузора по номограмме Шафера составил $2,81 \pm 0,3$ балла, а у больных со значением $Q_{\max} < 15$ мл/с – $1,43 \pm 0,23$ балла ($p<0,05$). Фактор сократимости Ватта при максимальном детрузорном давлении и при максимальном потоке мочи у больных ДГПЖ без ИВО со значением $Q_{\max} > 15$ мл/с составил $54,32 \pm 5,9$ Ватт/м² и $60,1 \pm 4,8$ Ватт/м², а у больных со значением $Q_{\max} < 15$ мл/с – $40,8 \pm 4,1$ Ватт/м² и $46,0 \pm 4,6$ Ватт/м² ($p<0,01$). Следовательно, снижение объемной скорости мочеиспускания может иметь место при уродинамически доказанном отсутствии ИВО как следствие снижения сократимости детрузора.

Более точной диагностики ИВО у больных ДГПЖ может быть при комплексной оценке основных клинических показателей [4, 10, 11, 15].

С этой целью нами был применен дискриминантный метод статистического анализа для оценки надежности при диагностике ИВО у больных ДГПЖ, при этом проводилась оценка значений линейного размера и объема предстательной железы, максимальной и средней объемной скорости мочеиспускания, поскольку именно по этим призна-

Таблица 2
Основные клинические показатели у больных ДГПЖ ($\bar{X} \pm m$)

Клинический показатель	Больные ДГПЖ с ИВО (n=40)	Больные ДГПЖ без ИВО (n=34)
Объем предстательной железы, мл	$92,9 \pm 11,0$	$62,2 \pm 8,1^*$
Максимальный размер предстательной железы, см	$5,03 \pm 0,16$	$4,06 \pm 0,21^{**}$
Минимальный размер предстательной железы, см	$4,12 \pm 0,2$	$3,84 \pm 0,19^*$
Средний размер предстательной железы, см	$4,24 \pm 0,18$	$3,5 \pm 0,22$
Объем остаточной мочи, мл	$61,7 \pm 27,7$	$60,0 \pm 22,6$

Примечание: * – достоверные различия по сравнению с больными ДГПЖ с ИВО ($p<0,05$);

** – достоверные различия по сравнению с больными ДГПЖ с ИВО ($p<0,01$).

Таблица 3
Основные показатели урофлоуметрии у больных ДГПЖ ($\bar{X} \pm m$)

Клинический показатель	Больные ДГПЖ с ИВО (n=40)	Больные ДГПЖ без ИВО (n=34)
Максимальная объемная скорость потока мочи, мл/с	$12,6 \pm 0,9$	$14,6 \pm 1,1$
Средняя объемная скорость потока мочи, мл/с	$6,6 \pm 0,4$	$8,6 \pm 0,7^*$
Время достижения максимальной объемной скорости мочеиспускания, с	$8,4 \pm 0,9$	$11,6 \pm 2,07$
Время мочеиспускания, с	$34,5 \pm 2,7$	$29,4 \pm 3,2$
Объем мочеиспускания, мл	$231,3 \pm 24,2$	$225,8 \pm 21,9$

Примечание: * – достоверные различия по сравнению с больными ДГПЖ с ИВО ($p<0,05$).

Таблица 4

Показатели сократимости детрузора у больных ДГПЖ ($\bar{X} \pm m$)

Показатели сократимости детрузора	Больные ДГПЖ с ИВО (n=40)		Больные ДГПЖ без ИВО (n=34)	
	$Q_{\max} > 15$ мл/с	$Q_{\max} < 15$ мл/с	$Q_{\max} > 15$ мл/с	$Q_{\max} < 15$ мл/с
Показатель силы сокращения детрузора по номограмме Шафера, баллы	3,0 $\pm$ 0,30	2,37 $\pm$ 0,24*	2,81 $\pm$ 0,30	1,43 $\pm$ 0,23**
Фактор сократимости Ватта при максимальном детрузорном давлении, Ватт/м ²	97,2 $\pm$ 7,7	73,9 $\pm$ 6,6**	54,3 $\pm$ 5,9	40,8 $\pm$ 4,1**
Фактор сократимости Ватта при максимальном потоке мочи, Ватт/м ²	98,8 $\pm$ 8,8	76,2 $\pm$ 6,8**	60,1 $\pm$ 4,8	46,0 $\pm$ 4,6**

Примечание: * – достоверные различия по сравнению с соответствующим показателем данной группы и $Q_{\max} > 15$ мл/с ($p < 0,05$); ** – достоверные различия по сравнению с соответствующим показателем данной группы и $Q_{\max} > 15$ мл/с ($p < 0,01$).

кам наблюдались различия у больных ДГПЖ с ИВО и у больных ДГПЖ без ИВО.

По результатам дискриминантного анализа оказалось, что наиболее надежным клиническим показателем при диагностике ИВО является средняя объемная скорость мочеиспускания ($F=7,279$; $p=0,014$). Далее следуют максимальный линейный размер предстательной железы ($F=5,782$; $p=0,025$), максимальная объемная скорость мочеиспускания ($F=4,517$; $p=0,045$), объем предстательной железы ($F=3,450$; $p=0,076$) и минимальный линейный размер предстательной железы ($F=3,153$; $p=0,089$).

Еще более надежной для диагностики ИВО на основе комплексной оценки клинических показателей оказалась формула, в которой использовали значения максимального и минимального размера предстательной железы по данным трансабдоминального ультразвукового исследования и максимальной и средней объемной скорости мочеиспускания ($\chi^2=8,62$; $p<0,004$; $r_s=0,74$; $p<0,0002$), ($p=0,05$). При использовании других сочетаний указанных выше клинических признаков надежность формулы для диагностики ИВО была значительно меньше.

Предлагаемая нами формула имеет следующий вид:

$$D_1 = 0,818 \times S_{\max} + 0,0006 \times S_{\min} + 0,215 \times Q_{\max} - 0,478 \times Q_{\text{aver}}, \text{ где}$$

D_1 – дискриминантная функция;

$S_{\max}$ – максимальный линейный размер предстательной железы;

$S_{\min}$ – минимальный линейный размер предстательной железы;

$Q_{\max}$ – максимальная объемная скорость мочеиспускания;

Q_{aver} – средняя объемная скорость мочеиспускания.

При значении $D_1 \geq 2,85$ определяется ИВО, при $D_1 < 2,85$ более вероятно отсутствие ИВО. Результаты диагностики ИВО на основе формулы 2-й и результаты диагностики ИВО на основе номограммы Шафера представлены в табл. 5. Из табл. 5 видно, что только у 6 (16,6%) больных наблюдалось расхождение при определении ИВО на основе клинических показателей и показателей микционной цистометрии: у 5 (13,9%) больных на основании формулы был сделан вывод о наличии ИВО, в то время как на основании номограммы Шафера у них ИВО не определялась и у одного (2,7%) больного на основании формулы ИВО не выявлена, в то время как результаты уродинамического обследования показывали наличие ИВО. У остальных 83,4% больных диагноз, установленный как на основании рутинных урологических показателей, так и на основании микционной цистометрии совпадал.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, на основании оценки симптомов ДГПЖ, размеров предстательной железы, количества остаточной мочи и максимальной объемной скорости мочеиспускания не всегда можно судить об особенностях нарушения функции НМП у больных ДГПЖ, в т.ч. и о наличии и степени ИВО. В связи с этим все большее значение имеет комплексная оценка клинических показателей для определения наличия ИВО.

Надежность формул и номограмм G.E.P.M. van Venrooij и T.A. Boon [16], P.F.W.M. Rosier и соавт. [10], S. Maderbacher и соавт. [17], И.А. Абояна [15], Н. С. Kuo [18], G.S. Steele и соавт.

Таблица 5

Информативность сочетания клинических признаков при комплексном определении ИВО у больных ДГПЖ

Клинический показатель	Набор клин. показат.		
	1	2	3
Максимальный размер предстательной железы	+	+	+
Минимальный размер предстательной железы	+	+	+
Объем предстательной железы	-	+	+
Максимальная объемная скорость мочи	+	-	+
Средняя объемная скорость мочи	+	+	+
Надежность формулы (значение p)	0,058	0,069	0,098

[11] для определения ИВО на основе клинических показателей составляла 75-80% и не была выше по сравнению с надежностью разработанной нами формулы.

Следует отметить, что G.E.P.M. van Venrooij и T.A. Boon [16], P.F.W.M. Rosier и соавт. [10], S. Maderbacher и соавт. [18], G.S. Steele и соавт. [11] считали более целесообразным использовать максимальную объемную скорость мочеиспускания, объем предстательной железы и количество остаточной мочи. Необходимость использования в формуле других клинических показателей ДГПЖ вызвана тем, что мы проводили уродинамическое исследование не всем больным ДГПЖ, наблюдавшимся в нашей клинике, а только при наличии сомнений в верном определении особенностей нарушения функции НМП на основе стандартного урологического обследования. Определение размеров предстательной железы нами проводилось при помощи более простого и доступного трансабдоминального ультразвукового сканирования. Кроме этого, различается стадия заболевания пациентов, обращающихся к врачу в России и в Западной Европе. Лечение и обследование больных в РФ начинается на более поздних стадиях заболевания. Вследствие указанных выше факторов, надежность формул, указанных выше, при выявления ИВО у обследованных нами пациентов, составила только 54-62%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сравнение результатов уродинамического и клинического обследования больных ДГПЖ позволило нам разработать новую формулу для диагностики ИВО на основе неинвазивных рутинных урологических исследований (урофлоуметрии и ультразвукового сканирования предстательной железы). Она позволяет достаточно просто и с высокой степенью надежности диагностировать ИВО, используя результаты трансабдоминального ультразвукового сканирования предстательной железы и урофлоуметрии.

При низкой надежности определения ИВО (при значении дискриминантной функции 1, близком к 2,85) или же больным ДГПЖ с дизурией, но без ИВО для определения особенностей нарушения функции НМП и определения оптимальной тактики лечения показано выполнение уродинамического обследования.

Точная оценка функции нижних мочевых путей является необходимым условием для успешной диагностики и эффективного лечения больных ДГПЖ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Homma Y. Pressure-flow studies in benign prostatic hyperplasia: to do or not to do for the patient? *Br J Urol Int* 2001; 87 (1): 19-23
2. Mashino R, Kakizaki H, Ameda K et al. Detrusor instability with equivocal obstruction: A predictor of unfavorable symptomatic outcomes after transurethral prostatectomy. *Neurourol Urodynam* 2002; 21 (5): 444-449
3. Hakenberg OW, Pinnock CB, Marshall VR. Preoperative urodynamic and symptom evaluation of patients undergoing transurethral prostatectomy: analysis of variables relevant for outcome. *Br J Urol Int* 2003; 91 (4): 375 - 379
4. Porru D, Jallous H, Cavalli V et al. Prognostic value of a combination of IPSS, flow rate and residual urine volume compared to pressure-flow studies in the preoperative evaluation of symptomatic BPH. *Eur Urol* 2002; 41 (3): 246-249
5. Rodrigues P, Lucon AM, Campos Freire G, Arap S. Urodynamic pressure flow studies can predict the clinical outcome after transurethral prostatic resection. *J Urol* 2001; 165 (2): 499-502
6. Blaivas JG, Appel RA, Leach G et al. Definition and classification of urinary incontinence: recommendations of the Urodynamic Society. *Neurourol Urodynam* 1997; 16 (3): 149-151
7. Shafer W. Basic principles and clinical application of advanced analysis of bladder voiding function. *Urol Clin North Am* 1990; 17 (2): 553-566
8. Abrams P. In support of pressure - flow studies for evaluating men with lower urinary tract symptoms. *Urol* 1994; 44 (2): 153-158
9. Chancellor MB, Rivas DA, Keeley FX et al. Similarity of the American Urological Association symptom index among men with benign prostatic hyperplasia, urethral obstruction not due to BPH and detrusor instability without bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 1994; 74 (2): 200-203
10. Rosier P, de la Rosette J. Is there correlation between prostate size and bladder outlet obstruction. *World J Urol* 1995; 13 (1): 9-13
11. Steele GS, Sullivan MP, Sleep DJ, Yalla SV. Combination of symptom score, flow rate and prostate volume for predicting bladder outflow obstruction in men with lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2000; 164 (2): 344-348
12. Zhang P, Wu Z, Gao J. Influence of bladder outlet obstruction and detrusor contractility on residual urine in patients with benign prostatic hyperplasia. *Chin Med J* 2003; 116 (10): 1508-1510
13. Grino PB et al. Maximum urinary flow rate by uroflowmetry: automatic or visual interpretation. *J Urol* 1993; 149 (2): 339-341
14. Аль-Шукри СХ, Амдий РЭ, Горбачев АГ, Кузьмин ИВ. Оценка результатов урофлоуметрии. IX Всерос. съезд урологов. Материалы. М., 1997: 24-25
15. Абоян ИА, Головкин СЮ, Хитарьян АГ и др. Шкала диагностики инфравезикальной обструкции у больных с доброкачественной гиперплазией простаты. *Урол и нефрол* 1998; (6): 32 -37
16. Van Venrooij GE, Boon TA. The value of symptom score, quality of life score, maximal urinary flow rate, residual volume and prostate size for diagnosis of obstructive benign prostatic hyperplasia: a urodynamic analysis. *J Urol* 1996; 155 (6): 2014-2018
17. Madersbacher S, Klinger HC, Djavan B et al. Is obstruction predictable by clinical evaluation in patients with lower urinary tract symptoms? *Br J Urol* 1997; 80 (1): 72-77
18. Kuo HC. Clinical prostate score for diagnosis of bladder outlet obstruction by prostate measurements and uroflowmetry. *Urol* 1999; 54 (1): 90-96

Поступила в редакцию 14.02.2005 г.

© Н.А.Яицкий, А.М.Игнашов, А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, Д.В.Семенов В.Ф.Ли, С.В.Фиясь, 2005
УДК 616.136.7-002.2-089

*Н.А.Яицкий, А.М.Игнашов, А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, Д.В.Семенов
В.Ф.Ли, С.В.Фиясь*

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БИЛАТЕРАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

*N.A.Yaitsky, A.M.Ignashov, A.V.Smirnov, V.A.Dobronravov, D.V.Semionov,
V.F.Li, S.V.Fiyas*

A CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF ATHEROSCLEROTIC BILATERAL OCCLUSION OF RENAL ARTERIES

Кафедры госпитальной хирургии № 1 и пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад.И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: атеросклеротическая билатеральная окклюзия почечных артерий, хирургическая реваскуляризация и медикаментозное лечение.

Key words: atherosclerotic bilateral occlusion of renal arteries, surgical revascularisation, medical treatment.

Среди заболеваний почечных артерий (ПА) хроническая билатеральная их окклюзия диагностируется сравнительно редко и является крайней, прогностически неблагоприятной формой облитерирующего поражения висцерального бассейна брюшной аорты в связи с риском развития фатальных состояний: отека легких, прогрессирующей почечной недостаточности и сосудистых катастроф (инфаркта миокарда, инсульта). Наиболее частой их причиной является атеросклероз. В случаях развития острого тромбоза двух ранее стенозированных ПА или артерии единственной функционирующей почки в связи с появлением и быстрым прогрессированием этих осложнений больные, как правило, не доживают до момента установления правильного диагноза, а своевременно и успешно лечить таких пациентов удается далеко не всегда [1 – 6]. В качестве примера успешного лечения билатеральной окклюзии ПА с выраженной дисфункцией почек приводим следующее наблюдение:

В клинику госпитальной хирургии № 1 26.03.04 г. поступила больная Н., 53 лет, ИБ № 6337, с жалобами на постоянно высокое АД (в пределах 200 – 220 и 100 – 120 мм рт.ст.), сопровождающееся головными болями, болями в области сердца, инверсией сна, периодически возникающие приступы одышки и удушья, перебои в сердце, на боли по типу «низкой» перемежающейся хромоты в обеих нижних конечностях (НК), онемение, зябкость пальцев стоп, периодические боли в эпигастрии, тошноту, плохой аппетит и похудание на 10 кг в течение последних месяцев.

