

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 • № 3 • 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-Мюнден, Германия), Н.А.Колесник (Киев, Украина), Б.Г.Лукичев (Санкт-Петербург, Россия), А.М.Маклеод (Абердин, Великобритания), А.В.Набоков (Гановер-Мюнден, Германия), Ю.В.Наточин (Санкт-Петербург, Россия), Д.Н.Паскалев (Варна, Болгария), В.Я.Плоткин (Санкт-Петербург, Россия), К.М.Сергеева (Санкт-Петербург, Россия), В.Н.Ткачук (Санкт-Петербург, Россия), Н.А.Томилина (Москва, Россия), Д.Тзакирис (Фессалоники, Греция), Н.А.Яицкий (Санкт-Петербург, Россия)

Директор просветительской автономной
некоммерческой организации «Нефрология»

А.Г.КУЧЕР

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2005

Том 9 • № 3 • 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 05.08.2005. Подписан в печать 09.09.2005.
Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 7,5. Тираж 400 экз.

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

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

© НЕФРОЛОГИЯ, 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.

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

СМИРНОВ А.В., ДОБРОНРАВОВ В.А., КАЮКОВ И.Г.
Кардио-ренальный континуум: патогенетические
основы превентивной нефрологии

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

СМИРНОВ А.В., КАЮКОВ И.Г., ЕСАЯН А.М., КУЧЕР А.Г.,
ДЕГТЕРЕВА О.А.

Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации
в современной нефрологии: новый индикатор -
цистатин С

ДУЛЬНЕВА Л.В., ЛАЗЕБА В.А., СМИРНОВ А.В.,
СУГЛОБОВА Е.Д.

Современная практика дезинфекции аппарата
«искусственная почка»

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

СПИРИДОНОВ В.Н., БОРИСОВ Ю.А., ЛЕБЕДЕВА Э.Б.,
ЛЕВЫКИНА Е.Н., СУГЛОБОВА Е.Д.

Годы и жизнь (как объективная реальность)
на регулярном гемодиализе

ВАСИЛЬЕВА И.А.

Качество жизни больных на хроническом гемодиализе

КОРЯКОВА Н.Н.

Патогенетические механизмы ренопротективного
действия статинов при хроническом гломерулонефрите

КОРОЛЁВ В.А.

Гликозилированный гемоглобин – важный
прогностический показатель в нефрологии

РАЙНИЕНЕ Т.

Трансплантация почки от живых доноров в возрасте
старше 60 лет и её отдаленные результаты

ГУДКОВА Т.В., МИРСАЕВА Г.Х., КАМИЛОВ Ф.Х.,
ФАЗЛЫЕВА Р.М.

Перекисное окисление липидов в тромбоцитах
и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у больных
хроническим первичным пиелонефритом

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

Влияние различных терапевтических режимов на
морфогенез тубуло-стромально-сосудистых изменений
при хронических гломерулонефритах.

Экспериментальные исследования

СМИРНОВ А.В., ДОБРОНРАВОВ В.А., НЕВОРОТИН А.И.,
ХОХЛОВ С.Е., СИПОВСКИЙ В.Г., БАРАБАНОВА В.В.,
ЧЕФУ С.Г., ЖЛОБА А.А., БЛАШКО Э.Л.

Гомоцистеин вызывает повреждения не только
клубочкового, но и канальцевого отдела нефрона
(экспериментальное исследование)

ПИШАК В.П., РОГОВЫЙ Ю.Е., СИДОРЧУК И.И.,
АРХИПОВА Л.Г., МУРАВЬЕВА И.Л., БОЧАРОВ А.В.,
ХАЛАТУРНИК М.В.

Анализ защитного влияния препарата GA-40
на течение сулемовой нефропатии с помощью
вегетативного резонансного теста «ИМЕДИС ТЕСТ+»

LEADING ARTICLE

7 SMIRNOV A.V., DOBRONRAVOV V.A., KAYUKOV I.G.
Cardiorenal continuum, pathogenetical grounds
of preventive nephrology

REVIEWS AND LECTURES

16 SMIRNOV A.V., KAYUKOV I.G., ESSAIAN A.M.,
KUCHER A.G., DEGTEREVA O.A.
The problem of assessment of glomerular filtration
rate in modern nephrology: a new indicator -
Cystatin C

28 DULNEVA L.V., LAZEBA V.A., SMIRNOV A.V.,
SUGLOBOVA E.D.
Current practice of disinfection of the «artificial kidney»
apparatus

ORIGINAL ARTICLES**CLINICAL INVESTIGATIONS**

35 SPIRIDONOV V.N., BORISOV Yu.A., LEBEDEVA E.B.,
LEVYKINA E.N., SUGLOBOVA E.D.
Years and life (as objective reality) on regular
hemodialysis

48 VASILIEVA I.A.
Quality of life in chronic hemodialysis patients

55 KORYAKOVA N.N.
Mechanisms of renoprotective effects of statins
in chronic glomerulonephritis

60 KOROLEV V.A.
Glycosylated hemoglobin is an important prognostic
indicator in nephrology

67 RAINIENE T.
Living kidney transplantation from donors over sixty and
its results in the late follow-up

70 GUDKOVA T.V., MIRSAEVA G.Kh., KAMILOV F.Kh.,
FAZLYEVA R.M.
Lipid peroxidation in the thrombocytes and the state of
blood coagulation in patients with chronic primary
pyelonephritis

75 SINYACHENKO O.V., IGNATENKO G.A., MUKHIN I.V.,
GRUSHINA M.V.
Influence of different therapeutic regimens on
morphogenesis of tubulo-stromal-vascular changes
in chronic glomerulonephritis

Experimental investigations

81 SMIRNOV A.V., DOBRONRAVOV V.A., NEVOROTIN A.I.,
KHOKHLOV S.E., SIPOVSKY V.G., BARABANOVA V.V.,
CHEFU S.G., ZHLOBA A.A., BLASHKO E.L.
Homocystein causes lesions of not only glomerular
but also tubular part of the nephron
(experimental study)

88 PISHAK V.P., ROGOVYU E., SIDORCHUK I.I.,
ARKHIPOVA L.G., MURAVIYOVA I.L., BOCHAROV A.V.,
KHALATURNIK M.V.
Analysis of a protective influence of the drug GA-40 on
sublimite nephropathy with a vegetative resonance test
«Imedis test+»