Впервые подъемы АД до 150–160 мм рт.ст. отметила 10 лет назад. По этому поводу регулярного лечения не

получала. В 2001 г. произошла акселерация АД до уровня 200 – 220 и 100 – 120 мм рт.ст. с максимальными подъемами до 290 и 160 мм рт.ст. Тогда же появились и стали прогрессировать боли по типу перемежающейся хромоты в НК, в связи с чем госпитализирована в стационар. При обследовании, включавшем ангиографию, были выявлены: окклюзия правой ПА, стеноз 70% левой ПА и стенозы артерий голеней, уменьшение размеров и отсутствие функции правой почки. Консервативно удалось улучшить кровообращение в НК. В отношении левой почки чего-либо не предпринималось. В том же году перенесла острое нарушение мозгового кровообращения, сопровождавшееся левосторонним гемипарезом и гемипарезом с восстановлением функции конечностей в последующем. Ежегодно лечилась стационарно, подбирались антигипертензивная терапия (блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ), препараты центрального действия, диуретики), однако артериальная гипертензия (АГ) оказалась рефрактерной. В этой связи больная препараты принимала нерегулярно. С 2002 г. возникла стойкая азотемия, периодически стали беспокоить приступы удушья, которые вначале проходили самостоятельно, а в последний месяц вынуждена была обращаться за скорой помощью. Неоднократно диагностировался отек легких, купированный инфузией клофелина, фуросемида и преднизолона. Кроме того, последние шесть месяцев стали регулярно беспокоить тупые боли в эпигастрии, тошнота, ухудшился аппетит, похудела на 10 кг. Больная длительное время курит по 20 – 30 сигарет в сутки.

При поступлении состояние больной средней тяжести. В сознании, заторможена, вялая. Телосложение правильное, пониженного питания. Кожные покровы бледные с сероватым оттенком, имеются отеки на лице, голенях и стопах. Ортопное. В нижних отделах легких выслушиваются мелкопузырчатые хрипы. Верхушечный тол-

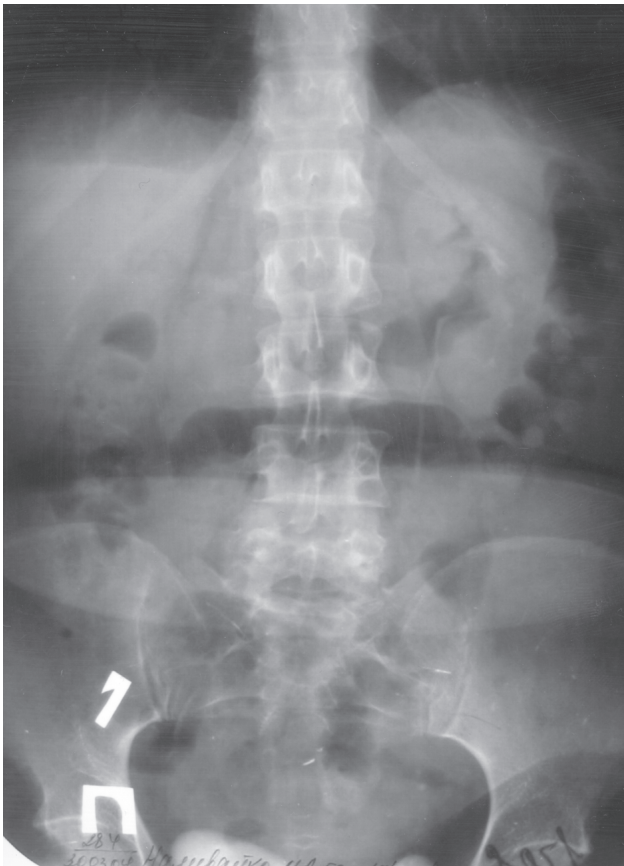


Рис. 1. Внутривенная урография у больной Н., 53 лет: четко контрастированная левая почка, выделяющая контраст; правая почка не визуализируется (7-я минута).

чок на уровне левой среднеключичной линии, тоны сердца ясные, имеется акцент II тона на аорте, ЧСС 72 удара в минуту, АД на верхних конечностях (ВК) 220 и 110 мм рт.ст. Пульсация артерий ВК, шеи и брюшной аорты отчетливая, пульсация артерий правой НК отчетливо снижена, левая бедренная артерия пульсирует, пульсация подколенной и тиббиальных артерий отсутствует. Олигурия (суточный диурез – 250 мл). Лабораторно: умеренная анемия (Эр – 3,2, Нб – 92 г/л); гипостенурия; мочевого осадка нет; креатинин сыворотки – 0,19 ммоль/л; клиренс креатинина – 16 мл/мин; СКФ по MDRD – 25 мл/мин; суточная потеря белка – 0,1 г/сут; калий сыворотки – 5,0 ммоль/л; Na – 144 ммоль/л; общий холестерин – 7,1 ммоль/л; ЛПНП – 5,2 ммоль/л; коэффициент атерогенности – 4,9; гомоцистеин сыворотки – 16,2 мкм/л (гипергомоцистеинемия легкой степени). По данным ЭКГ и ЭхоКГ выявлена симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) с наличием диастолической его дисфункции, фракция выброса ЛЖ – 48 %, давление в легочной артерии – 35 – 36 мм рт.ст. По УЗИ: правая почка 6,5 × 2,9 см, толщина ее паренхимы – 0,5 × 0,6 см см, гиперэхогенная, неоднородная; левая почка 10,3 × 4,5 см, ее паренхима – 1,1 – 1,6 см см, эхогенность не изменена; другой патологии не выявлено. При динамической сцинтиграфии функция правой почки отсутствует, слева затянута выделение изотопа, «каптоприловый» тест положительный. Внутривенная урография: левая почка контрастируется на 7-й минуте и активно выделяет контраст, тень правой почки резко уменьшена в размерах, контраст в течение 1,5 часов не выделяет (рис.1). По данным суточного мониторинга ЭКГ и АД имеется тенденция к

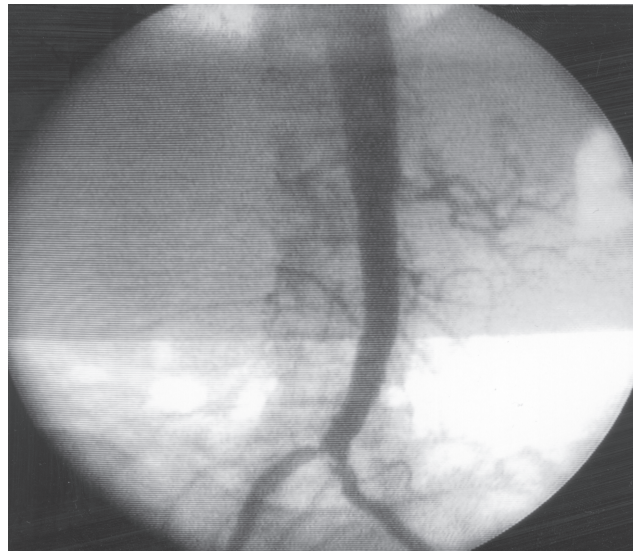


Рис. 2. Аортограмма больной Н., 53 лет: брюшная аорта с умеренными атеросклеротическими изменениями; левая a. renalis окклюзирована у устья, дистальная ее часть и артериальное русло левой почки заполняются через коллатерали; правая a. renalis не контрастировалась; стеноз 70% устья правой и 45% устья левой общих подвздошных артерий.

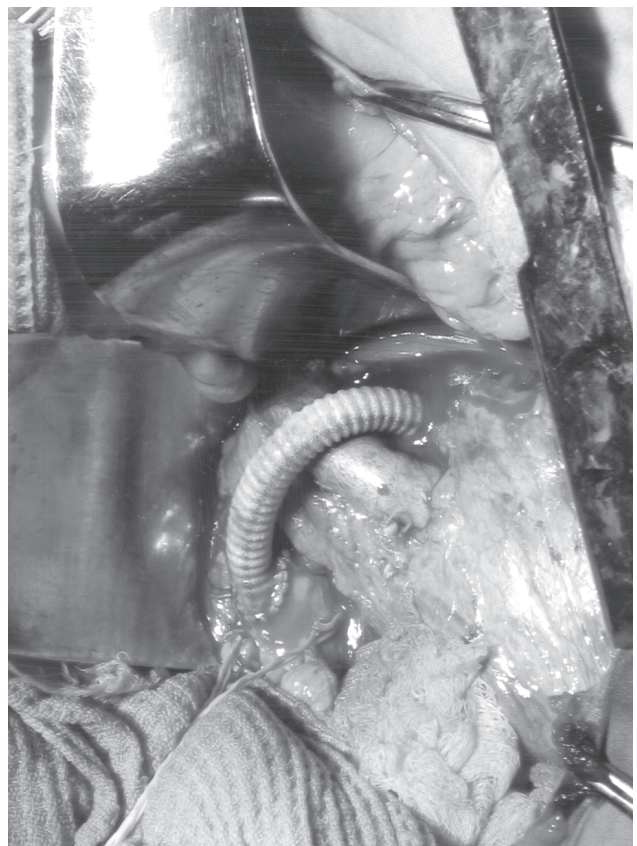


Рис. 3. Выполненное аорто-почечное шунтирование слева.

брадикардии, изменений сегмента ST, в том числе во время жалоб на одышку и боли за грудиной не было; за время наблюдения отмечалась выраженная АГ (систолическое АД – 187 – 235 мм рт.ст., диастолическое АД – 82 – 125 мм рт.ст.) без снижения АД ночью. По данным УЗИ изменений артерий головного мозга и органов пищеварения не выявлено. Аортоангиография: обе ПА окклюзированы, паренхиматозная фаза справа отсутству-

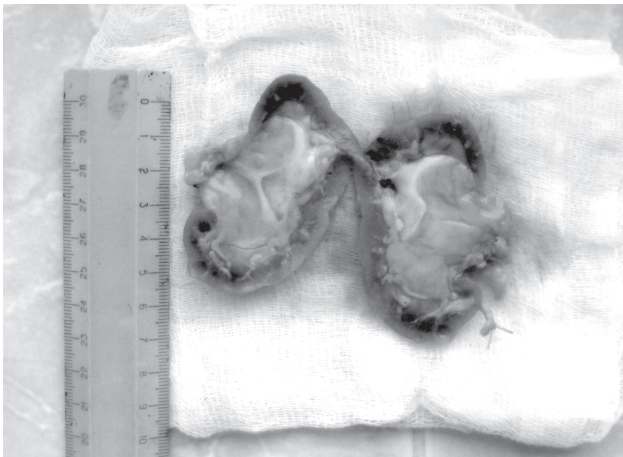


Рис. 4. Выраженная атрофия удаленной правой почки.

ет, слева дистальная часть ПА и артериальное русло левой почки заполняются через коллатерали, паренхиматозная фаза четкая, стеноз 70% устья правой общей подвздошной артерии (ОПА), стеноз 45 % левой ОПА, окклюзия левой поверхностной бедренной артерии, стенозы артерий голени (рис.2). Радиоиммунологическое исследование крови из почечных и нижней полой вен показало одинаковый уровень ренина и альдостерона, соответствующий норме. По данным спирографии выявлены значительные нарушения бронхиальной проходимости. На основании всестороннего обследования поставлен диагноз: **Атеросклероз. Окклюзия обеих почечных артерий. Ишемическая болезнь почек. Нефросклероз справа. Реноваскулярная гипертензия. ХПН – II б ст. (ХБП – IV ст.). Стеноз 70% правой ОПА, стеноз 45% левой ОПА, окклюзия левой ПБА, стенозы артерий голени. Хроническая ишемия НК – IIБ ст. ХОБЛ. Дыхательная недостаточность II ст.**

С целью улучшения почечной функции и коррекции АГ 14.04.04 г. больной проведено хирургическое лечение: левостороннее ретроградное аорто-почечное шунтирование и правосторонняя нефрэктомия (рис. 3). Интраоперационно левая ПА не пульсировала, градиент между ней и аортой составил – 130 мм рт.ст.; при ревизии правая почка уменьшена в размерах до 6 см белесоватой окраски с неровной поверхностью и «платообразными» втяжениями, что свидетельствовало о выраженных нефросклеротических ее изменениях. Учитывая частичную сохранность паренхимы правой почки, аналогичный уровень продукции ренина по сравнению с противоположной почкой и отсутствие экскреторной функции, выполнена нефрэктомия. На разрезе имелось резкое истончение ее паренхимы до 3 – 5 мм (рис.4). Послеоперационный период прошел гладко. Перед выпиской АД стабилизировалось на уровне – 110 – 130 и 80 мм рт.ст. без приема антигипертензивных препаратов, периферические отеки исчезли, суточный диурез достиг 1500 – 2000 мл, улучшилась почечная функция (креатинин сыворотки – 0,16 ммоль/л, его клиренс возрос до 36 мл/мин, СКФ по MDRD до 32 мл/мин, суточная потеря белка составила – 0,4 г). Больной был рекомендован прием следующих препаратов: тромбо-АСС (100 мг/сут), фолиевой кислоты (2 мг/сут), зокора (20 мг/сут) и коринфар-ретарда (10 мг/сут).

На протяжении последующих четырех месяцев АД оставалось на уровне 110 и 70 мм рт.ст., в связи с чем

больная отказалась от приема антигипертензивных препаратов, восстановился аппетит, пациентка набрала исходную массу тела, приступы удушья не возобновлялись. Сократила табакокурение до 10 сигарет в сутки. С сентября 2004 г. стала вновь периодически отмечать подъемы АД до 140 – 150 и 80 мм рт.ст., постепенно ухудшилось состояние НК (дистанция ходьбы правой НК сократилась до 15 – 20 м, усилились онемение и зябкость стоп). В этой связи в ноябре – декабре 2004 г. обследовалась и лечилась во II нефрологическом отделении клиники пропедевтики внутренних болезней. Объективно при поступлении: исчезла пульсация артерий правой НК, АД на уровне 140 – 150 и 90 мм рт.ст. По УЗИ параметры левой почки не изменились, аорто-почечный шунт функционирует. Креатинин сыворотки – 0,111 ммоль/л, его клиренс – 65 мл/мин, СКФ по MDRD – 44 мл/мин, что свидетельствует об улучшении почечной функции за истекший период. После курса инфузии ангиопротекторов (трентал, актовегин) кровообращение правой НК существенно улучшилось (дистанция безболевой ходьбы увеличилась до 50 м, уменьшилось онемение). На фоне приема зокора (40 мг/сут) – нормолипидемия. На фоне монотерапии фосиноприлом (20 мг/сут) АД стабилизировалось на уровне 125 и 80 мм рт.ст., СКФ оставалась прежней. Больная выписана в удовлетворительном состоянии.

Данный случай интересен с нескольких позиций.

В частности, он отражает существенные возможности компенсаторной системы почек по поддержанию жизнеспособности их ткани в условиях ишемии. Известно, что постепенное сужение ПА способствует развитию коллатералей, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и перераспределению внутривисцерального кровотока в пользу клубочков [7- 9]. Учитывая исходное системное давление (200 – 220 мм рт.ст.) и градиент между левой ПА и аортой (130 мм рт.ст.) у данной больной, почечные коллатерали и сохраненные клубочки при давлении в 70 – 90 мм рт.ст. могут обеспечивать экскреторную и азотвыделительную функцию, хотя и не в полной мере адекватно.

Это наблюдение достаточно наглядно демонстрирует быстрое прогрессирование атеросклеротического и гипертензивного поражения артериальных сосудов с соответствующими исходами при их естественном течении. Немногочисленные наблюдения за течением атеросклеротического поражения ПА показали, что данный процесс прогрессирует в течение ближайших 2 лет у 53% больных. В первый год облитерация нарастала в 42% ПА с исходными стенозами свыше 60%, а в 5% артерий процесс завершился окклюзией. При этом за истекший период у 26% почек продольный размер уменьшился не менее, чем на 1 см [10,11]. Эти данные свидетельствуют в пользу более активной хирургической тактики в отношении пациентов с атеросклеротической обструкцией ПА.

Несмотря на то, что сейчас в связи с увеличе-

нием проявлений ренальной дисфункции имеется тенденция к увеличению объема органосохраняющих операций в ситуациях полной окклюзии ПА [12], в данном случае мы сочли необходимым выполнить удаление противоположной нефросклеротически измененной почки. Целесообразность нефрэктомии диктовалась необходимостью максимальной коррекции АГ и устранения ее повреждающего влияния на контрлатеральную реваскуляризованную почку в связи с ее гормональной активностью, а также ее экскреторной афункциональностью.

Эффект хирургического и последующего медикаментозного лечения в виде существенного улучшения СКФ и адекватной коррекции АГ в раннем и отдаленных периодах подчеркивает потенциальную обратимость ренальной дисфункции у больных с ишемической болезнью почек. Вместе с тем, ретроспективный анализ данного наблюдения позволяет заключить, что проведение лечения в более ранние сроки могло бы предупредить развившееся нарушение мозгового кровообращения.

Принципиально важно подчеркнуть, что постоянная нефропротективная фармакотерапия должна быть неотъемлемой частью ведения больных с признаками нефросклероза после хирургической реваскуляризации. Проведение такой терапии оправдано как в случаях сохраняющейся АГ, так и при нормализации АД.

В этой связи необходимо активно выявлять и обследовать больных с наличием тяжелой рефрактерной АГ, почечной дисфункцией, а иногда рецидивирующим отеком легких на предмет возможного наличия у них поражений магистральных ПА, у которых своевременное хирургическое

и медикаментозное лечение могут реально улучшить почечную функцию и течение АГ, а следовательно и отдаленный прогноз.

Тесное сотрудничество ангиохирургов и нефрологов позволяет добиваться наилучших результатов в лечении этой весьма серьезной, на наш взгляд, категории больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sheil AG, Stokes GS, Tiller DJ et al. Reversal of renal failure by revascularisation of kidneys with thrombosed renal arteries. *Lancet* 1973; 11(7834): 865 – 866
2. Smith SP, Hamburger RJ, Donohue JP et al. Occlusion of the artery of a solitary kidney. *JAMA* 1974; 230 (9): 1306 – 1307
3. Magilligan DJ, DeWeese JA, May AC et al. The occluded renal artery. *Surgery* 1975; 78 (6): 730 – 738
4. Besarab A, Brown RS, Rubin NT et al. Reversible renal failure following bilateral renal artery occlusive disease. *JAMA* 1976; 235 (26): 2838 – 2841
5. Flye MW, Anderson RW, Fish JC et al. Successful surgical treatment of anuria caused by renal artery occlusion. *Ann Surgery* 1982; 195: 346 – 353
6. Kaylor WM, Novick AC, Ziegelbaum M et al. Reversal of end stage renal failure with surgical revascularisation in patients with atherosclerotic renal artery occlusion. *J Urology* 1989; 141 (3): 486 – 488
7. Abrams HL, Cornell SH. Patterns of collateral flow in renal ischemia. *Radiology* 1965; 84: 1001 – 1012
8. Welch WJ. The pathophysiology of renin release in renovascular hypertension. *Semin Nephrol* 2000; 20: 394 – 401
9. Moran K, Mulhall J, Sheehan S et al. Morphological changes and alteration in regional intrarenal blood flow induced by graded renal ischemia. *J Urology* 1992; 148: 463 – 466
10. Tollefson DFJ, Ernst CB. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis associated with aortic disease. *J Vas Surg* 1991; 14 (2): 327 – 392
11. Zierler RE, Bergelin RO, Isaacson JNL. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective study with duplex ultra-sonography. *J Vas Surg* 1994; 19 (1): 250 – 258
12. Oskin TC, Hansen KJ, Deitch JS et al. Chronic renal artery occlusion: nephrectomy versus revascularisation. *J Vasc Surgery* 1999; 29 (1): 140 – 149

Поступила в редакцию 21.03.2005 г.

© Л.Н.Елисеева, В.П.Куриная, С.П.Оранский, Е.В.Болотова, 2005
УДК 616.61-008.6+616-006

Л.Н. Елисеева, В.П. Куриная, С.П. Оранский, Е.В. Болотова

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В ДЕБЮТЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВОООБРАЗОВАНИЙ

L.N. Eliseeva, V.P. Kurinnaya, S.P. Oransky, E.V. Bolotova

NEPHROTIC SYNDROME IN INITIATION OF MALIGNANT TUMORS

Кафедра факультетской терапии Кубанской государственной медицинской академии, Нефрологическое отделение краевой клинической больницы №1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

Ключевые слова: нефротический синдром, паранеопластическая нефропатия, злокачественная опухоль.

Key words: nephrotic syndrome, paraneoplastic nephropathy, malignant tumor.

Современные методы диагностики и лечения онкологических заболеваний позволяют вовремя выявить и излечить значительный процент больных злокачественными опухолями.

Однако нередко признаки злокачественной опухоли, в том числе и начальные, скрываются под маской доброкачественно текущих поражений, которые получили название паранеопластических заболеваний или синдромов. Термин, к сожалению, не совсем четко отражает суть процесса. Впервые сообщения о связи неонкологических заболеваний и злокачественных опухолей появились более 100 лет назад (Trousseau A., 1861; Herba A., 1868), тем не менее врачи еще недостаточно осведомлены о подобной взаимосвязи.

Критериями паранеопластических заболеваний в мировой литературе принято считать: сосуществование неонкологического и онкологического заболеваний; их параллельное развитие; исчезновение доброкачественного заболевания после хирургического удаления опухоли.

Одной из особенностей злокачественной опухолевой клетки на ранних стадиях канцерогенеза является изменение структуры ее антигенов. Последнее вызывает ответную реакцию со стороны гуморального и клеточного иммунитета. Относительное сродство опухолевого антигена и антигена здоровых тканей способствует развитию аутоиммунных сдвигов [1]. Шапот В.С. приходит к выводу, что специфическое системное действие опухоли можно представить как «перепрограммирование» генетического аппарата высоко дифференцированных тканей, непосредственно не вовлеченных в опухолевый процесс» [2]. Системное действие на организм является отличительной

чертой злокачественной опухоли от доброкачественной. Паранеоплазия по существу представляет собой клиническое проявление порожденного опухолью патологического гомеостаза, при котором постоянство внутренней среды поддерживается за счет истощения функциональных ресурсов компенсаторных механизмов.

Развитие паранеопластического нефротического синдрома часто предшествует клиническим проявлениям злокачественной опухоли. Среди лиц, страдающих паранеопластическим нефротическим синдромом, он был первым клиническим проявлением у 62% больных при солидных опухолях и у 20% – при гемобластозах [1]. Период от проявления клинических признаков поражения почек до установления правильного диагноза варьирует от 1 до 19 месяцев [3,4]. Однако, в ряде случаев нефротический синдром является поздним онкологическим симптомом, свидетельствуя о значительной распространенности злокачественного процесса [6].

Нефротический синдром наиболее часто встречается при бронхогенном раке у мужчин старше 50 лет и при лимфогранулематозе (ЛГМ).

Пример. Больная С., 25 лет. Заболела в декабре 2000 г., когда на фоне беременности (в сроке 18-19 недель) появились отеки, протеинурия до 33 г/л, при обследовании выявлен нефротический синдром. После срочного прерывания беременности назначена патогенетическая терапия преднизолоном 50 мг/сутки, циклофосфаном, вначале по 200 мг внутривенно, а затем – в пульс-дозах. В мае 2001 г. произведена пункционная биопсия почки. Диагностирован липоидный нефроз (гломерулонефрит с минимальными изменениями). На фоне проводимого лечения, нефротический синдром был купирован. Патогенетическая терапия была прекращена. Функция почек – сохранна. В июне 2002 г. после перенесенной ОРВИ – вновь рецидив нефротического синдрома. Вновь назна-

чен преднизолон 40 мг/сутки, циклофосфан. Протеинурия исчезла, но сохранялась гиперлипидемия, умеренная анемия, повышенное содержание фибриногена – 9,5 г/л. В декабре 2002 г. (через 2 года от начала заболевания) возник озноб, повышение температуры до 38 °С, появились боли опоясывающего характера. В анализах мочи – патологии не выявлено. В последующие недели неоднократно возникали приступообразные боли в правом фланге живота, поясничной области, субфебрильная температура. В периферической крови регистрировался лейкоцитоз до 17×10^9 , снизился гемоглобин до 95 г/л. Данных за рецидив нефротического синдрома не было. Однако были обнаружены увеличенные шейные лимфоузлы, наличие их в грудной и брюшной полости затем было подтверждено при ультразвуковом исследовании. Произведена биопсия шейного лимфоузла. При гистологическом исследовании выявлен лимфогранулематоз (смешанноклеточный вариант). Больная передана для дальнейшего лечения гематологам.

У больных с лимфопролиферативными заболеваниями, соответственно преимущественному развитию гломерулонефрита с минимальными изменениями, нефротический синдром протекает с выраженными отеками, массивной протеинурией, умеренной гиперхолестеринемией, но редко заканчивается хронической почечной недостаточностью [1]. Ряд других авторов считают, что по частоте поражения почки стоят на третьем месте после nodального и легочного ЛГМ [5]. Эти же авторы считают, что к неспецифическим поражениям почек при ЛГМ относится амилоидно-липоидный нефроз, который развивается в далеко зашедшей фазе генерализации процесса на фоне тяжелых симптомов интоксикации. К неспецифическим изменениям почек при ЛГМ относится и мембранозный нефрит, в основе которого лежит токсико-аллергическое поражение мембранозных почечных структур.

Когда паранеопластическая нефропатия выявляется после обнаружения опухоли, связь этих состояний не вызывает сомнений. Труднее заподозрить паранеопластический генез поражения почек при отсутствии признаков локализации опухоли. Нефротический синдром долго рассматривается как изолированный нефрит, по поводу которого назначаются глюкокортикоиды.

Пример. Больная Ш., 75 лет, заболела с апреля 2003 г., когда стала замечать периодическое появление отеков на голенях. В мае возникла тошнота, рвота, что было связано с пищевым отравлением. После данного эпизода отеки выросли и стали постоянными, уменьшилось количество мочи, выявлено повышение АД. Вышеописанные симптомы послужили причиной для госпитализации в нефрологическое отделение. При обследовании диагностирован нефротический синдром с нарушением функции почек. Назначено лечение преднизолоном 50 мг/сутки. Однако продолжали нарастать отеки, азотемия, и больная была переведена в отделение гемодиализа для проведения заместительной терапии. К середине июня функция почек

полностью восстановилась. Лечение гемодиализом прекращено. Однако сохранялась активность нефротического синдрома, рефрактерная к кортикостероидной терапии. Назначено лечение циклофосфаном. Параллельно с лечением, проводилось обследование с целью исключения паранеопластической нефропатии, гемобластозов. Признаков опухолевого роста не выявлено. У больной исчезли отеки, уменьшилась протеинурия.

Несмотря на проводимую терапию, в начале августа 2003 г. вновь начали нарастать отеки, появились боли в нижнегрудном отделе позвоночника. В сентябре была вновь госпитализирована в нефрологическое отделение, где выявлен компрессионный перелом VI–VII грудных позвонков. Произведена стерильная пункция, исключена множественная миелома. Диагностирована гемангиома VI грудного позвонка. Выявлены увеличенные шейные лимфоузлы. Произведена биопсия лимфоузла. Выявлен метастазирующий рак в лимфоузлы с невыявленным первичным очагом. При нарастающих явлениях раковой интоксикации и почечной недостаточности – больная умерла. Патологоанатомическое исследование выявило микрокарциному левой доли щитовидной железы с множественными метастазами в лимфоузлы и внутренние органы.

Таким образом, нефропатии, развивающиеся в рамках злокачественных новообразований, представляют собой одну из актуальных проблем внутренней медицины. Нет единого мнения относительно клинической оценки значения паранеопластических симптомов. Чрезвычайное разнообразие клинических паранеопластических проявлений ряд исследователей связывают с глубокими биохимическими, гормональными, иммунными нарушениями, сопутствующими опухолям. Н.А.Мухин предлагает считать паранеопластическими только те неспецифические проявления, которые реализуются через иммунные механизмы и не относить к ним клинические симптомы, возникающие в результате механических, метаболических, эндокринных влияний опухоли [3]. С таким решением проблемы согласилось и большинство участников форума нефрологов в Париже (1999 г.).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дедкова ЕМ, Рабен АС. *Паранеопластические заболевания*. Медицина, М., 1977; 3-33
2. Шапот ВС, Потапова ГИ. Методологические подходы к исследованию метаболизма опухолей и тканей организма in vitro и in vivo. *Экспериментальная онкология* 1986; 8 (2): 3-9
3. Козловская ЛВ, Туганбекова СК, Сейсембеков ТЗ и соавт. Паранеопластическое поражение почек при солидных опухолях. *Нефрология и диализ* 2002; 2 (4): 76-81
4. Мухин НА, Хасабов НН. Поражение почек при злокачественных опухолях. В: Тареева ИЕ., ред. *Нефрология*. Медицина, М., 2000; 540-545
5. Переслегин ИА, Филькова ЕМ. *Лимфогранулематоз*. Медицина, М., 1980; 2-105
6. Рябов СИ. *Нефротический синдром*. Гиппократ, СПб, 1992; 5-337

Поступила в редакцию 17.12.2004 г.

© О.Д.Константинова, В.В.Архипов, А.А.Соловьёв, И.Г.Майзельс, 2005
УДК 616.71-053.2+616.61-008.6

О.Д. Константинова, В.В. Архипов, А.А. Соловьёв, И.Г. Майзельс

ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ ВАРИАНТ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У РЕБЕНКА С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ОСТЕО-ОНИХОДИСПЛАЗИЕЙ

O.D. Konstantinov, V.V. Arkhipov, A.A. Solovyev, I.G. Maizels

HORMONOSENSITIVE VARIANT OF NEPHROTIC SYNDROME IN A CHILD WITH HEREDITARY OSTEO-ONYCHODYSPLASIA

Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской Государственной педиатрической медицинской академии, Детская больница №1, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: наследственная остео-ониходисплазия, гормоночувствительный нефротический синдром, морфологическое исследование, минимальные изменения.

Key words: hereditary osteo-onychodysplasia, hormonosensitive nephrotic syndrome, morphological investigation, minimal alterations.

Почечная патология нередко бывает проявлением системных заболеваний, зачастую генетически детерминированных, в число которых входит наследственная остео-ониходисплазия (наследственная артро-остео-ониходисплазия, Nail-Patella syndrom (NPS) – синдром ногти-надколенник, ногтепальярный синдром, остео-ониходизостоз, синдром Турнера, синдром Турнера-Кизера, синдром Остеррейхера, синдром Фонга, синдром «подвздошных рогов» – iliaca-horn syndrom) [1-3]. Синдром NPS встречается с частотой 22 случая на 1 млн. населения [4].

Первое сообщение о больном с дистрофией ногтей и дисплазией скелета было опубликовано Chaterlain в 1820 г. В 1887 г. Little и Majer описали семью, в которой четыре поколения родственников имели поражения ногтей больших пальцев рук и надколенников. Поражение локтевых суставов впервые было описано Wrede в 1909 г. и Firth – в 1911 г. В 1930 г. Osterreicher наблюдал триаду симптомов: атрофия ногтей, аплазия надколенников, вывих головки лучевой кости. В 1933 г. Turner впервые описал роговидные наросты на костях таза, которые в 1946 г. были также отмечены Fong. В 1930 г. Kieser выделил поражение почек при этом синдроме, а в 50-х гг. XX века Hawkins и Smith, обобщив имеющиеся данные, предположили, что нефропатия является неотъемлемой частью NPS. В 1971 г. M. Ben-Bassat и соавт. привели данные об ультраструктурной патологии базальной мембраны капилляров клубочков, характерной для этого заболевания [5].