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

СОКРАТОВ Н.В. Коагуляционные показатели мочи при комплексном лечении экспериментального нефрита	92	SOKRATOV N.V. Coagulation indices of urine in complex treatment of experimental nephritis
ГОЖЕНКО А.И., ДОЛОМАТОВ С.И., БАДЫН И.Ю., НАСИБУЛЛИН Б.А. Почечные механизмы регуляции цикла оксида азота у белых крыс при нагрузке нитритом натрия	95	GOZHENKO A.I., DOLOMATOV S.I., BADYIN I.Yu., NASIBULLIN B.A. Renal mechanisms of regulation of the nitrogen oxide cycle in white rats loaded with sodium nitrite
ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ		PROGRAMME OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY
РУМЯНЦЕВ А.Ш. Нефрогенный отек легких	99	RUMYANTSEV A.Sh. Nephrogenic edema of the lungs
ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ		DISCUSSION AND INFORMATION
ШУЛУТКО Б.И. Все ли гладко в учении о гломерулонефрите?	106	SHULUTKO B.I. Is everything going smoothly in the doctrine of glomerulonephritis!?
ЮБИЛЕЙ Борис Ильич Шулутко (к 75-летию со дня рождения)	115	JUBILEE Boris Ilyich Shulutko (to his 75th birthday)
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	117	

© А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, И.Г.Каюков, 2005
УДК 616.12+616.613]-092-084

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

КАРДИО-РЕНАЛЬНЫЙ КОНТИНУУМ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРЕВЕНТИВНОЙ НЕФРОЛОГИИ

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

CARDIORENAL CONTINUUM, PATHOGENETICAL GROUNDS OF PREVENTIVE NEPHROLOGY

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

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистая болезнь, факторы риска, кардио-ренальный континуум.

Key words: chronic kidney disease, cardio-vascular disease, risk factors, cardiorenal continuum.

Новейший этап медицинской науки отличается профилактической направленностью большинства крупных исследований. Традиционно это присуще прежде всего кардиологии и онкологии, на примере которых исторически оттачивались такие понятия, как эпидемиология неинфекционных заболеваний, факторы риска, первичная, вторичная и третичная профилактики. Нефрология долгое время, вплоть до наших дней, считалась узкой специальностью. Под профилактикой понимали замедление темпов прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с известным заболеванием почек, в связи с чем сформировалось направление нефро- или, правильнее, ренопротекции. Благодаря многочисленным исследованиям как зарубежных, так и отечественных авторов были выделены факторы риска, ассоциирующиеся с более быстрым формированием гломеруло- и тубуло-интерстициального склероза у лиц с диагностированным почечным заболеванием. На основании анализа литературы и собственных данных, в одной из наших предыдущих работ была приведена классификация факторов риска прогрессирования почечной недостаточности (рис. 1) [1]. Подчеркнем еще раз, что речь шла о пациентах с установленным почечным диагнозом: гломерулонефрит, пиело- и интерстициальный нефрит, поликистоз почек, диабетическая нефропатия и др. Нетрудно заметить, что большинство потенциально модифицируемых факторов риска прогрессирования почечных заболеваний широко распространены в общей популяции населения. Они ассоциируются и с большей частотой формирования атеросклероза, а потому относятся к факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний. Закономерен вопрос: в какой мере

данные факторы риска могут быть связаны с ухудшением функции почек у лиц без первичной почечной патологии? Как это ни парадоксально, но данный вопрос оставался вне поля зрения нефрологов вплоть до последнего времени. Исключением была, пожалуй, только артериальная гипертензия, но и то с оговорками. Так, изначально сформировалась точка зрения, что только тяжелая, неконтролируемая гипертензия может приводить к развитию гломерулосклероза, азотемии и смерти больных от почечной недостаточности [2]. В последние годы внимание исследователей было привлечено к оценке функции почек у больных с мягкими формами эссенциальной гипертензии на фоне адекватной гипотензивной терапии [3]. Прогрессу исследований в этом направлении во многом содействовало принятие мировым сообществом концепции хронической болезни почек (ХБП), предложенной в начале века национальным почечным фондом США [4]. Напомним, что хроническая болезнь почек – это «наличие повреждения почек или снижения уровня функции почек в течение трех месяцев и более, независимо от диагноза» [5]. Таким образом, введение надпочечного понятия позволило, во-первых, получить сведения о распространенности почечной дисфункции в популяции, а во-вторых, сконцентрировать внимание медицинской общности над проблемой сохранности функции почек не только при первичной почечной патологии, но и при других заболеваниях, где почки являются органом-мишенью. В недавно законченных крупномасштабных исследованиях HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) и INSIGHT (Intervention as a goal in Hypertension Treatment) было установлено, что начальное снижение функции по-

чек (клиренс креатинина < 60 мл/мин, что соответствует III стадии ХБП; см. табл.1) у больных с адекватно леченной эссенциальной гипертензией отмечается в 13 – 30% случаев [6, 7]. В одном из объединенных когортных исследований было показано, что даже «высокое нормальное артериальное давление» сопряжено с высоким риском развития ХБП [8]. В настоящее время можно считать доказанным, что артериальная гипертензия любой степени является ведущим фактором риска развития терминальной почечной недостаточности. Например, в США гипертоническая нефропатия является второй по частоте причиной терминальной почечной недостаточности, причем частота выявления ее новых случаев с 1990 по 2001 год возросла на 50% и составила 89 на 1 млн. населения [9]. Современные данные говорят о том, что наиболее ранним признаком поражения гломерулярного барьера при эссенциальной гипертензии и сахарном диабете, задолго до снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), является микроальбуминурия (МАУ) [10]. Микроальбуминурию, т.е. выделение с мочой минимальных количеств альбумина (в пределах 30 – 300 мг/сут), можно выявить только с помощью специальных методов исследования. Обычные биохимические способы оценки протеинурии в этих случаях оказываются несостоятельными.