Для NPS характерен аутосомно-доминантный тип наследования с высоко изменчивой экспрессивностью симптомов [2]. Лocus гена NPS находится в длинном плече 9 хромосомы (9q34) рядом с генами групп крови и эритроцитарной аденилатциклазы [6,7]. Заболевание связывают с повреждениями в гене коллагена V типа (COL 5A 1) [5]. У пациентов с типичными проявлениями NPS проведены работы по исследованию экскреции кислых мукополисахаридов и гидроксипролина с суточной мочой. Разными исследователями получены данные о повышенном выделении этих субстратов с мочой, что позволило рассматривать NPS как системный мукополисахаридоз [1,6]. В основе лежит недоразвитие тканей эктодермального и мезодермального происхождения.

Клинически NPS проявляется рядом признаков:

1. Аномалия надколенников, наблюдающаяся в 92% случаев, может быть одно- или двусторонней [8,1,4]. Чаще встречается гипоплазия, менее часто – вывихи, редко – аплазия надколенников. Гипоплазированный надколенник имеет овальную, треугольную или неправильную деформированную форму. Характерно латеральное или проксимальное его смещение. Изменяются и мышечки бедренной кости: наружный мышелок может быть гипоплазирован, внутренний – гиперплазирован, что ведет к вальгусной деформации в коленном суставе. Путь движения надколенника латерализован относительно оси сгибания в коленном суставе, результатом чего являются уменьшение стабиль-

ности в суставе, подвывихи и вывихи, что требует оперативной коррекции [9].

2. Поражение ногтей при NPS отмечается в 98% случаев [1,9]. Процесс значительно чаще затрагивает верхние конечности, чем нижние. Из пальцев рук преимущественно поражаются большие и указательные, реже – другие. Дистрофия всех 10 ногтей встречается очень редко. Изменения ногтей заключаются в их укорочении, уплощении, ложкообразном вдавлении, расщеплении, рифлении, аплазии, нередко с колбообразной деформацией и укорочением концов пальцев. Отмечается замедленный рост диспластичных ногтевых пластин, могут наблюдаться трещины ногтей. Описывается сглаженность складок кожи на дорзальной стороне межфаланговых суставов, вплоть до полного отсутствия таковых.

3. У большинства пациентов дисплазия локтевых суставов сводится к ограничению разгибания, пронации и супинации [9]. Иногда отмечается вальгусная деформация локтя. Часто бывают диспластичными лучевая кость и головка плечевой кости, их сочленовная поверхность, реже – шиловидный отросток локтевой кости. Эти изменения ведут к подвывихам головки лучевой кости кзади и кнаружи.

4. Для NPS является характерным образование более или менее крупных выростов на подвздошных костях, так называемых «тазовых рогов» («подвздошных рогов» – *iliaca horn*). Они выявляются в 70–81% случаев и чаще бывают двусторонними [9]. В зависимости от степени их выраженности и локализации «тазовые рога» могут быть верифицированы зрительно, пальпаторно или только рентгенологически. Существует несколько гипотез по поводу данной аномалии таза: выросты локализуются в местах прикрепления ягодичных мышц; являются проявлением атавизма; проявление удвоения подвздошной кости (добавочное образование, подобно полидактилии). Ни одна из этих точек зрения не нашла должного подтверждения. Экзостозы могут сочетаться с другими изменениями костей таза, часто передних его отделов, например, с крыловидной формой подвздошных костей, с выраженным удлинением верхних передних подвздошных остей, деформацией крыльев подвздошных костей по типу «уха слона» при отсутствии типичных рогов [3]. Иногда вход в таз напоминает по форме карточное сердце. Очень редко экзостозы локализуются в области других костей (ключиц и др.). Гипоплазия, дисплазия или аплазия ногтей и надколенников считаются неотъемлемыми признаками NPS, другие же диагностические симптомы (изменение локтевых

суставов, экзостозы подвздошных костей), хотя и патогномоничны для NPS, встречаются только в 70% случаев [1].

5. Другие возможные аномалии: признак Lester – образование завитков в радужной оболочке вследствие гипоплазии ее переднего мезодермального листка; крыловидное образование между плечом и предплечьем (*pteregium*); недоразвитие шиловидного отростка локтевой кости; локальная дистрофия мышц; лобный гиперостоз черепа; варусная или вальгусная деформация бедер; косолапость; сколиоз, как правило, компенсаторный, вследствие дисплазии нижних конечностей; *spina bifida*; шейные ребра; II метакарпальная кость длиннее III; шестипалость; готическое небо; эпикант; отсутствие сосков; клинодактилия мизинца; неврологические заболевания; шизофрения или хроническая гипосидеринемия [2,3].

6. Долгое время поражение почек не считалось типичным для NPS [1,2,9]. Манифестное поражение почек отмечается в 40 – 60% случаев. Нефропатия чаще всего проявляется изолированной протеинурией, реже встречаются нефротический синдром (НС), гематурия и артериальная гипертензия [8,4,5]. Выделяют два варианта течения нефропатии при NPS: длительная латентная с минимальным мочевым синдромом и быстро прогрессирующая с массивной протеинурией и ранним развитием терминальной стадии почечной недостаточности. Описан и «промежуточный» тип, сочетающий в себе оба варианта [4]. Наблюдались случаи дизэмбриогенеза органов мочевой системы [8]. У большинства больных отмечается доброкачественное течение нефропатии, но у 10% развивается прогрессирующая хроническая почечная недостаточность с вариабельностью темпов прогрессирования [10,11].

Микроскопическая картина заболевания при световом методе исследования варьирует от практически нормальных клубочков у пациентов с незначительной протеинурией до фокально-сегментарного или диффузного гломерулосклероза у больных с НС и почечной недостаточностью [4,12].

С применением электронной микроскопии было обнаружено, что при этой патологии отмечается своеобразная аномалия гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) клубочков, несмотря на отсутствие клинико-лабораторных проявлений почечной патологии [8,4,10]. Предполагается, что в основе почечного поражения лежит структурный дефект коллагена ГБМ. При электронной микроскопии находят характерные изменения волокон коллагена внутреннего слоя ГБМ. Они заключаются в нерегулярно расположенных просветлениях, которые

представлены скоплением коллагеновых фибрилл и обширными слияниями ножек подоцитов. Обнаруживаются множественные неравномерные утолщения ГБМ с интрамембранозным отложением перекрестно связанных волокон коллагена, участки ее разряжения и, реже, мезангиального матрикса, создающие характерную картину «изъеденности молю» или «обветшалости».

Прогноз NPS определяется течением почечного процесса. Единственный метод радикальной терапии – трансплантация почек в терминальную стадию хронической почечной недостаточности. В трансплантате изменения ГБМ не развиваются [10]. Поскольку в основе повреждения почек лежит нарушение синтеза коллагена, активная иммуносупрессивная терапия считается нецелесообразной [4,5,10]. Последнее положение не подтверждается приведенным наблюдением за ребенком с NPS гормоночувствительным нефротическим синдромом.

Больной Е., 7 лет, поступил на нефрологическое отделение ДГБ № 1 с клиникой чистого и полного НС, которая включала анасарку, протеинурию – 22,8 г/сут, гипопротеинемию – 38,0 г/л, гипоальбуминемию – 10,3 г/л, гиперлипидемию (β -липопротеиды 160 ед., холестерин – 13,8 ммоль/л). НС протекал с олигурией (диурез < 300 мл/сут), без повышения артериального давления (100/60 мм рт. ст.), гематурии и почечной недостаточности.

При осмотре у ребенка были обнаружены: дисплазия ногтей больших и указательных пальцев рук (в виде их укорочения, истончения и рифления), гипоплазия и латеральное смещение левого надколенника с вывихом соответствующего коленного сустава, сгибательная контрактура левого коленного сустава, клинодактилия III пальца правой стопы, плосковальгусная деформация стоп, компенсаторный сколиоз, гиперлордоз (рис. 1). В то же время у пациента не отмечалось ограничений в объеме движения локтевых суставов.

По данным семейного анамнеза подобная аномалия больших и указательных пальцев рук прослеживается у 6 членов семьи обоего пола в 5 поколениях подряд. Кроме того, у матери пациента, наряду с дисплазией ногтей, имеется гипоплазия левого надколенника с вывихом в коленном суставе, гипертелоризм глаз и эпикант.

Учитывая наличие полного чистого НС, пациенту был назначен преднизолон в дозе 2,0 мг/кг/24ч, что привело к снижению протеинурии до уровня 0,25 г/сут к 8-му дню лечения. Этот уровень протеинурии наблюдался и далее. В течение 3-х мес. ребенок получал гормонотерапию, которая была прервана родителями без контроля уровня протеинурии.

Частичная клинко-лабораторная ремиссия сохранялась в течение 5 мес. Затем возник рецидив, который также протекал с полным НС: анасарка, протеинурия – 4,4 г/сут, гипопротеинемия – 45 г/л, гипоальбуминемия – 20,2 г/л, гиперлипидемия (β -липопротеиды – 106 ед, холестерин – 10,3 ммоль/л), олигурией (диурез < 300 мл/сут), нормальным артериальным давлением и без гематурии. Терапия рецидива преднизолоном в дозе 2 мг/кг/24ч привела к снижению протеинурии до 0,21 г/сут к 15-му дню лечения. В дальнейшем пациент получал гормональную

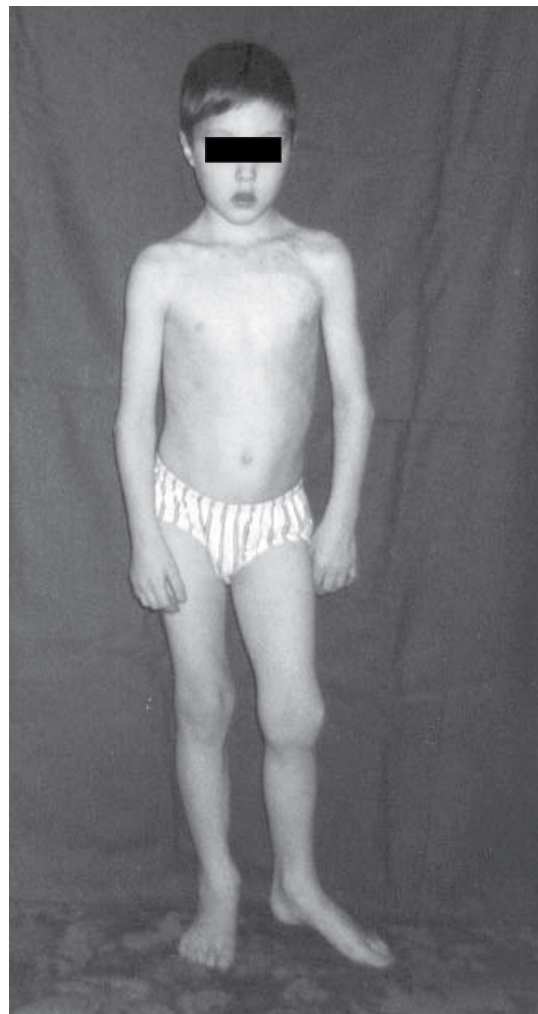


Рис. 1. Больной Е. Гипоплазия и латеральное смещение левого надколенника с вывихом соответствующего коленного сустава, плосковальгусная деформация стоп, компенсаторный сколиоз, гиперлордоз.

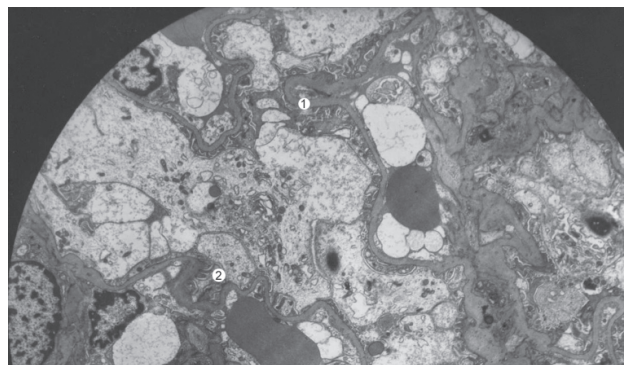


Рис. 2. Электронограммы сосудистых петлей клубочка: 1 – базальная мембрана; 2 – подоцит.

терапию непрерывно в течение 7-ми мес. с постепенным снижением дозы до 0,4 мг/кг/24ч в альтернирующем режиме. Анализы мочи в это время содержали следы белка.

Острая респираторная вирусная инфекция на фоне приема преднизолона привела ко 2-му рецидиву НС, который также протекал в виде полной и чистой формы: протеинурия – 2,2 г/сут, гипопротеинемия – 48 г/л, гипоальбуминемия – 24,6 г/л, гиперлипидемия (β -липопротеиды – 148 ед, холестерин – 10,3 ммоль/л). Доза преднизолона была повышена до 1,6 мг/кг/24ч. К 17-му дню

лечения протеинурия снизилась до 0,31 г/сут. Во время 2-го рецидива для уточнения характера поражения почек в структуре синдрома NPS ребенку была проведена биопсия почки со световым, иммунофлюоресцентным и электронномикроскопическим исследованиями.

Световая микроскопия – в большинстве клубочков была выявлена незначительная или умеренная клеточность за счет пролиферации мезангиальных клеток, без увеличения мезангиального матрикса, в нефротелии канальцев – явления зернистой и вакуольной дистрофии. Интерстициальные инфильтраты, интерстициальный и гломерулярный склероз не определялись.

По данным иммунофлюоресценции отложений IgA, IgG, IgM не выявлено.

Методом электронной микроскопии обследован один клубочек (рис. 2). ГБМ не изменена, электронно-плотные депозиты не определялись. Выявлено очаговое слияние ножек подоцитов, а также редкие микролипидные депозиты в lamina densa. Отмечалась микроворсинчатая трансформация подоцитов. Характерных для NPS микрофибрилярных отложений в мезангии и в ГБМ не выявляется, не найдено повреждений ГБМ с чередованием плотных и разрыхленных участков. По результатам патоморфологического исследования сделано заключение о наличии у ребенка гломерулонефрита с минимальными изменениями.

Наследственный характер костно-ногтевой патологии, характер наследования (проявление ее в каждом поколении у лиц обоего пола) и сочетание с поражением почек, подтвержденным клинико-лабораторными методами и морфологическим исследованием биоптата почки, позволили трактовать клиническую картину заболевания как врожденный NPS, а НС рассматривать как проявление гломерулонефрита с минимальными изменениями, который имеет рецидивирующее течение без нарушения функции почек.

Особенностью случая является наличие гломерулонефрита с минимальными изменениями с

гормоночувствительным нефротическим синдромом у ребенка с врожденным NPS. В то же время сохранение незначительной протеинурии не позволяет исключить течение этого варианта гломерулонефрита в структуре NPS.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Козловская НЛ. Поражение почек при наследственной остео-ониходисплазии. «Гемодиализ для специалистов» <http://hd13.fastbb.ru/re.pl>. 2004; Резервный Форум сайта
2. Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста. Сотис, СПб., 1997; 233-378
3. Neuhold A, Seid G, Stummvoll H et al. Nail-patella syndrom. *Radiologie* 1982; 22 (12): 568-571
4. Barratt TM. Congenital nephrotic syndrome. In: Cameron S, Davison J, Grumlauffeld JP, Ritz E, eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford Medical Publishers, London, 1992; 2218-2220
5. Ben-Bassat M, Cohen L, Rosenfield J. The glomerular basement membrane in the nail-patella. *Arch Pathol* 1971; (92): 350-355
6. Campeau E, Watkins D, Rouleau GA et al. Linkage analysis of the nail-patella syndrome. *Am J Hum Genet* 1995; (56): 243-247
7. Vollrath D, Jaramillo-Babb VL, Clough MV. Loss of function mutations in the LIM-homeodomain gene, LMX 1B, in nail-patella syndrome. *Human Molecular Genetics* 1998; 7 (7): 1091-1098
8. Аксенова МЕ, Никишина ТА, Игнатова МС и др. Поражение почек при nail-patella синдроме. *Росс вестн перинатол педиатр* 2004; (1): 34-38
9. Zidorn T, Barthel T, Eulert J. Nail-patella syndrome A 4 – generation family study. *Zeitschrift fur Orthopadie und ihre Grenzgebiete* 1994;132 (6): 486-490
10. Chan PC, Chan KW, Cheng IK et al. Living related renal transplantation in a patient with nail-patella syndrome. *Nephron* 1988; (50): 164-166
11. Mayrier A, Rizzo R, Gubler MC. The nail-patella syndrome: A review. *J Nephrol* 1990; (2): 133-140
12. Cohen A, Adler S. Nail-patella syndrome. In: Tisher CC, Brenner BM, eds. *Renal Pathology with Clinical and Functional Correlation*, 2nd ed. Lippincott Comp, Philadelphia: 1994; 1267-1290

Поступила в редакцию 15.02.2005 г.

© Ф.Клим, А.В.Набоков, 2005

УДК 616.6:614.25(431.9):378.17(470.23-2).001.83

Ф. Клим, А.В. Набоков

НЕФРОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР НИЖНЕЙ САКСОНИИ – СОТРУДНИЧЕСТВО В РАМКАХ RENAL SISTER CENTER PROGRAM С САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИМ ГОСУДАРСТВЕННЫМ МЕДИЦИНСКИМ УНИВЕРСИТЕТОМ им. акад. И.П. ПАВЛОВА

V. Kliem, A.V. Nabokov

THE NEPHROLOGICAL CENTER OF LOWER SAXONIA - COOPERATION WITHIN THE FRAME OF THE RENAL SISTER CENTER PROGRAM WITH THE ST.PETERSBURG STATE MEDICAL UNIVERSITY NAMED AFTER I.P.PAVLOV

Нефрологический Центр Нижней Саксонии, Ганновер-Мюнден, Германия

Ключевые слова: нефрология, Германия, Россия, сотрудничество.**Key words:** nephrology, Germany, Russia, cooperation.

Нефрологический Центр Нижней Саксонии (НЦН), расположенный в г. Ганновер-Мюнден, примерно в 150 км южнее г. Ганновер и 200 км севернее г. Франкфурта-на-Майне, был основан в 1972 г. с целью обеспечения адекватной заместительной почечной терапией пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (фото 1). Так как в то время в Германии еще не существовало достаточно развитой сети диализных центров, то основной задачей НЦН в первые годы его работы было гарантировать доступность диализа для всех нуждающихся пациентов, независимо от места их проживания. Эта задача была решена не в последнюю очередь посредством внедрения домашне-

го диализа, сначала в форме гемодиализа, а с 1978 г. также и постоянного амбулаторного перитонеального диализа. Начиная 1972 г., около 3000 пациентов было обучено в НЦН для самостоятельного проведения различных видов домашнего диализа.

С течением времени все большее значение приобретала разработка новых методов лечения, наиболее соответствующих потребностям больных преклонного возраста (средний возраст диализного больного в Германии сегодня достиг 70 лет) и пациентов с диабетической нефропатией. Так, гемофильтрация как метод диализа была в значительной степени разработана в НЦН и активно применяется здесь до настоящего времени. Ин-



Фото 1. Нефрологический Центр Нижней Саксонии.



Фото 2. Сотрудники Нефрологического Центра Нижней Саксонии д-р А.В. Набоков и д-р Ф. Клим в кабинете директора Научно-исследовательского института нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова проф. А.В. Смирнова (справа налево).

термиттирующий перитонеальный диализ проводится в НЦН с 1972 г. и используется нами и сегодня преимущественно у полиморбидных больных в возрасте старше 70 лет с проведением длительных сеансов 3 раза в неделю в ночное время. С 1978 г. широко применяется постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, с 1985 г. – автоматический перитонеальный диализ в форме постоянного циклического или ночного интермиттирующего перитонеального диализа. С 2002 г. в нашей клинике проводится также длительный ночной гемодиализ (6–10 часов) при помощи системы «Genius».

В настоящее время НЦН имеет 120 коек, из них 90 коек в отделении внутренней медицины и нефрологии и 30 коек в отделении урологии, включая 6 коек в междисциплинарном отделении реанимации и интенсивной терапии. Отделение диализа располагает 50 диализными местами. Сосудистыми хирургами нашей клиники выполняется весь спектр операций по созданию и реконструкции сосудистого доступа для гемодиализа и имплантация катетеров для перитонеального диализа, а также операции на сосудах шеи и нижних конечностей, особенно в рамках терапии постоянно увеличивающегося числа нефрологических пациентов с сахарным диабетом. Кроме того, в помещениях клиники имеют свои офисы различные частнопрактикующие специалисты (радиолог, хирург, ортопед, гинеколог, анестезиолог, врач общей практики), с которыми существует тесная кооперация.

Одним из крупнейших достижений современной медицины является трансплантация органов. За последние десятилетия этот метод лечения приобретал все большее значение, в том числе и в нефрологии. Первая трансплантация почки в НЦН была осуществлена в 1977 г. За последующие годы до настоящего времени в нашей клинике проведено более 1450 таких операций. Лист ожидания трансплантации почки в НЦН, одном из очень немногих неуниверситетских трансплантационных центров, насчитывает около 550 больных и является четвертым по величине в Германии. На нашем листе ожидания находятся пациенты из 35 различных диализных центров, география которых охватывает всю север-

ную Германию, а также федеральные земли Гессен, Северный Рейн-Вестфалия и Тюрингия. Со своей программой трансплантации НЦН относится к 10 крупнейшим из 40 немецких центров трансплантации почки. В настоящее время в нашей клинике ежегодно проводится около 90 трансплантаций, лимитирующим фактором при этом является слишком малое число донорских почек.

Из-за значительной нехватки донорских органов в последние годы получила развитие трансплантация почки от живых доноров, при которой близкие родственники или не-родственники, например, супруг пациента, прижизненно жертвуют ему свою почку, в случае если состояние здоровья потенциального донора удовлетворяет строгим медицинским критериям отбора. В Германии доля трансплантаций от живых доноров составляет в настоящее время 15–20% всех пересадок почки. С начала 2000 г. в НЦН проведено 70 таких операций, что составляет около 20% всех трансплантаций. При этом донорами выступали в 40 случаях родственники больного, в 30 случаях – не-родственники.

С 2002 г. между НЦН, клиникой пропедевтики внутренних болезней и Научно-исследовательским институтом нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова существует кооперация в клинической и научной области в рамках организованной Международным Обществом Нефрологов (ISN) так называемой Renal Sister Center Program. Представители обеих клиник регулярно обмениваются научно-практическими визитами (фото 2). В 2003 г. совместными усилиями был организован проводившийся под эгидой ISN и Европейской Почечной Ассоциации – Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации (ERA-EDTA) I Международный семинар последилового обучения «Актуальные вопросы нефрологии и диализа» с участием ведущих немецких и европейских специалистов. Проведение подобных семинаров на регулярной основе, а также другие научно-практические формы кооперации в области нефрологии и трансплантации почки планируются в ближайшем будущем.

Поступила в редакцию 03.04.2005 г.

УДК 616.6:006.2(470.23-2)

ПРОТОКОЛЫ ЗАСЕДАНИЙ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ОБЩЕСТВА ТЕРАПЕВТОВ им. С.П. БОТКИНА

Заседание от 24 февраля 2004 г.

Председатель: профессор А. В. Смирнов

Секретарь: к.м.н. И.Ю. Панина

Доклад

Б.И. Шулуто **Что есть первичное и вторичное заболевание (почек)?**

Разделение на первичные (нефропатии) и вторичные кажутся нам абсолютно естественными и не требующими ни ревизии, ни даже переосмысления.

Неоднозначна ситуация с поражением почек при гепатитах, которое трактуется как вторичные гломерулонефриты. Однако при первичном мезангиальнокапиллярном гломерулонефрите, при котором в разделе этиологии фигурируют вирусы В и С, последний рассматривается как первичный гломерулонефрит, вызванный поименованными вирусами гепатита.

Диабетическая нефропатия – типичная ситуация вторичного поражения почек. Имеются данные о развитии при сахарном диабете быстропрогрессирующего гломерулонефрита (т.е. сахарный диабет – как причина быстропрогрессирующего гломерулонефрита). Алкоголь, лекарства, опухоли, инфекция – все это уже давно фигурирует в качестве возможных этиологических факторов при «первичных» нефропатиях. Но каждый из этих этиологических факторов может вызвать самостоятельное заболевание даже без поражения почек. В таком случае нефропатию уже можно расценивать как вторичную.

Предлагается следующий подход: случаи, которые рассматриваются как *самостоятельные очерченные нозологические формы*, относить к лику первичных – неважно, будет ли это нефрит или нефропатия.

Далее, на фоне, уже расцененном как первичное, формируется другое очерченное заболевание. Это заболевание связано с первым последовательной закономерной патогенетической связью. В таком случае его (другое заболевание) можно считать вторичным. Таким образом, главное – *второе заболевание, логично связанное с первым*. Если такой связи нет, то это уже не вторичное, а сопутствующее заболевание. В материалах ВОЗ в МКБ-10 в подразделе N08.5 рассматриваются *гломерулярные поражения* при системных болезнях соединительной ткани, т.е. не вторичная нозология, а просто поражения.

Трудно провести границу между реакцией и заболеванием – гломерулонефритом. Естественно, речь не идет о крайних ситуациях. Даже, казалось бы, убедительный критерий – обнаружение антител в составе иммунных комплексов при гистохимии – не дает окончательного ответа.

На наш взгляд, нужно расширить представления о возможных иммунных реакциях как типа мезангиальной, так и мезангиальнокапиллярных. Нам кажется логичным говорить о реакции (проявлении) типа мезангиальной, мезангиальнокапиллярной, мембранозной и т.д. Принципом разделения между болезнью и «клиническими проявлениями» может быть *«генетическая дефектность органа»*. Именно этот фактор обуславливает (возводит) его (органа) поражение в ранг болезни. Дополнением к сказанному может быть следующий критерий. Если воздействие повреждающего фактора прекращается, то спустя какое-то время функция органа восстанавливается, и признаки его поражения исчезают. Но «гене-

тически дефектный» орган остается пораженным. Таким образом, там, где патогенное воздействие можно отнести к пусковому фактору той или иной состоявшейся болезни, пусть она и остается самостоятельной. А там, где дефектности нет, при устранении воздействующего фактора произойдет восстановление повреждения. В таком случае ни о первичной, ни о вторичной болезни говорить нельзя.

Ни в коем случае нельзя говорить о вторичных симптомах и/или синдромах. Они всегда – производное болезни, т.е. всегда вторичны. Более того, большинство синдромов полиэтиологичны, т.е. один и тот же симптом вторичен по отношению к разным болезням. Казалось бы, очевидная вещь? Но как вбито нам в голову понятие «вторичной артериальной гипертензии»? И у ни кого язык не поворачивается назвать это абсурдом. В данной статье мы не обсуждаем природу артериальной гипертензии, ее патогенез в случае гипертонической болезни и при заболеваниях почек.

Никто же не пишет в истории болезни: хронический гломерулонефрит, первичные протеинурия и гематурия, но все готовы вписать вторичную гипертензию.

Мы все имеем право на ошибки, но будем ошибаться логично.

Прения

Проф. А. Н. Шишкин: Борис Ильич для своих сообщений умеет избирать сложнейшие темы, которые на сегодняшний день обычно не имеют решения. Тем не менее постановка вопросов в его докладе совершенно справедлива. Можно поспорить об отнесении того или иного патологического состояния к первичной или вторичной нефропатии. Следует искать критерии, пусть довольно формальные, которые позволяли бы нефрологу-практику ориентироваться в данном вопросе.

Д.м.н. А.Ш. Румянцев. Вопрос, затронутый докладчиком, действительно, один из самых сложных в теоретическом плане. Тем не менее при попытках его практического решения стоит ориентироваться не только на материалы ВОЗ и МКБ-10, но и на существующие рекомендации Национального Почечного Фонда США или Европейской Почечной Ассоциации – Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации.

Проф. А.М. Есаян. Стоит только посочувствовать докладчику, взявшемуся за столь важную и интересную тему. Критериев «первичности» и «вторичности» многих заболеваний, в том числе и заболеваний почек, в настоящее время, по большому счету, не существует. При рассмотрении «первичных» или «вторичных» заболеваний почек следует большее внимание уделять тем патогенетическим механизмам, которые определяют их общность.

Заключительное слово председателя.

Честно говоря, при подведении итогов доклада и дискуссии никогда не испытывал таких сложностей, которые возникли сегодня. Тем не менее, считаю главным поиск сходства между механизмами развития и прогрессирования хронических заболеваний почек, а вопрос об их «первичности» или «вторичности» – важным, но все же второстепенным. В практике следует уделять больше внимания рекомендациям Национального Почечного Фонда США или Европейской Почечной Ассоциации – Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации, в том числе такому понятию, как «хроническая болезнь почек». На

мой взгляд, принятие данной концепции может снять многие, хотя далеко и не все, проблемы, блестяще очерченные автором сегодняшнего сообщения.

Заседание от 30 марта 2004 г.

Председатель: профессор А. В. Смирнов
Секретарь: к.м.н. И.Ю. Панина

Доклад

В.Ю. Ряснянский., Г.Д. Шостка, И.В. Филимонова, Н.М. Кучеева. **Ограничения жизнедеятельности у больных с заболеваниями почек.**

Современные тенденции оценки терапевтических мероприятий с одной стороны характеризуются появлением более жестких контролирующих и финансовых механизмов, с другой – необходимостью создания системы, дающей возможность реализации права равных возможностей для лиц с ограничениями жизнедеятельности (ОЖД). Решение задач увеличения продолжительности жизни, повышения ее качества и реабилитации невозможно без определения четких критериев их выполнения. И если методики оценки выживаемости и качества жизни активно используются в арсенале доказательной медицины, то возможности оценки уровня реабилитации или функционирования пациентов с хроническими болезнями почек (где традиционный акцент ставится на восстановлении трудовой занятости) довольно ограничены. В результате успехи современной медицины приводят к увеличению доли лиц с хронической патологией, а общество оказывается не приспособленным к решению их проблем, которые связаны с ОЖД.

Оценка функционирования по своей сути не является чем-то принципиально новым и уже занимает свое место в терапевтической практике. Это видно на примере функциональных классификаций (например, классификация функционального класса сердечной недостаточности NYHA или классификация изменений физического состояния больного, предложенная Океп в 1970 г.). Эти классификации, как правило, не отражают клинические показатели, характеризующие нарушения функций и структур организма, а представляют интегральный показатель, учитывающий способность больного к передвижению, трудовой деятельности, ведению домашнего хозяйства и самообслуживанию.

Мировое сообщество предлагает идти в этом направлении еще дальше по пути конкретизации тех или иных проблем, связанных со здоровьем, а не только какого-то общего индекса. При этом ни сколько не отменяя существующие клинические классификации (в которых не может быть отражен полный круг проблем, связанных со здоровьем), а скорее включая их в единую систему оценки функционирования на разных уровнях жизнедеятельности (уровень функций и структур организма, индивида и общества). Это вполне применимо и к классификации тяжести хронических заболеваний почек (KDQOI, 2002).

Как отражение данного процесса в 2001 г. ВОЗ издает «Международную классификацию функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» (МКФ). Эта классификация классифицирует жизнедеятельность, дает определение функционированию и ОЖД и предлагает параметры и шкалы для их оценки. В конечном итоге МКФ предлагает унифицированную систему регистрации в едином информационном поле полного круга проблем связанных с болезнью как на уровне нарушений физиологических функций и структур, так и на уровнях индивида и общества.

Наш опыт использования МКФ включает различные контингенты больных, среди них пациенты с ХПН, получающие заместительную почечную терапию (n=220), с сердечно-сосу-

дистой патологией (n=193) и с множественной миеломой (n=61). Он позволяет нам говорить о приемлемых показателях ее надежности и валидности и выстраивать профиль функционирования изученных контингентов больных. Этот профиль может использоваться для оценки соответствия индивидуального уровня функционирования индивида получающего диализную терапию – оптимальному, т.е. характерному для диализной популяции на данном этапе. Однако такая оценка функционирования, в конечном итоге требует междисциплинарного подхода и активного участия специалиста по реабилитации. Более того, необходимы дальнейшие исследования, позволяющие получить представление об общепопуляционных нормах функционирования, а также определяющие чувствительность к различным реабилитационным мероприятиям.