По данным крупных многоцентровых исследований оказалось, что МАУ выявляется у 20 – 30%

лиц с артериальной гипертензией (PREVEND, LIFE), у 25 – 40% пациентов с диабетом I или II типа (AUSDIAB, DEMAND) и даже у 5 – 7% лиц в общей популяции условно здорового населения (PREVEND, HAND, AUSDIAB) [11]. Развитие МАУ связано практически со всеми компонентами метаболического синдрома [12] и отмечается при табакокурении [13]. Считается, что МАУ отражает наличие в организме генерализированной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе, как увеличения риска возникновения и прогрессирования атеросклероза, так и поражения почек с развитием почечной недостаточности [14]. В настоящее время интенсивно изучается вопрос: в какой мере микроальбуминурия в общей популяции населения отражает риск формирования ХБП, включая стадию почечной недостаточности? Таким образом, артериальная гипертензия и микроальбуминурия (протеинурия) могут быть одновременно причислены как к факторам риска сердечно-сосудистой патологии, так и к факторам риска хронической болезни почек. Аналогичная ситуация прослеживается и в отношении других факторов риска, которые долгое время никак не соотносились с почечной патологией. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что ожирение или избыточная масса тела (индекс массы тела > 30 кг/м²) определяют высокий риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в общей популяции населения [15, 16]. В последние годы установлено,

что ожирение является независимым фактором риска, предсказывающим развитие терминальной почечной недостаточности в общей популяции [17]. Конечно, популяционное значение ожирения в отношении сердечно-сосудистой и почечной патологий во многом определяется состояниями с ним ассоциированными – сахарным диабетом типа 2, артериальной гипертензией, дислипидемией [18]. Тем не менее, развитие специфической нефропатии при ожирении (особая форма фокально-сегментарного гломерулосклероза) возможно и при отсутствии выше указанных состояний, причем заболеваемость ею за последние 15 лет возросла в 10 раз [19]. Данные многочисленных экспериментальных исследований связывают развитие гломерулосклероза при ожирении с гиперфильтрацией

**Классификация хронической болезни почек
(NKF K/DOQI GUIDELINES)**

Стадия	Описание	СКФ (мл/мин)
0	Факторы риска	≥ 90
1	Поражение почек с нормальной или повышенной СКФ	≥ 90
2	Легкая степень снижения СКФ	60-89
3	Средняя степень снижения СКФ	30-59
4	Тяжелая степень снижения СКФ	15-29
5	Хроническая почечная недостаточность	< 15

Таблица 1

**Клинические критерии метаболического синдрома
ATP III (Adult Treatment Panel) [27]**

Фактор риска	Значение
Сочетание любых трех факторов риска	
- Абдоминальное ожирение	
- окружность талии	
мужчины	> 102 см
женщины	> 88 см
- Уровень триглицеридов	> 150 мг/дл (1,7 ммоль/л)
- Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП)	
мужчины	< 40 мг/дл (1,03 ммоль/л)
женщины	< 50 мг/дл (1,29 ммоль/л)
- Артериальное давление	$\geq 130/ \geq 85$ мм рт. ст.
- Уровень глюкозы крови натощак	≥ 110 мг/дл (6,1 ммоль/л)

Таблица 2

в нефроне [20]. Возможно, этим объясняется наличие положительной корреляционной зависимости между индексом массы тела и СКФ, выявляемой в эпидемиологических исследованиях [21]. С другой стороны, лечебные меры, направленные на снижение массы тела, приводят к нормализации СКФ [18, 21].

Табакокурение и дислиппротеидемия, являющиеся классическими факторами риска сердечно-сосудистой патологии, в общей популяции населения также связаны с большой частотой выявления ХБП. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что курение – это дозозависимый фактор риска снижения СКФ и появления микроальбуминурии [22]. Причем, у мужской части населения курение ассоциируется с более тяжелыми нарушениями функции почек [23]. Известно, что гиперлипидемия ухудшает прогноз любого почечного заболевания, а гиполипидемическая терапия (преимущественно статины) способствует сохранению функции почек [24]. Однако лишь в последнее время внимание исследователей было обращено на изучение связи между дислиппротеидемией и функциональным состоянием почек у лиц без первичной органной патологии почек. В эпидемиологических исследованиях было установлено, что гиперхолестеринемия [25], гипертриглицеридемия [26] и низкие значения холестерина липопротеидов высокой плотности [25] являются независимыми предикторами снижения функции почек в общей популяции условно здорового населения. При обследовании 8592 человек в возрасте от 28 до 75 лет (исследование PREVENT: prevention of renal and vascular end-stage disease) между уровнем триглицеридов крови и клиренсом креатинина была выявлена отрицательная корреляционная зависимость, а отношение холестерин/холестерин липопротеидов высокой плотности, напротив, положительно коррелировало с функцией почек [21]. Полученные данные с высокой долей вероятности позволяют говорить о дислиппротеидемии как обособленном факторе риска хронической болезни почек.

Опыт профилактической кардиологии наглядно демонстрирует, что вероятность развития сердечно-сосудистой патологии резко возрастает в случае сочетания различных факторов риска. Наиболее характерным

примером, подтверждающим этот тезис, является метаболический синдром, привлекающий внимание исследователей не только потому, что предшествует сахарному диабету второго типа, но и вследствие того, что многократно увеличивает риск развития сердечно-сосудистой патологии [27]. В настоящее время получили распространение две классификации метаболического синдрома: одна из них предложена американской национальной программой по контролю за уровнем холестерина (табл. 2), а другая, более расширенная, Всемирной организацией здравоохранения (табл. 3). Как видно, многие из описанных нами ранее факторов риска входят в состав метаболического синдрома, при этом абдоминальное ожирение занимает ключевую позицию. Объяснением этому служат несколько причин. Во-первых, именно абдоминальное ожирение в большей степени ассоциируется со снижением скорости клубочковой фильтрации [28], во-вторых, абдоминальная жировая клетчатка является основным местом продукции цитокинов, определяющих формирование эндотелиальной дисфункции [29]. И, в-третьих, при интраабдоминальном ожирении снижается продукция адипонектина и адипоцитарного гормона, которые обладают противовоспалительными эффектами [18, 29]. Распространенность ХБП, оцениваемая по снижению СКФ (<60 мл/мин) и микроальбуминурии, нарастает пропорционально увеличению числа факторов риска, составляющих метаболический синдром. Так, распространенность ХБП (СКФ < 60 мл/мин) в



Рис. 1. Факторы риска прогрессирования хронических заболеваний почек.