Таким образом, прогресс здравоохранения способствовал пересмотру концепции здоровья и появлению понятия оптимального функционирования, созданная система регистрации и мониторинга больных с заболеваниями почек активно дополняется с учетом новой концепции понятия здоровья, которая требует междисциплинарного подхода. В Санкт-Петербурге накоплен богатый опыт, позволяющий в соответствии с современными требованиями на практике выработать критерии оптимального уровня функционирования больных с хроническими заболеваниями почек.

Заключительное слово председателя.

Следует поблагодарить докладчиков за ознакомление нефрологического сообщества Санкт-Петербурга с «Международной классификацией функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья». Положения этой классификации, как было убедительно показано авторами доклада, могут найти широкое применение при оценке различных сторон жизнедеятельности больных с хронической почечной недостаточностью, получающих заместительную почечную терапию.

Заседание от 27 апреля 2004 г.

Председатель: профессор А. В. Смирнов
Секретарь: к.м.н. И.Ю. Панина

Доклад

С.О. Мазуренко, А.Н. Шишкин. **Остеопенические состояния у больных, страдающих хронической почечной недостаточностью.**

Хроническая почечная недостаточность приводит к тяжелому метаболическому поражению костей, которое обычно называют почечной остеодистрофией. Под этим термином подразумевают аномалии ремоделирования костной ткани, формирующиеся на фоне нарушений фосфорно-кальциевого обмена у больных с хронической почечной недостаточностью. Остеопороз, определяемый как системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костей и микронарушениями в архитектонике костной ткани, приводящими к увеличению хрупкости костей и возможности их переломов, не рассматривается как вариант почечных остеодистрофий. Между тем остеопороз также является патологией костного ремоделирования, а больные с хронической почечной недостаточностью подвержены влиянию тех же факторов, которые приводят к развитию остеопороза у лиц с нормальной функцией почек. При всех формах почечных остеодистрофий отмечается увеличения риска переломов костей. Несмотря на то, что у пациентов с ХПН переломы могут провоцироваться локальными повреждениями, большинство переломов происходит из-за генерализованной потери костной массы – остеопороза.

В докладе актуальность проблемы остеопении и остеопороза у больных, страдающих хронической почечной недостаточностью, продемонстрирована на примере истории болезни трех пациентов, одного мужчины и двух женщин, получавших заместительную терапию гемодиализом. На основании повторного денситометрического исследования, продемонстрированы темпы прогрессирования остеопороза, клинически проявившегося повторными переломами, а также показаны положительные результаты лечения, после резекции паращитовидных желез и назначения альфакальцидола.

Далее в докладе дано описание современных представлений о механизмах регуляции ремоделирования костной ткани, патогенезе метаболических остеодистрофий и остеопороза у больных, страдающих ХПН. Представлена характеристика современных методов диагностики метаболических заболеваний костей, включая «золотой стандарт» диагностики остеопороза – двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, также описаны диагностические критерии, принятые ВОЗ, и представлена классификация остеопороза.

Вторая половина доклада основана на анализе собственных данных, полученных в результате многолетнего, повторного денситометрического обследования 180 больных, страдающих ХПН. Проанализирована частота встречаемости остеопороза в трех стандартно анализируемых отделах скелета (поясничный отдел позвоночника, предплечье и бедро) в общей популяции обследованных пациентов, и в отдельно выделенных группах, больных ХПН до начала заместительной терапии, пациентов, длительно получающих лечение гемодиализом и перенесших аллотрансплантацию трупной почки. Наиболее часто остеопороз у больных ХПН выявлялся в костях предплечья (37,4%, против 24% и 15,1%, соответственно в поясничном отделе позвоночника и бедре). А в выделенных группах частота встречаемости остеопении и остеопороза возрастала от минимальной у пациентов до начала заместительной терапии, до максимальной у пациентов, перенесших аллотрансплантацию почки. Результаты сравнительного анализа показателей минеральной плотности костной ткани в выделенных группах, подтвердили статистическую значимость выявленных различий. А корреляционный анализ позволил выделить основные факторы, определяющие риск развития остеопении и остеопороза у больных ХПН, наиболее значимыми из которых оказались длительность заместительной терапии, тяжесть вторичного гиперпаратиреоза, длительность постменопаузального периода, возраст больных. Многовариантный анализ прогностической значимости факторов, определяющих риск переломов у больных, страдающих ХПН, показал, что лучшими предикторами являются показатели минеральной плотности костной ткани. Результаты анализа в докладе представлены в виде таблиц, графиков и рисунков. На основании выполненного анализа предложены следующие рекомендации для практических врачей по денситометрическому наблюдению за состоянием скелета больных, страдающих ХПН:

Заключение

1. Денситометрическое исследование показано всем больным, страдающим терминальной стадией почечной недостаточности уже в период преддиализной подготовки, вне зависимости от наличия факторов риска развития остеопороза, для анализа исходных показателей минеральной плотности костной ткани.
2. Пациентам, страдающим ХПН, требуется исследовать как минимум три стандартные зоны скелета (предплечье, позвоночник, бедро), отражающие состояние компактной и губчатой костной ткани.
3. Повторное денситометрическое исследование пациентов с ХПН, получающих заместительную терапию, желатель-

но выполнять не реже одного раза в год, а при проведении лечебных мероприятий по поводу выявленного дефицита костной массы или уже установленного остеопороза, кратность повторных исследований может быть увеличена до одного раза в шесть месяцев.

4. При выявлении остеопороза в костях предплечья, необходимо проводить профилактику переломов всех костей периферических отделов скелета, включая переломы шейки бедра, даже при лучших показателях минеральной плотности костной ткани в этих отделах.

Прения

Проф. А.М. Есаян: авторы затронули чрезвычайно важную проблему, актуальность которой только возрастает с увеличением числа больных, получающих заместительную почечную терапию и удлинением продолжительности их жизни. Необходимо отметить, что предпосылки к развитию почечной остеодистрофии возникают уже на самых ранних стадиях хронической болезни почек, а сами повреждения скелета только усугубляются по мере прогрессирования почечных повреждений. Из данных, представленных авторами, наиболее интересными считаю сведения о предикторах развития остеопении и остеопороза у пациентов с хронической почечной недостаточностью

К.м.н. А.Н. Васильев. На меня, как специалиста в области заместительной почечной терапии доклад произвел очень глубокое впечатление. У наших больных мы нередко сталкиваемся с крайне тяжелыми поражениями костной системы и далеко не всегда можем найти адекватные меры помощи таким больным. Не сомневаюсь, что рекомендации авторов доклада будут способствовать лучшему выявлению и терапии остеопенического синдрома у почечных больных.

Заключительное слово председателя

Действительно, актуальность проблемы, поднятой авторами доклада, трудно переоценить. Следует больше внимания уделять ранней диагностике нефрогенной остеопатии и оценить возможность профилактики повреждений скелета еще на додиализной стадии хронической болезни почек. Особое внимание состоянию костной системы и кальций-фосфорного гомеостаза следует уделять у пациентов, готовящихся к началу заместительной почечной терапии.

Заседание от 25 мая 2004 г.

Председатель: профессор А. В. Смирнов
Секретарь: к.м.н. И.Ю. Панина

Доклад

Г.Д. Шостка. Критерии оптимальной диализной терапии.

В настоящее время в мировой нефрологии происходит смена подходов к трактовке понятия «адекватный (оптимальный) диализ». Речь идет о смене парадигмы всей системы лечения терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН, в английском сокращении – ESRD) и контроля качества медицинской помощи (КМП) больным с тХПН. Введение понятия «хроническая болезнь почек» (ХБП) и простых критериев градации стадий развития ХБП на основании расчетов величин скорости клубочковой фильтрации (СКФ), позволяет нефрологам своевременно начинать диализную терапию до развития тяжелых осложнений уремии, снижающих качество жизни больных. Начало диализа должно совпадать с диагностикой V ст. ХБП, когда величина СКФ падает до 15 мл/мин и ниже. Адекватным считается такой диализ, когда у больного с

тХПН отсутствуют клинические признаки уремии, недельный показатель КТ/V_{ur} составляет 2,1 и выше, сохраняются высокими показатели качества жизни и выполняются требования понятия «благополучие». Современный оптимальный гемодиализ, который проводится в режиме 4,5 ч × 4 р.; 3 ч × 5 р.; 2 ч × 6 р./нед при скорости кровотока 300 мл/мин, позволяет успешно корректировать у больных СаЧР равновесие, артериальную гипертензию и необходимый объем ультрафильтрации. Представленные выше критерии адекватного диализа во многих странах стандартизованы исходя из требований КМП. Оказалось, что для больных с тХПН наиболее трудно осуществить предоставление стандартизированных услуг на уровне требований «физического, душевного и социального благополучия», которые опираются на современные принципы социальной защиты граждан. В силу этого понятие «благополучие» введено в стандарты КМП для больных с тХПН только в некоторых странах (например, Англия). В России стандарты КМП для больных с тХПН не разработаны.

Прения

К.м.н. В.Н. Спиридонов. Докладчик поднял одну из важнейших тем, которая становится все более актуальной в связи с развитием заместительной почечной терапии и увеличением продолжительности жизни больных, получающих этот вид лечения. Несомненно, что необходима разработка, если не стандартов, то хотя бы общепринятых рекомендаций качества медицинской помощи пациентам с терминальной почечной недостаточностью.

К.м.н. В.Б. Чупрасов. Полностью согласен с докладчиком и предыдущим выступающим по основным затронутым ими проблемам. Многие из них должны решаться на федеральном и региональном уровнях с привлечением не только нефрологов, но и психологов, социальных работников, представителей администрации.

Заключительное слово председателя.

В развитии заместительной почечной терапии Россия пока отстает от многих стран. Однако вопросы, возникающие при оказании помощи таким больным, давно известные в странах с развитой службой заместительной почечной терапии, становятся все более актуальными и у нас. Следует поблагодарить докладчика за то, что он вновь обратил наше внимание на данную проблему.

Заседание от 26 октября 2004 г.

Председатель: профессор А. В. Смирнов

Секретарь: к.м.н. И.Ю. Панина

Доклад

Н.Д. Савенкова. Памяти учителя, Альберта Вазгеновича Папаяна.

А.В. Папаян (04.02.1936-10.08.2004) – выдающийся педиатр, известный ученый с мировым именем, академик Академии естественных наук Российской Федерации, заслуженный деятель науки Российской Федерации, проректор по международным связям, с 1974 по 2000 гг. заведующий кафедрой факультетской педиатрии с курсом нефрологии ФУВ и ПП ГОУ ВПО Санкт-Петербургской Государственной педиатрической медицинской академии, наш учитель.

По окончании ЛПМИ в 1961 г. А.В. Папаян работал в качестве врача-педиатра и преподавателя медицинского училища в г. Сыктывкаре. С 1963-го по 1966 год обучался в аспирантуре на кафедре госпитальной педиатрии ЛПМИ, возглавляемой академиком АМН А.Ф. Туром.

В 1966 г. А.В. Папаян блестяще защитил кандидатскую

диссертацию «Изучение свертывающей и антисвертывающей системы крови у здоровых детей и при некоторых заболеваниях системы крови», под руководством А.Ф. Тура и М.А. Котовицкой, за которую Президиум АМН СССР присудил ему премию имени академика М.С. Маслова.

С 1966-го по 1967 год А.В. Папаян – младший научный сотрудник детской гематологической клиники ЛНИИ гематологии и переливания крови. В 1967 г. А.В. Папаян избран ассистентом, в 1969 – доцентом, с 1974 и до последних дней – бессменный заведующий кафедрой факультетской педиатрии ЛПМИ, в дальнейшем СПбГПМА.

В 1974 г. А.В. Папаян защитил докторскую диссертацию на тему «Внутрисосудистое свертывание в патогенезе заболеваний почек у детей» при научном консультировании академика А.Ф. Тура. Фундаментальное исследование А.В. Папаяна внесло существенный вклад в науку, определило приоритет нового научного направления в изучении гемостаза при заболеваниях почек у детей.

Пожизненным профессиональным интересом ученого исследователя и врача-педиатра Альберта Вазгеновича Папаяна стали нефрология, гематология, пульмонология, иммуногенетика.

Широкий профиль выдающегося ученого и клинициста А.В. Папаяна виден в его трудах. В 12 монографиях, главах в 9 руководствах, более чем в 350 публикациях отражены итоги напряженной и плодотворной профессиональной деятельности А.В. Папаяна как ученого, педагога, клинициста.

А.В. Папаяном создана и плодотворно работает петербургская педиатрическая нефрологическая школа, которая высоко профессиональна, получила всеобщее признание в России и за рубежом.

Под руководством профессора А.В. Папаяна подготовлены 61 диссертация кандидата медицинских наук, при научном консультировании одна диссертация доктора медицинских наук по актуальным проблемам педиатрии.

А. В. Папаян – активный участник российских и международных конгрессов, конференций. Профессор А.В. Папаян с честью представлял отечественную науку в Международной Ассоциации педиатров-нефрологов и Всемирной Ассоциации нефрологов.

А.В. Папаян – организатор и президент I Конгресса педиатров-нефрологов России (Санкт-Петербург, 1996).

В 1996 г. учреждена «Ассоциация педиатров-нефрологов Северо-Запада России», проф. А.В. Папаян избран ее президентом, в 1997 г. вице-президентом МОО «Творческое объединение педиатров-нефрологов».

В 2003 г. ученики и последователи, представители 8 регионов России учредили «Ассоциацию педиатров-нефрологов им. проф. А.В. Папаяна»

В 1976 г. профессор А.В. Папаян назначен главным детским нефрологом Санкт-Петербурга. Профессором А.В. Папаяном много сил и энергии отдано организации педиатрической нефрологической службы Санкт-Петербурга и становлению детской нефрологии в России.

Кафедра факультетской педиатрии, руководимая с 1974 по 2002 гг. профессором А.В. Папаяном, – одна из ведущих педиатрических кафедр обучения студентов и с 1992 – усовершенствования педиатров по нефрологии, является координационным, научно-методическим, лечебно-консультативным центром Санкт-Петербурга, Северо-Запада России по вопросам детской нефрологии.

А.В. Папаян был врачом большой эрудиции. Слава о знаменитом педиатре-нефрологе А.В. Папаяне шла по всей России. К проф. А.В. Папаяну в клинику нефрологии приезжали

пациенты из различных уголков страны. А.В. Папаян проводил консультации в нефрологической клинике СПбГПМА, детских больницах города, санаториях «Солнечное», «Восход».

А.В. Папаян вел большую научно-общественную работу как член Всероссийской проблемной комиссии по нефрологии, президент «Ассоциации педиатров-нефрологов Северо-Запада России», член редколлегий БМЭ, журналов «Российский вестник перинатологии и педиатрии» и «Нефрология», член президиума Союза педиатров России, член Ученого Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций при СПбГПМА.

В 1996 г. А.В. Папаян избран членом-корреспондентом, в 1998 – академиком РАЕН, в 1997 удостоен звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации», в 1983 награжден орденом Дружбы Народов, в 2001 – серебряной медалью РАЕН «За развитие медицины и здравоохранения».

А.В. Папаян – один из выдающихся и широко известнейших педиатров нашей страны. Светлая память о прекрасном человеке, дорогом учителе – Альберте Вазгеновиче Папаяне навсегда останется в наших сердцах.

Традиции научной педиатрической и нефрологической школы профессора А.В. Папаяна бережно сохраняются и продолжают нас – его многочисленными учениками и последователями.