Клинические критерии метаболического синдрома ВОЗ [27]

- Инсулинорезистентность, определяемая по наличию хотя бы одного из нижеприведенных критериев:
 - Сахарный диабет 2 типа
 - Высокий уровень глюкозы натощак
 - Нарушение толерантности к глюкозе
 - Гиперинсулинемия у больных с эугликемией
- Наличие, по крайней мере, двух факторов риска из перечисленных ниже:
 - Прием гипотензивных средств и/или высокое АД (≥ 140 мм рт. ст. – систолическое или ≥ 90 мм рт. ст. – диастолическое)
 - Уровень триглицеридов плазмы крови ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,7$ ммоль/л)
 - Уровень ХС-ЛВП < 35 мг/дл (0,9 ммоль/л) у мужчин и < 39 мг/дл (1,0 ммоль/л) у женщин
 - Индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м² и/или отношение окружности талии к окружности бедер $> 0,9$ у мужчин и $> 0,85$ у женщин
 - Экскреция альбумина с мочой* > 20 мг/мин или отношение альбумин/креатинин в моче ≥ 30 мг/г

Примечание. * – микроальбуминурия

Таблица 3

ни у кардиологов, так как полностью совпадает с классическими представлениями врача о почке как органе-мишени, по крайней мере при артериальной гипертензии, и при другой сосудистой патологии. Однако при такой постановке вопроса мы невольно отводим почке пассивную роль в сердечно-сосудистом континууме [3], подсознательно считая ее «жертвой обстоятельств». С этим трудно согласиться, так как данные научных исследований последних лет, в том числе крупномасштабных, допускают наличие обратной зависимости, т.е. влияние почечной патологии, на частоту выявления сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 4

Влияние функции почек на частоту сердечно-сосудистых осложнений у лиц с дисфункцией левого желудочка

Исследование	Год	Число пациентов	Отношение рисков СС осложнений на каждые 10 мл/мин падения СКФ
SOLVD	2001	6635	1,1
TRACE	2002	6252	1,2
SAVE	2003	2184	1,5
VALLIANT	2003	14527	1,1

Примечание. SOLVD – The Studies Of Left Ventricular Disfunction; TRACE – Trandolapryl Cardiac Evaluation; SAVE – Survival and Ventricular Enlargement; VALLIANT – Valsartan in Acute Myocardial Infarction.

общей популяции увеличивалась с 0,9%, в случае наличия одного фактора риска, до 9,2%, если присутствовали все пять признаков метаболического синдрома. Соответственно этому распространенность микроальбуминурии возрастала с 4,9% до 20,1% [30].

Таким образом, большинство из известных в настоящее время сердечно-сосудистых факторов риска одновременно являются и факторами риска возникновения ХБП. В связи с этим, актуальной проблемой на сегодняшний день является первичная профилактика ХБП у лиц с сердечно-сосудистой патологией. Сама постановка такого вопроса не вызывает особых возражений ни у нефрологов,

в основе которых лежало атеросклеротическое поражение сосудов. Современные данные говорят о том, что почти 45% летальных исходов в этой популяции пациентов обусловлены поражениями сердечно-сосудистой системы, причем 20% из них представлены острым инфарктом миокарда [32]. Риск смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний у гемодиализных больных в 10–30 раз выше, чем в общей популяции [33]. Приведенные данные могут указывать на ускорение процессов атерогенеза у пациентов, получающих гемодиализную терапию. По нашим сведениям, частота выявления клинико-инструментальных признаков атеросклероза за 2 года гемодиализной терапии возрастает с 32 до 87% [34] (рис. 2). Считается, что причиной этого могут быть дислиппротеидемия, окислительный и воспалительный стрессы, изменения гемодинамики и прочие факторы, так или иначе связанные с уремией или с самой гемодиализной процедурой [34,35].

При терминальной почечной недостаточности сосуществуют два процесса: атеросклероз и артериосклероз, причем последний обусловлен, как ге-

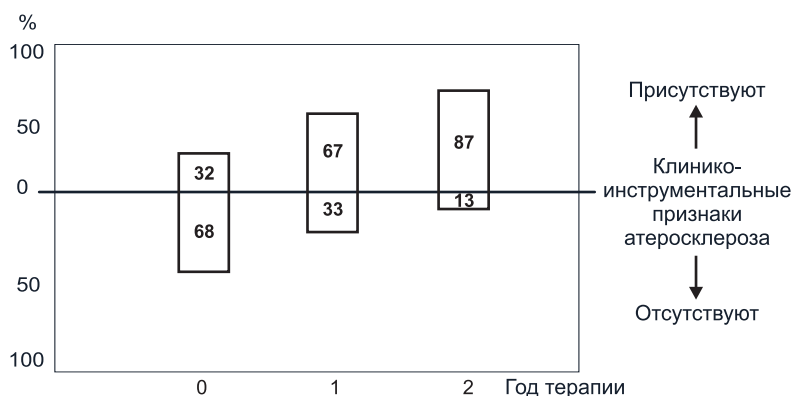


Рис. 2. Атерогенез у больных на гемодиализе (собственные данные; n=76)

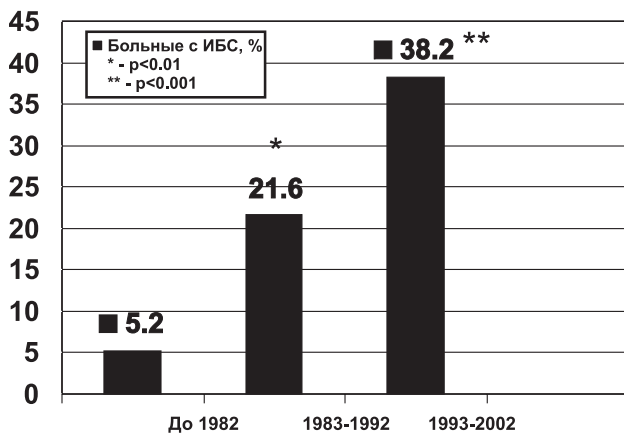


Рис. 3. Доля больных с ИБС к моменту начала диализа в разные годы (собственные данные).

модинамическими (анемия, артериальная гипертензия), так и метаболическими факторами (кальцификация сосудов, воздействие паратгормона, гомоцистеина, асимметричного диметиларгинина и пр.), напрямую связанными с самой уремией [35]. Неслучайно, что еще до начала заместительной почечной терапии (ЗПТ) при терминальной почечной недостаточности в 38,2% случаев диагностируется ИБС (рис. 3), у 40% больных выявляется застойная сердечная недостаточность, а у 10% пациентов в анамнезе присутствует инсульт или транзиторная ишемическая атака [36].