Доклад

Н.Д. Савенкова. Нефротический синдром с минимальными изменениями у детей и подростков

Нефротический синдром с минимальными изменениями (НСМИ) у детей и подростков характеризуется:

- преобладанием в структуре первичного нефротического синдрома;
- началом заболевания с 1 до 7 лет (75% – 80%), чаще болеют мальчики (2:1), с отягощенным аллергологическим анамнезом и аллергическими проявлениями (50-70%);
- симптомокомплексом чистого нефротического синдрома (протеинурия 1г/м²/сут или 40мг/м²/час, гипоальбуминемия равная или менее 25 г/л, диспротеинемия, гиперлипидемия 2а, б типов, отеки);
- как правило, отсутствием гематурии, артериальной гипертензии и нарушения функции почек;
- гормоночувствительностью (нормализация анализов мочи в среднем на 2-й неделе назначения глюкокортикоидов и наступление полной клинико-лабораторной ремиссии);
- минимальными изменениями, определяемыми при световой и электронной микроскопии;
- острым течением, с исходом в ремиссию без последующих рецидивов (20-30%), рецидивирующим и часто рецидивирующим (70-80%);
- в большинстве случаев благоприятным прогнозом, с исходом в клиническое выздоровление, несмотря на рецидивирующее течение.

Морфология. Гистологическое исследование демонстрирует:

- При световой микроскопии клубочки и капиллярные петли нормальных размеров, отсутствие мезангиальной пролиферации и расширения мезангиума или незначительное расширение;
- При иммунофлюоресцентном исследовании отсутствие отложений иммуноглобулинов Ig M, IgG, IgA;
- При электронно-микроскопическом исследовании характерный морфологический признак – исчезновение, отслоение ножек подоцитов от гломерулярной базальной мембраны, уменьшение количества подоцитарных щелевых диафрагм;
- При ИФА –нефрин (главный компонент щелевой диаф-

рагмы) теряет линейную структуру и обнаруживается в виде гранул.

Клиника. Факторы, предшествующие развитию НСМИ, обнаруживают в 60–80% (ОВРИ, инфекционные заболевания, проявления аллергии и другие). Дебют специфичен для детей раннего и дошкольного возраста. Заболевшие до 1 года составляют 2–3%, с 1–7 лет – 70-80%, с 7–18 лет – 20-25%. Заболевание, начавшись у детей раннего возраста, продолжает рецидивировать в подростковом возрасте в 30%-40%.

Клинико-лабораторный симптомокомплекс НСМИ включает:

- протеинурию 1г/м²/сут или более 40 мг/м²/час;
- гипоальбуминемия равную и менее 25 г/л; диспротеинемия;
- гиперлипидемию IIa и IIb типов;
- отеки периферические, полостные степени анасарки.

Больные НСМИ редко имеют кратковременную артериальную гипертензию, гематурию (5%). Нарушение функции почек, ОПН возникают при гиповолемическом нефротическом кризе.

Глюкокортикоидная терапия НСМИ у детей и подростков. Первоначальное лечение глюкокортикоидными гормонами. Согласно рекомендациям APN (Arbeitsgemeinschaft für Paediatrische Nephrologie), ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children), IPNA (Internacional Pediatric Nephrology Association) и большинства отечественных школ педиатров-нефрологов, первоначальную глюкокортикоидную терапию следует начинать у детей 1-14 лет с чистым нефротическим синдромом, сохранной функции почек, не прибегая к биопсии. Важным диагностическим критерием НСМИ у детей и подростков с чистым НС и сохранной функцией почек является гормоночувствительность – нормализация анализов мочи в течение 4-8 нед. глюкокортикоидной терапии.

Максимальная доза преднизолона при стандартизированной первоначальной терапии для детей 2мг/кг/сут, но не более 60-80 мг/сут, для подростков не более 80-100 мг/сут. Общая продолжительность первоначальной глюкокортикоидной терапии – 3 мес.

Стандартизованный курс первоначальной глюкокортикоидной терапии по APN и ISKDC (1979 – 1988): [60 мг/(м²•сут)] (не более 60–80 мг/сут) по 20 мг/(м²•сут) 3 раза в день — 4 нед, далее 40 мг/м² через день — 4 нед., общей продолжительностью 2 мес (APN).

[60 мг/(м²•сут)] (но не более 60–80 мг/сут) по 20 мг/(м²•сут) 3 раза в день 2 — 4 нед., далее 40 мг/м² -3/7 дней- 4 нед. (ISKDC).

(60 мг/м²/сут) (но не более 60–80 мг/сут) по 20 мг/м²/сут 3 раза в день – 4 нед., далее в альтернирующем режиме 40 мг/м² через день – 4 нед. или интермиттирующем 2 месяца.

J. Brodehl (1990, 1991), H. Ehrich (1993), пересмотрев прежние положения, рекомендуют детям с НСМИ стандартизированную первоначальную глюкокортикоидную терапию 12 нед.: преднизолон 60 мг/(м²•сут) (но не более 60–80 мг/сут) в течение 6 нед., 40 мг/(м²•сут) в течение 6 нед.

Мы, в рамках контролируемого исследования (1987-1996), показали эффективность 3 мес. режима продолжительности первоначальной глюкокортикоидной терапии. В процессе глюкокортикоидной терапии пациентам рекомендовано назначение препаратов кальция, витамина D₃, калия.

Дебют НСМИ у детей и подростков, как правило, отличается гормоночувствительностью в 95-99%, гормонорезистентностью в 1-5%.

Стандартизованный режим глюкокортикоидной терапии рецидива: преднизолон 60 мг/(м²•сут), не более 60–80 мг/сут. – у детей, у подростков 80-100мг/сут до трех отрицательных

последовательных суточных анализов мочи на протеинурию, затем в альтернирующем режиме 40 мг/(м²•48 ч) или интермиттирующем режиме 40 мг/м² -3/7 дней в течение 4 нед (APN, ISKDC).

Лечение часто рецидивирующего, гормонозависимого и гормонорезистентного НСМИ. Под часто рецидивирующим НС понимают возникновение 2 рецидивов и более в течение 6 мес или 3 рецидивов и более в течение одного года после отмены или на стероидной терапии.

Стероидная зависимость проявляется рецидивом НС при снижении или через 2 недели после отмены преднизолона. Стероидорезистентность — отсутствие эффекта от лечения глюкокортикоидами в максимальной дозе [60 мг/(м²•сут)] в течение 4–8 нед.

При гормонорезистентности, выявленной у детей и подростков в дебюте и последующих рецидивах НСМИ, выполняют биопсию почки, назначают пульс-терапию метилпреднизолоном и цитостатическую терапию. Возникновение временной стероидной резистентности при обострении НСМИ часто обусловлено наложением вирусной, бактериальной, микотической инфекции, аллергией, требующей адекватного лечения. Пациентам с НСМИ показано определение специфических IgE к аллергенам.

Цитостатическая терапия. Согласно рекомендациям большинства отечественных и зарубежных школ педиатров и нефрологов, цитостатическую терапию детям и подросткам с НСМИ следует применять:

- при часто рецидивирующем течении,
- при стероидной зависимости,
- риске или развитии стероидной токсичности,
- стероидной резистентности, в дебюте и последующих рецидивах.

Цитостатики, применяемые при НСМИ у детей и подростков:

- алкилирующие соединения (хлорбутин, циклофосфан),
- ингибиторы транскрипции ДНК (циклоспорин А, неорал-сандиммун),
- ингибиторы синтеза нуклеотидов (мизорибин, микофенолат мофетил — ММФ).

Алкилирующие соединения (хлорбутин, циклофосфан) при НСМИ у детей и подростков.

Препаратами первого выбора у детей и подростков с рецидивирующим и часто рецидивирующим НСМИ при развитии гормонозависимости и стероидной токсичности принято считать алкилирующие цитостатики. Протоколы контролируемых исследований эффективности цитостатической терапии хлорбутином или циклофосфамидом свидетельствуют о ремиссии НСМИ в течение 2 и более лет у детей в 70% — 23%.

Развитие последующих рецидивов и возможных осложнений после лечения алкилирующими цитостатиками ограничивают показания к их широкому применению при НСМИ у детей.

Ингибитор транскрипции ДНК — циклоспорин А (сандиммун-неорал) при НСМИ у детей и подростков:

Показания к назначению циклоспорина:

- рецидивирующий и часто рецидивирующий НСМИ
- рецидивирующий и часто рецидивирующий НСМИ с развитием стероидной зависимости, токсичности, отмечаемых после терапии алкилирующими цитостатиками,
- рецидивирующий и часто рецидивирующий НСМИ при наличии противопоказаний к проведению лечения алкилирующими цитостатиками и применению стероидов.

Следует проводить контроль во время всего курса лечения циклоспорином.

Побочные эффекты и осложнения терапии циклоспорином: гиперплазия десен, гастроинтестинальные нарушения, артериальная гипертензия, острая и хроническая нефротоксичность, гепатотоксичность.

Ингибитор синтеза нуклеотидов (мизорибин, mizoribine) при НСМИ у детей и подростков применяется с 1994 года в Японии.

Результаты проведенных исследований демонстрируют уменьшение числа рецидивирующего и часто рецидивирующего НС у детей и подростков, леченных мизорибином.

Ингибитор синтеза нуклеотидов — микофенолат мофетил (ММФ) при НСМИ. Многоцентровое исследование эффективности ММФ у 32 детей со стероидозависимым (19%) и часто рецидивирующим (81%) нефротическим синдромом предпринято R. Hogg и соавт. (2003). Авторы считают, что ММФ дает положительный эффект, позволяет снизить дозу преднизолона при стероидозависимом и часто рецидивирующем нефротическом синдроме.

Противотромботическая терапия. При гипоальбуминемии менее 20–15 г/л, гиперфибриногенемии более 6 г/л, дефиците антитромбина III менее 80% показано назначение противотромботической терапии гепарином методом электрофореза на область почек 200 ЕД/кг/сут 1 раз в день № 10–15 или низкомолекулярным гепарином (фраксипарин) — 2 недели.

Антибактериальную терапию целесообразно назначать подросткам с НСМИ только при наличии полостных отеков (для профилактики перитонита) и очагов бактериальной инфекции.

Прогноз НСМИ в большинстве случаев благоприятный с исходом в клиническое выздоровление. Летальные исходы возможны от осложнений: нефротический гиповолемический криз (шок), тромбозы и тромбоземболии, инфекции.

Доклад

К. А. Папаян, Н.Ю. Наточина. **Нарушения гемостаза при нефротическом синдроме гломерулонефрита.**

При нефротическом синдроме (НС) гломерулонефрита в патогенезе развития тромботических осложнений ведущими механизмами являются:

- нарушение реологических свойств крови за счет гипоальбуминемии, снижения объема циркулирующей крови (гиповолемии), повышения общего периферического сопротивления, сладж-синдрома;
- выраженные изменения в системе гемостаза, которые прежде всего характеризуются гиперкоагуляционным синдромом за счет снижения антикоагулянтного и фибринолитического потенциалов крови;
- гиперлипидемия IIa и IIb типов;
- усиление адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов, наиболее выраженное у пациентов с интеркуррентной инфекцией.

В процессе селективной протеинурии вследствие своего диапазона молекулярной массы происходит потеря естественных антикоагулянтов, таких как антитромбина III, выполняющего роль основного плазменного кофактора гепарина и действующего практически против всех активных факторов свертывания крови, а также протеинов С и S, обладающих антикоагулянтной активностью в отношении таких важных кофакторов свертывания крови, как факторы V и VIII. В свою очередь, дефицит естественных антикоагулянтов, гиперфибриногенемия, равно как и нефротическая гиперлипидемия, создают серьезные предпосылки для избыточного образования тромбина и развития гиперкоагуляционного синдрома у пациентов с нефротическим синдромом. Этому в немалой степени

способствуют и снижение фибринолитического потенциала крови вследствие недостаточной продукции тканевого активатора плазминогена и увеличения концентрации его ингибитора.

Значительный риск для тромбообразования при нефротическом синдроме особенно возникает у больных, имеющих гипоальбуминемию ниже 15 г/л. Угроза тромботических осложнений увеличивается в период лечения максимальными дозами глюкокортикоидов, при длительной диуретической терапии. Риск тромбозов возникает чаще у детей с НС при проведении пульс-терапии метилпреднизолоном.

В работах кафедры установлено, что тромботические осложнения у пациентов с НС с минимальными изменениями встречаются реже, чем с другими клинико-морфологическими вариантами. Незначительный процент тромбозов у детей с НС с минимальными изменениями можно объяснить быстрой нормализацией анализов мочи и, следовательно, ликвидацией гипоальбуминемии и нарушений гемокоагуляции, а также назначением противотромботической терапии.

Характер тромботических осложнений при нефротическом синдроме, а именно преобладание венозных тромбозов наряду со снижением противосвертывающего потенциала крови и развитием гиперкоагуляционного синдрома, обусловливает необходимость назначения таким больным антикоагулянтов с целью подавления синтеза тромбина. Учитывая, что у больных с нефротическим синдромом имеется выраженная тромбоцитопения и обусловленное этим усиление внутрисосудистой активации тромбоцитов, целесообразность назначения нефракционированного высокомолекулярного гепарина сомнительна. Объясняется это тем, что препараты нефракционированного гепарина могут сами по себе вызывать активацию кровяных пластинок и тем самым усиливать гиперкоагуляционный синдром. Современным методом профилактики тромботических осложнений при нефротическом синдроме является назначение низкомолекулярных гепаринов. При этом наиболее эффективными из них являются те, которые наряду с анти-Ха активностью обладают и некоторым антитромбиновым действием, например фраксипарин. Он оказывает значительно меньше побочных эффектов, в том числе в отношении тромбоцитов, удобен в применении и не требует постоянного лабораторного контроля.

Показанием для назначения прямых антикоагулянтов пациентам с нефротическим синдромом являются: гипоальбуминемия менее 20-15 г/л, гиперфибриногенемия более 6 г/л, дефицит антитромбина III менее 80% (Loirat C, 1992; Папаян А.В., Савенкова Н.Д., 1997).

Антикоагулянты непрямого действия в педиатрической практике применяются крайне редко из-за большого количества отрицательных побочных эффектов.

В случаях критического снижения уровня антитромбина III ниже 80% рекомендуется назначение трансфузий свежемороженой плазмы в качестве источника естественных антикоагулянтов.

При высоких показателях внутрисосудистой активации тромбоцитов, тромбоцитозе больным с нефротическим синдромом целесообразно назначать антиагреганты коротким курсом (аспирин, курантил, плавикс), что будет способствовать подавлению гиперкоагуляционного синдрома.

Заключительное слово председателя.

Наши коллеги – педиатры-нефрологи представили сегодня настолько обширную повестку дня, что практически не оставили нам времени для дискуссии. Наверное, это объясняется тем, что, к сожалению, с детскими нефрологами мы встречаемся на заседаниях нашей секции в лучшем случае один раз в год.

Не сомневаюсь, что такие встречи должны происходить чаще, поскольку, как показывают результаты данного заседания, нас волнуют практически одни и те же вопросы. При этом многое из опыта детских нефрологов может использоваться их «взрослыми» коллегами и наоборот. Особо хотелось отметить доклад, посвященный светлой памяти Альберта Вазгеновича Папаяна, замечательного врача и ученого, которого все мы прекрасно знали.

Заседание от 30 ноября 2004 г.

Председатель: профессор А. В. Смирнов

Секретарь: к.м.н. И.Ю. Панина

Доклад

А.Н. Шнишкин, Ю.В. Кускова, С.О. Мазуренко. Ремоделирование миокарда у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом.

Сердечно-сосудистые осложнения являются наиболее серьезными у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). У пациентов, получающих лечение гемодиализом, – они наиболее частая причина смерти. Наиболее частыми сердечно-сосудистыми осложнениями у больных ХПН являются артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, аритмии, ишемические изменения миокарда, гипотензия, перикардит, инфекционный эндокардит, кальцификация структур сердца. Чаще всего в основе летальных осложнений лежит атеросклероз, развитие которого у диализных больных ускорено.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей ремоделирования миокарда у больных с хронической почечной недостаточностью в додиализном и диализном периодах, а также исследование факторов, влияющих на возникновение сердечно-сосудистых нарушений. Были исследованы 3 группы больных: 30 пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), 42 пациента с ХПН, получающих гемодиализную терапию и 20 практически здоровых лиц. Всем пациентам была выполнена эхокардиография, суточное мониторирование АД, липидограмма. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. У 10 пациентов причиной ХПН явилась диабетическая нефропатия.

Гипертрофия левого желудочка возникает еще в додиализной стадии почечной недостаточности и является независимым фактором, влияющим на сердечно-сосудистую смертность у больных с уремией. Эхокардиографические данные, основанные на измерениях массы левого желудочка и объема его полости, служат важными критериями оценки риска смертности. Полученные нами данные указывают на увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у 81% больных. Во всех стадиях ХПН преобладал концентрический тип гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Среди больных с нормальной ММЛЖ наиболее часто встречалось концентрическое ремоделирование ЛЖ. В 10% случаев выявлена нормальная геометрия ЛЖ. У 9% больных обнаружено нарушение систолической функции ЛЖ. Диастолическая функция ЛЖ была нарушена у 63% пациентов. В результате исследования выявлена корреляция между показателем диастолической функции ЛЖ и степенью выраженности почечной недостаточности, систолическим артериальным давлением и внутренним систолическим размером ЛЖ. В то же время не обнаружено значимого влияния степени ХПН на показатели конечного систолического и диастолического объемов ЛЖ, фракцию выброса ЛЖ. У больных с развитием ИБС до начала диализной терапии задняя стенка ЛЖ была увеличена в большей степени, чем у пациентов без ИБС в додиализный период. Прослежена отрицательная корреляционная связь между индексом массы миокарда левого

желудочка и продолжительностью лечения хроническим гемодиализом.

Исследование показало, что в процессе ремоделирования миокарда участвуют все отделы сердца. У большинства больных с ХПН наблюдалось недостаточное снижение уровня артериального давления во время сна. У больных с ХПН нарушения липидного обмена отмечаются уже в додиализной стадии. В развитии кардиоваскулярной патологии у больных с ХПН наиболее важное значение имеют следующие показатели: пол, возраст, степень ночного снижения уровня артериального давления и длительность течения ишемической болезни сердца. Кальциевые блокаторы III поколения более эффективны в лечении артериальной гипертензии у больных с ХПН в додиализной стадии.

Точный вклад традиционных и специфических уремических факторов в развитие и прогрессирование поражения сердца при ХПН подлежит дальнейшему изучению.

Проведенные исследования подтверждают мнение ряда авторов о необходимости более строгого контроля за уровнем АД и степенью гидратации, а также раннего использования медикаментозной коррекции еще в додиализную стадию ХПН, направленной на предотвращение или уменьшение гипертрофии левого желудочка.

Вопросы

Проф. В.А. Добронравов: Создается впечатление, что в процессе ремоделирования миокарда у пациентов на заместительной почечной терапии имеют значение как факторы, присущие только ей, так и механизмы, существенные и для больных без заметного повреждения почек. Что, по Вашему мнению, более важно?

Ответ. К сожалению, однозначного ответа на Ваш вопрос нет. Здесь необходимы дальнейшие исследования. Нет и абсолютно строгих доказательств того, что само по себе нали-

чие гемодиализа существенно влияет на изменение процессов ремоделирования сердца, хотя такое независимое влияние заместительной почечной терапии представляется весьма вероятным. Однако нет сомнений в том, что существуют общие механизмы повреждений миокарда, характерные для самых разных категорий больных с хронической почечной патологией.

Проф. И.Г. Каюков: Насколько, по Вашему мнению, акцентируется процесс атерогенеза у больных, получающих терапию гемодиализом?

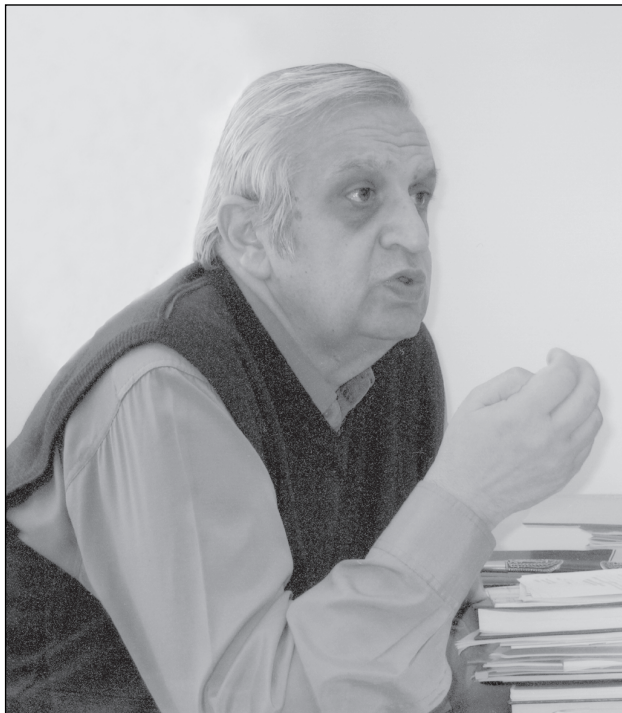
Ответ. Всем известно, что намного. При этом, как показано и нами и многими другими исследователями, гемодиализ не ликвидирует изменения липидного спектра крови. Чаще всего в основе летальных осложнений у пациентов на гемодиализе лежит атеросклероз, развитие которого у таких больных ускорено.

Заключительное слово председателя.

В докладе рассмотрена одна из самых важных проблем современной нефрологии. Актуальность ее подтверждается тем, что кардиоваскулярные риски у больных с хронической болезнью почек очень велики. Например, смертность вследствие патологии сердца и сосудов среди пациентов с конечной стадией хронической болезни почек, получающих заместительную почечную терапию: гемодиализ или перитонеальный диализ, в 20 – 40 раз превышает смертность среди людей, не страдающих заболеваниями почек. Несомненно, что результаты, полученные авторами сообщения, дают дальнейшие основания для привлечения внимания нефрологов к оценке роли особенностей ремоделирования миокарда у больных с хронической почечной недостаточностью в додиализном и диализном периодах, а также исследованию факторов, влияющих на возникновение сердечно-сосудистых нарушений у больных с хронической болезнью почек.

© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.6:92 Бабаханян

РОБЕРТ ВАРДГЕСОВИЧ БАБАХАНЯН (к 65-летию со дня рождения)



Исполнилось 65 лет со дня рождения и 40 лет экспертной, научно-педагогической и общественной деятельности Роберта Вардгесовича Бабаханяна.

Р.В. Бабаханян один из ведущих в России судебно-медицинских экспертов, доктор медицинских наук, профессор. Творческая судьба Роберта Вардгесовича во многом связана с Санкт-Петербургским государственным медицинским университетом им. акад. И.П. Павлова, в котором он проработал на разных должностях в течение многих лет. Научные достижения, огромный профессиональный опыт, блестящие педагогические способности позволили профессору Р.В. Бабаханяну в 1992 г. возглавить кафедру судебной медицины и правоведения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, в должности заведующего которой он продолжает работать и в настоящее время.

Роберт Вардгесович – крупнейший судебно-медицинский токсиколог. Его докторская диссертация, блестяще защищенная в 1990 г. – «Судебно-медицинская экспертиза отравлений оксидом углерода», является выдающимся достижением в этой области медицины. Результаты данной

работы значительно обогатили теорию и легли в основу целого ряда практических рекомендаций, которыми широко пользуются в своей профессиональной деятельности судебные токсикологи нашей страны. В последнее время кафедра, которой руководит Роберт Вардгесович, является единственной в Российской Федерации, изучающей актуальные вопросы судебно-медицинской токсикологии. Коллектив, возглавляемый юбиляром, активно ведет разработки различных научных проблем по вопросам судебной токсикологии, посвященные судебно-медицинской экспертизе отравлений токсическими веществами, образующимися в условиях пожара, и экспертизе поражений веществами слезоточивого и раздражающего действия, судебно-медицинской экспертизе повреждений из газового оружия.

Под руководством и при участии профессора Р.В. Бабаханяна в 1991-2004 годах защищены 1 докторская и 19 кандидатских диссертаций, издано 14 монографий, 15 учебно-методических пособий, 10 сборников научных работ, опубликовано более 250 научных статей, сделано 39 докладов.

Роберт Вардгесович замечательный педагог. Он никогда не ограничивается только чтением лекций, проведением семинаров и практических занятий. Р.В. Бабаханян постоянно изыскивает и внедряет новые формы обучения, огромное внимание уделяет воспитанию и профессиональной подготовке будущих судебно-медицинских экспертов. Несколько лет он руководил кружком студенческого научного общества. Несомненно, что яркая личность профессора Бабаханяна значительно повлияла на многих молодых людей, выбравших в качестве специальности нелегкую долю судебного медика. Недаром кафедра, возглавляемая Р.В. Бабаханяном, стала базовой для обучения врачей-интернов для Северо-Западного региона Российской Федерации, а ее коллектив через интернатуру подготовил уже 90 молодых специалистов в этой сложной и довольно редкой области медицины.

Роберт Вардгесович – член правления Санкт-Петербургского научного общества судебных медиков. Он принимает активное участие в работе аттестационной комиссии по присуждению квалификационных категорий судебно-медицинским экспертам, являясь ее председателем.

Профессор Р.В. Бабаханян активно занимается практической деятельностью. Свой огромный профессиональный опыт он реализует в работе экспертных комиссий в судебно-медицинских учреждениях Санкт-Петербурга и Ленинградской области, дает консультации сотрудникам правоохранительных органов. Под руководством Роберта Вардгесовича регулярно организуются и проводятся научно-практические конференции для судебных медиков.

В комплексном анализе последствий воздействия различных токсических веществ на организм, проводимом в научных исследованиях Р.В. Бабаханяна, особое место занимает проблема токсических повреждений почек. Робертом Вардгесовичем вместе с его коллегами и учениками представлена серия интереснейших публикаций, основанных как на клиническом, так и экспериментальном материале. Эти разработки позволили существенно уточнить клиническую и патоморфологическую картину изменений почек при различных отравлениях, что имеет большое практическое значение. Не менее важно, что они создали основу для нового понимания целого ряда механизмов, участвующих

в повреждении почечной ткани в экстремальных ситуациях.

В 2002 г. профессор Р.В. Бабаханян стал членом Редколлегии журнала «Нефрология». Его активное участие в деятельности нашего журнала, безусловно, способствовало дальнейшему развитию издания, повышению качества и расширения тематики публикуемых работ.

Мы все знаем Роберта Вардгесовича как очень доброго, порядочного и отзывчивого человека, замечательного семьянина. Он обладает великолепным чувством юмора, при этом может посмеяться и над собой. Такая черта характера нередко помогает сглаживать различные непростые ситуации, в том числе возникающие и при издании нашего журнала.

Коллектив журнала «Нефрология» от всей души поздравляет юбиляра, желает ему и его близким здоровья и настоящего кавказского долголетия. Не сомневаемся в дальнейших творческих успехах Роберта Вардгесовича и надеемся, что хотя бы часть своих талантов и знаний он по-прежнему будет отдавать нашему журналу.

Редколлегия журнала «Нефрология»

© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.6:92 Смирнова

НАТАЛИЯ НИКОЛАЕВНА СМИРНОВА



Отметила юбилей Наталия Николаевна Смирнова.

Н. Н. Смирнова доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, член Редакционной коллегии журнала «Нефрология».

Вся профессиональная деятельность Наталии Николаевны связана с Санкт-Петербургским государственным медицинским университетом им. акад. И.П. Павлова, выпускницей которого она является. Наталия Николаевна полностью прошла тернистый путь от студентки до руководителя одной из самых важных кафедр престижного медицинского вуза.

В своей научной карьере Н.Н. Смирнова уделяла внимание многим актуальным проблемам современной педиатрии. Она занималась вопросами пульмонологии, гастроэнтерологии и дисметаболических нарушений у детей. Однако основным направлением ее научной деятельности является нефрология. Из почти сотни научных работ, опубликованных юбиляром, значительная часть посвящена нефрологической тематике. Глубокое

изучение особенностей патогенеза и клиники заболеваний почек у детей принесли Наталии Николаевне широкую известность и непререкаемый авторитет среди не только детских, но и «взрослых» нефрологов. Особый интерес и научную значимость имеют проводимые самим юбиляром, ее учениками и сотрудниками разработки вопросов функциональной нефрологии детского возраста. Именно выдающиеся достижения в данной области справедливо вывели Наталию Николаевну в число ведущих педиатров-нефрологов нашей страны.

Н.Н. Смирнова – замечательный преподаватель. Деканату нет необходимости проверять посещаемость ее лекций. Великолепная эрудиция, искренняя любовь к детям, огромные клинический опыт и мастерство в подаче материала всегда привлекают будущих врачей, которые под началом Наталии Николаевны познают азы одной из самых сложных и самой гуманной медицинской специальности. Блестящее владение английским языком позволяет профессору Н.Н. Смирновой успешно проводить занятия со студентами-иностранцами, плохо знающими русский, но прекрасно понимающими, что университет, располагающий такими учителями, как Наталия Николаевна, не может не обеспечить самый высокий уровень медицинского образования. Вступление Н.Н. Смирновой в должность заведующего кафедрой раскрыло еще одну грань среди ее многочисленных талантов. Наталия Николаевна оказалась отличным организатором, сумевшим значительно перестроить и обновить учебный процесс, что для учебных подразделений, располагающихся на нескольких клинических базах, в различных лечебно-профилактических учреждениях пятимиллионного мегаполиса, всегда является весьма непростым делом.

Н.Н. Смирнова – великолепный клиницист. Она очень любит своих маленьких пациентов, а они платят своему доктору такой же любовью и доверием. Поражает способность Наталии Николаевны находить общий язык и с родителями больных детей, для которых само имя профессора Смирновой служит своеобразной гарантией качества. Многие больные со сложными хроническими заболеваниями, которых Наталия Николаевна наблюдала в самом раннем возрасте, став взрослыми, по-прежнему обращаются к ней со своими проблемами, и она никогда не отказывает им в помощи, стре-

миться отыскать новые методы и лечения и диагностики, которые дает непрерывное развитие современной медицины.

За свой открытый характер, доброжелательность и отзывчивость, необыкновенную преданность делу, служение которому стало для Наталии Николаевны смыслом всей ее жизни, она пользуется огромным уважением всех, с кем сталкивается ее трудная профессия врача-педиатра, преподавателя и ученого. Не являются исключением и сотрудники журнала «Нефрология», членом Редколлегии которого профессор Н.Н. Смирнова является в течение нескольких лет. Ее деятельность в данном качестве во многом способствует

тому, что журнал публикует все больше и больше работ по детской нефрологии, привлекает новых читателей – педиатров-нефрологов, корректирует свою тематику согласно их интересам.

Мы искренне поздравляем замечательного детского доктора и выдающегося ученого Наталию Николаевну Смирнову с юбилеем, желаем ей и ее близким здоровья. Надеемся, что творческие успехи юбиляра будут содействовать и дальнейшему прогрессу нашего журнала, гордостью которого являются такие авторы и сотрудники, как профессор Н.Н. Смирнова.

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 (TXT 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 гэсту 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;">количество комплектов:</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12</td> <td></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 гэсту журнал	45860 индекс издания	НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		количество комплектов:		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12		Куда почтовый индекс	адрес	Кому фамилия, инициалы		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%; text-align: center;">Доставочная карточка на гэсту 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 style="text-align: center;">Стоимость подписки руб.</td> <td style="text-align: center;">Количество комплектов</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">на 200 год по месяцам</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12</td> <td></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 гэсту журнал	45860 индекс издания	НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		Стоимость подписки руб.	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 гэсту журнал	45860 индекс издания																												
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания																													
количество комплектов:																													
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12																													
Куда почтовый индекс	адрес																												
Кому фамилия, инициалы																													
Доставочная карточка на гэсту журнал	45860 индекс издания																												
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания																													
Стоимость подписки руб.	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																																		
		НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:																																		
наименование издания		<table border="1"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>					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 газету карточка на журнал		индекс издания 47959																																		
		НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов																																		
наименование издания		<table border="1"> <tr> <td>Стоимость подписки</td> <td>руб.</td> <td>коп.</td> <td>Количество комплектов</td> </tr> <tr> <td>на 200</td> <td>год по месяцам</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>					Стоимость подписки	руб.	коп.	Количество комплектов	на 200	год по месяцам			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
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		Телефон:																																				
		фамилия, инициалы																																				