Застойная сердечная недостаточность и терминальная почечная недостаточность имеют настолько тесные патогенетические связи, что их сосуществование получило название тяжелого кардио-ренального синдрома (severe cardiorenal syndrome) [37]. Высокая частота кардиоваскулярных заболеваний у больных с терминальной почечной недостаточностью привлекла внимание исследователей к проблеме поражения сердечно-сосудистой системы у больных ХБП на ранних стадиях, т.е. при умеренно сниженных значениях СКФ (в пределах 50-60 мл/мин), когда уровень креатинина в сыворотке крови нормальный или незначительно повышен.

В одном из крупных исследований (Cardiovascular Heart Study) было установлено, что у лиц 65 лет и старше умеренное снижение функции почек сопровождалось увеличением распространенности артериальной гипертензии (с 36% до 55%), ИБС (с 13% до 26%), сердечной недостаточности (с 3% до 8%). При этом увеличивалась как общая, так и de novo сердечно-сосудистая заболеваемость [38]. В другом крупномасштабном исследовании ARIS (The Atherosclerosis risk in Communities), включавшем лиц в возрасте 45-64 лет, наличие ХБП ассоциировалось с увеличением распространенности ИБС (с 4,4% до 11%), церебро-васкулярных заболеваний

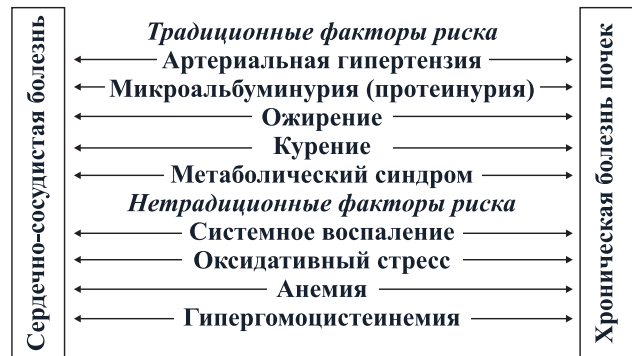


Рис. 4. Основные факторы риска сердечно-сосудистой болезни и хронической болезни почек.

(с 4,4% до 10%) и сахарного диабета (с 13% до 24%) [39]. Итоги крупного популяционного проспективного исследования, проведенного в датском городе Noorn, показали, что у лиц в возрасте от 50 до 75 лет риск сердечно-сосудистой летальности увеличивался на 26% на каждые 5 мл/мин снижения СКФ. Это соответствует почти двукратному увеличению смертности от сердечно-сосудистой патологии при снижении базальной СКФ на 20 мл/мин [40]. Еще более впечатляющее влияние функции почек на прогноз было отмечено у лиц с исходной сердечно-сосудистой патологией и дисфункцией левого желудочка (табл. 4) [41-44]. Во всех четырех крупных исследованиях снижение СКФ ниже 60 мл/мин ассоциировалось с высокой летальностью вследствие сердечно-сосудистых осложнений, и это не зависело от других сопутствующих заболеваний или факторов [44]. Умеренное снижение функции почек (СКФ < 70 мл/мин) у лиц с острым коронарным синдромом, вне зависимости от положения S-T сегмента, сопровождается более высокой частотой летальности и повторных инфарктов на 30-й и 180-й день наблюдения [45]. У лиц с нестабильной стенокардией или с острым инфарктом миокарда снижение функции почек является предиктором левожелудочковой сердечной недостаточности и кардиолетальности [46]. Вопрос о взаимоотношении функции почек и сердечно-сосудистой патологии в настоящее время продолжает интенсивно изучаться, но уже имеющиеся данные позволяют прогнозировать наличие достоверной обратной связи между значениями СКФ и риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний или их осложнений [47]. Как уже указывалось ранее, сердечно-сосудистая патология при ХБП представлена двумя во многом взаимообуславливающими друг друга процессами: атеросклерозом и артериосклерозом сосудов [35].

В атерогенезе при ХБП можно обсуждать несколько причин. Во-первых, число традиционных факторов риска атеросклероза нарастает по мере

снижения функции почек. Это касается, прежде всего, артериальной гипертензии, дислиппротеидемии, альбуминурии [44], которые при почечной недостаточности приобретают свои особенности. Так, в генезе артериальной гипертензии все большую роль начинает играть фактор объемной перегрузки, способствующий ремоделированию сосудов, которое в свою очередь сопровождается увеличением постнагрузки на миокард левого желудочка (вследствие потери эластичности сосудов) и вызывает его гипертрофию [35]. Уменьшение эластических свойств сосудов (определяемых также сопутствующей кальцификацией) приводит к нарушению их демпферных свойств, что инструментально оценивается по увеличению скорости распространения пульсовой волны [44]. При обследовании 1290 больных с эссенциальной артериальной гипертензией и начальными стадиями ХБП, вне зависимости от уровня АД и влияния других традиционных факторов риска, между уровнем СКФ и скоростью распространения пульсовой волны выявлялась отрицательная корреляционная зависимость [48]. Увеличение скорости распространения пульсовой волны является предиктором сердечно-сосудистых осложнений [49]. С нарушением демпферных свойств сосудов также патогенетически связано увеличение пульсового давления – феномена, часто регистрируемого на поздних стадиях ХБП и являющегося независимым предиктором сердечно-сосудистой летальности [50].

На самых начальных стадиях ХБП ($\downarrow$ СКФ до 60 мл/мин) появляются специфические сдвиги в липидном и липопротеидном спектрах плазмы крови. В такой ситуации снижается уровень ЛВП (α -холестерина), увеличивается концентрация триглицеридов, нарастает содержание в плазме крови липопротеидов промежуточной плотности и окисленных форм липопротеидов низкой плотности (о-ЛНП), обладающих повышенной атерогенной активностью [51,52]. По мере дальнейшего снижения функции почек (III – IV стадии ХБП) появляются симптомы системного воспаления и окислительного стресса [34], которые, в свою очередь, приводят к белково-энергетической недостаточности и к снижению синтеза холестерина. Именно на этих стадиях ХБП регистрируется нормо- и гипохолестеринемия, однако несмотря на это процессы атерогенеза продолжают прогрессировать вследствие высокой концентрации о-ЛНП [51,52].

Альбуминурия нарастает по мере прогрессирования ХБП, а ее связь с сердечно-сосудистой патологией становится еще более тесной и очевидной [44].

Несмотря на прочную доказательную базу, объяснить ускоренное развитие атеросклероза при ХБП только с позиций воздействия традиционных факторов риска не представляется возможным. Во-первых, распространенность сердечно-сосудистых болезней и заболеваемость ими при ХБП оказываются значительно выше, чем это можно было бы ожидать, исходя из воздействия традиционных факторов риска [44]. Во-вторых, начальные стадии ХБП сопровождаются увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний вне зависимости от действия традиционных факторов риска, что позволяет расценивать саму ХБП в качестве причины ускоренного развития атеросклероза. Последнее обстоятельство, по-видимому, объясняется теми метаболическими сдвигами, которые сопутствуют снижению функции почек и которые обеспечивают при ХБП преобладание других факторов риска атерогенеза, называемых в кардиологии нетрадиционными: системное воспаление, окислительный стресс, анемия, гипергомоцистемия [53].

Впервые внимание исследователей к проблеме системного воспаления у больных с терминальной почечной недостаточностью было привлечено на примере пациентов, получающих лечение гемодиализом. Оказалось что у 35–46% больных, находящихся на гемодиализе, уровень С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови превышает верхний предел нормальных значений [34, 54, 55]. Объясняется это двумя причинами. Во-первых, при гемодиализе происходит прямой контакт периферических мононуклеаров с синтетическим материалом диализных мембран и кровопроводящих магистралей, что приводит к их активации и к увеличению синтеза провоспалительных цитокинов [56]. Во-вторых, эндотоксины и фрагменты бактериальных липополисахаридов, содержащиеся в диализирующем растворе, в результате обратной диффузии или даже фильтрации при некоторых методах гемодиализной терапии поступают в кровоток и стимулируют макрофаги к синтезу провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α) [57]. В ответ на контакт с провоспалительными цитокинами гепатоциты синтезируют белки острой фазы, в том числе СРБ [57]. Признаки системного воспаления отмечаются у больных с ХБП и на более ранних стадиях, еще задолго до начала ЗПТ [58]. Причиной тому может служить снижение клиренса провоспалительных молекул, накопление в организме конечных продуктов гликозилирования (особенно при сахарном диабете), которые в свою очередь инициируют воспаление [59]. К тому же сам процесс прогрессирования гломеруло- и тубулоинтерстици-

ального склероза является в конечном итоге иммунокомпетентной воспалительной реакцией [14]. Кроме того, следует принимать во внимание высокий процент сопутствующих заболеваний при ХБП, в том числе инфекционной этиологии.

В наиболее ранних наблюдениях было показано, что СРБ является предиктором неблагоприятных исходов при стабильной и нестабильной стенокардии [60]. В дальнейшем в большинстве эпидемиологических исследований была доказана роль СРБ в качестве предиктора острого инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза периферических сосудов, пораженных атеросклерозом [14].

С-реактивный белок выступает не только в роли маркера или предиктора осложнений атеросклероза, но и непосредственно участвует в его патогенезе. Так, СРБ включается в состав атером, облегчает диффузию и связывание ЛНП макрофагами в сосудистой стенке, приводит к развитию нестабильного состояния атеросклеротической бляшки, провоцируя тем самым тромбоз сосудов [61]. В недавно законченном крупном, многоцентровом исследовании MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) у лиц уже с начальными стадиями ХБП (СКФ < 60 мл/мин) отмечались высокие значения СРБ, и относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у них был в 1,73 раза выше, чем у пациентов с сохранной СКФ и с нормальном уровнем СРБ [58].

Следует также принимать во внимание и тот факт, что системное воспаление сопровождается изменениями в белковом метаболизме, приводит к увеличению катаболизма белка в организме и в конечном итоге к белковой недостаточности, которая нередко выявляется при ХБП. Главным ее признаком является гипоальбуминемия, которая является предиктором летальных исходов у больных с ХБП, особенно на гемодиализе [62].

Прямую связь с системным воспалением имеет оксидативный стресс, под которым понимают нарушение баланса между про- и антиоксидантами. У больных ХБП, начиная с ранних стадий, отмечается увеличение в крови прооксидантных субстанций, генерируемых активированными (в том числе и воспалением) нейтрофилами [63]. Окислительное повреждение ЛНП и эндотелиоцитов инициирует и способствует прогрессированию атеросклеротического процесса [64].

Анемия – другой важный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, как у больных с ХБП, так и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [65]. На каждый 1% уменьшения гематокрита при ХБП приходится 3% увеличения риска смертности [41]. Анемия при ХБП является

причиной гипертрофии и дилатации левого желудочка, участвует в процессах ремоделирования сосудов, способствует прогрессированию склероза почечной ткани [41, 65].

По мере падения функции почек нарушается обмен серосодержащих аминокислот и гомоцистеина [66]. Установлено, что у больных ХБП на каждый 1 мкмоль увеличения концентрации гомоцистеина в крови риск сосудистых осложнений возрастает на 1% [66]. Механизм участия гомоцистеина в поражении сосудистого русла и в атерогенезе при ХПН окончательно не изучен [53]. Известно, что гомоцистеин способствует пролиферации гладкомышечных клеток, инициирует образование окисленных форм ЛНП, сопровождается генерализированной эндотелиальной дисфункцией, активирует тромбоциты и коагуляционный каскад [66]. В настоящее время в связи с отсутствием научных исследований на эту тему трудно прогнозировать результаты фармакологического воздействия на гипергомоцистеинемию у больных с ХБП.

Анализ приведенных в данной статье фактов позволяет авторам подойти к проблеме кардиоренальных взаимоотношений более широко, вывести ее из жестких рамок рассмотрения сердечно-сосудистых заболеваний (сердечной недостаточности, в частности) при терминальной уремии (кардиоренальный синдром). Очевидно, что почка – это многофункциональный орган, который не может рассматриваться только в качестве точки приложения патологических воздействий (орган-мишень). Взаимоотношения почки с патологией сердечно-сосудистой системы носят многогранный характер и чаще всего выстраиваются по механизму обратной связи. Существование и функционирование обратной связи, в свою очередь, поддерживают факторы риска, действующие двуплоскостно и придающие всей кардиоренальной системе патогенетическую устойчивость (рис. 4). Взаимообусловленность патологических процессов сердечно-сосудистой системы и почек, клиническая предсказуемость конечных результатов, позво-

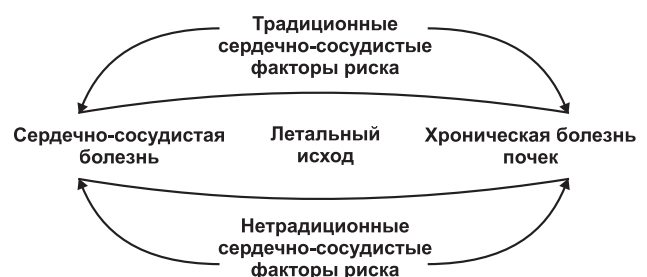


Рис. 5. Кардио-ренальный континуум.

ляют рассматривать кардио-ренальные взаимоотношения как непрерывную цепь событий, составляющих своеобразный порочный круг, т.е. как кардио-ренальный континуум (рис. 5). Раскрытие роли факторов риска открывает перспективы первичной профилактики не только сердечно-сосудистых заболеваний, что уже давно является клиническим стандартом в кардиологии, но и хронической болезни почек. Более глубокое понимание кардио-ренальных взаимоотношений позволит преодолеть «терапевтический нигилизм» в отношении больных, как с начальной стадией ХБП, так и получающих заместительную почечную терапию. Такой подход будет способствовать улучшению выживаемости, качества жизни и снижению затрат на лечение пациентов с различными осложнениями как со стороны почек, так и сердечно-сосудистой системы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Добронравов ВА, Кучер АГ, Тугушева ФА. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-14
- Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chron Dis* 1955; 1: 33-42
- Кузьмин ОБ, Пугаева МО, Чуб СВ. Легкая дисфункция почек у больных с эссенциальной гипертонией: клинические проявления и лекарственная терапия. *Нефрология* 2004; 8(3): 15-21
- Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17
- National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [Suppl 1]: S1-S266
- Ruelope ZM, Salvetti A, Jamerson K et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 218-225
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in International Nifedipine GITS study: Intervention as a goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356 (9228): 366-372
- Haroun NK, Jaar BG, Hoffman SC et al. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2934-2941
- U.S. Renal Data System. USDRS 2001. Annual Data Report, Bethesda, M.D., National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2001
- Ritz E, Dikow R, Ruelope LM. Renal dysfunction as a cardiovascular risk factor. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 365-368
- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы. *Тер арх* 2005; 77(6): 20-27
- Halimi JM, Forhan A, Balkan B et al. Is microalbuminuria an integrated risk marker for cardiovascular disease and insulin resistance in both men and women? *J Cardiovasc Risk* 2001; 8: 139-146
- Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1663-1672
- Stuveling EM, Bakker SJ, Hilleg HX et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 497-508
- Zavie CJ, Milani RV. Obesity and cardiovascular disease: the Hippocrates paradox? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 677-679
- Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 48: 1439-1444
- Stendel B, Tarver-Carr ME, Powe NR et al. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology* 2003; 14: 479-487
- Краснова ЕА, Моисеев СВ, Фомин ВВ. Нефрологические аспекты проблемы ожирения. *Клин мед* 2005; 83 (4): 9-14
- Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-1509
- de Jong PE, Verhave JC, Pinto-Siestma SJ et al. Obesity and target organ damage: the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 [Suppl 4]: S21-S24
- Verhave JC, Hillege HZ, Burgerhof GM et al. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney Int* 2005; 67: 1967-1973
- Pinto-Siersma SJ, Mulder J, Janssen WM et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med* 2000; 133: 585-591
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BZ et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-18
- Fried ZF, Orchard TJ, Kasiske BZ. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-269
- Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2084-2091
- Muntner P, Coresh J, Smith JC et al. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000; 58: 293-301
- Crundy SM, Brewer HB, Cluman JI et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute. American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438
- Pinto-Siersma SJ, Navis G, Janssen WM et al. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 733-741
- Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Philajamaki J et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 110: 3842-3848
- Chen J, Munter P, Hamm LZ et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-174
- Linder A, Charka B, Sherrazd DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 679-701
- U.S. Renal Data System. USRDR 2000 Annual Data Report, Bethesda, MD, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2000.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 [Suppl 12]: S16-S23
- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Мнускина ММ. Факторы риска ИБС у больных, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология* 2002; 7 [Прил 1]: 7-13
- Кутырина ИМ, Руденко ТЕ, Дзигоева МЮ. Ремоделирование сосудов при хронической почечной недостаточности. *Клин мед* 2005; 2: 16-21
- U.S. Renal Data System. USRDR 2000 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD, National Institutes of Health. 2003; 1-560
- Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA et al. The

severe cardiorenal syndrome: «Guyton revisited». *Eur Heart J* 2005; 26: 11- 17

38. Majunath G, Tighionart H, Corest F. Level of kidney function as a risk factors for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003; 63: 1121- 1129

39. Majunath G, Tighionart H, Ibrahim H et al. Level of Kidney function as a risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 47- 55

40. Henry RM, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402- 1407

41. Al Ahmad A, Rand WM, Manjunath G et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 955- 962

42. Sorensen CR, Brendorp Brask-Madsen C et al. The prognostic importance of creatinine clearance after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 948-952

43. Anavekar NS, Me Murray JV, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 13

44. Anavekar NS, Pfeffer MA. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 66 [Suppl 92]: S11- S15

45. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K et al. GUSTO- IIb, GUSTO-III, PURSUIT, and PARAGON-A Investigators: Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 974- 980

46. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA et al. TIMI Study Group: Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1535- 1543

47. Zoccali C. Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 [Suppl 11]: 50- 54

48. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J et al. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int* 2001; 59: 1834- 1841

49. Safar ME, Henry O, Meanme S. Aortic pulse wave velocity: an independent marker of cardiovascular risk. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 295- 298

50. Goldsmith D, MacGinley R, Smith A, Covic A. How important and how treatable is vascular stiffness as a cardiovascular risk factor in renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 965- 969

51. Sarnak MJ, Cornado BE, Greene T et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 2002; 57: 327- 335

52. Смирнов АВ. Уремическая дислиппротеинурия. *Нефрология* 1998; 2(1): 15-21

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

54. Owen WF, Zowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 627- 636

55. Zimmerman J, Herrlinger S, Pruy A et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648- 658

56. Schindler R, Boenish O, Fisher C, Frei U. Effect of the hemodialysis membrane on the inflammatory reaction in vivo. *Clin Nephrol* 2000; 53: 452

57. Pertosa G, Gesuado Z, Bofalico D, Schena EP. Endotoxins modulate chronically tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 release by uremia monocytes. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 328- 333

58. Menon V, Wang X, Green T et al. Relation skip between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 44- 52

59. Friedman EA. Advanced glucation end products diabetic nephronaphy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 [Suppl 3]: S1

60. Zingo G, Biasucci ZM, Gallimore JR et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417- 424

61. Arein M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 2001; 59: 407- 414

62. Zindholm B, Heimbürger Q, Stenvinkel P. What are the causes of protein – energy malnutrition in chronic renal insufficiency? *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 422- 425

63. Ward R, Me Zeish K. Polymorphonuclear leukocyte oxidative burst is enhanced in patients with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1697- 1702

64. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE et al. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 916- 924

65. Hegarty J, Foley RN. Anaemia, renal insufficiency and cardiovascular outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 [Suppl 1]: 102- 104

66. Friedman AN, Boston AG, Selhub J et al. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2181- 2189

Поступила в редакцию 18.06.2005 г.

© А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, А.М. Есаян, А.Г. Кучер, О.А. Дегтерева, 2005
УДК 612.460/.463:54-53

А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, А.М. Есаян, А.Г. Кучер, О.А. Дегтерева

ПРОБЛЕМА ОЦЕНКИ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ В СОВРЕМЕННОЙ НЕФРОЛОГИИ: НОВЫЙ ИНДИКАТОР – ЦИСТАТИН С

A.V.Smirnov, I.G.Kayukov, A.M.Essaian, A.G.Kucher, O.A.Degtereva

THE PROBLEM OF ASSESSMENT OF GLOMERULAR FILTRATION RATE IN MODERN NEPHROLOGY: A NEW INDICATOR - CYSTATIN C

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

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, методы определения, цистатин С.

Key words: glomerular filtration rate, methods of determination, cystatin C.

ВВЕДЕНИЕ

Гломерулярная ультрафильтрация – основной процесс мочеобразования. Она решающим образом определяет возможности почек по выполнению практически всех их многообразных функций. Естественно, что оценка состояния данного процесса привлекала и продолжает привлекать огромное внимание физиологов, патофизиологов и нефрологов-клиницистов.

В последнее время актуальность разработки простых, надежных и хорошо воспроизводимых методов оценки СКФ в клинической нефрологии возросла еще более. Это обусловлено введением в практику понятия «хроническая болезнь почек» (ХБП) [1-4], которую некоторые отечественные авторы не совсем корректно обозначают как «хроническое заболевание почек» или «хронические прогрессирующие болезни почек» [5,6]. Тяжесть (стадия) ХБП определяется именно уровнем уменьшения СКФ, степень снижения которой довольно тесно коррелирует с другими клиническими или метаболическими изменениями, возникающими по мере прогрессирования хронических нефропатий. Наконец, исходный уровень СКФ на момент наблюдения, наряду с другими факторами, позволяет довольно надежно оценивать прогноз заболевания у конкретного индивидуума [1]. Соответственно, снижение величины СКФ в единицу времени (месяц, год) является важнейшей характеристикой скорости прогрессирования ХБП.

Несмотря на то, что проблема оценки СКФ в клинике разрабатывается около восьми десятков лет, многие вопросы остаются не решенными. Все это заставляет постоянно совершенствовать методы определения данного параметра, модифици-

руя уже известные способы и выдвигая новые подходы. К последним относятся предложения по использованию с этой целью сывороточной концентрации цистатина С (*Цис С*) – эндогенного индикатора СКФ, обладающего рядом очень интересных особенностей.

Поступательное развитие методов оценки СКФ требует периодического анализа накопленной информации об их достоинствах и недостатках и перспективах применения как старых, так и сравнительно новых способов на практике. В связи с этим мы надеемся в серии публикаций рассмотреть современные проблемы определения СКФ в клинике. Настоящее сообщение, открывающее эту серию, посвящено подведению предварительных итогов применения и оценке перспектив клинического использования *ЦисС* – гломеруло-тропного маркера, пока мало известного широкому кругу отечественных клиницистов.

Некоторые принципы определения СКФ. Определение СКФ в целой почке (во всех нефронах почек) базируется на ряде принципов. Их теоретическая основа достаточно хорошо разработана, хотя и имеется ряд проблем, которые требуют дополнительного разрешения. В дальнейших публикациях мы постараемся более детально обсудить эти вопросы, а здесь остановимся только на некоторых, довольно элементарных положениях, напоминая о которых может оказаться полезным для достижения основной цели настоящей работы.

Для установления значения СКФ у конкретного индивидуума следует выбрать вещество, которое соответствует нескольким условиям (рис. 1). Оно должно выделяться из организма только почками. Данное вещество обязано свободно филь-

роваться в сосудистых клубочках, но не подвергаться канальцевой реабсорбции или секреции. Оно не может также метаболизироваться в организме (в том числе и почечной ткани). Наконец, это вещество не должно связываться с белками плазмы, но обязано свободно распределяться во внеклеточном пространстве. Желательным также является и то, чтобы это вещество не слишком интенсивно поступало внутрь клеток (см. рис.1).

Дополнительными условиями служат доступность данного вещества, его безвредность для организма, наличие простых и надежных методов измерения в биологических жидкостях, отсутствие в плазме крови и моче соединений, которые вступали бы в перекрестные реакции с тест-системами, применяемыми для определения концентрации этого вещества. Немаловажно, что химические соединения (гломерулотропные тест-агенты), применяемые в массовых определениях СКФ, должны обладать невысокой стоимостью (см. рис.1) [7].

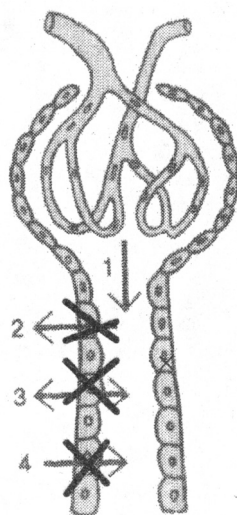
Гипотетическое вещество, соответствующее всем перечисленным выше требованиям, получило название «идеального маркера СКФ» или «идеального индикатора СКФ» [7,8].

При использовании «идеальных маркеров СКФ» оказываются справедливыми следующие простые соотношения (рис. 2). Обозначим: C – объем жидкости, переходящий из просвета гломерулярных капилляров в мочево пространство клубочка в единицу времени; P – концентрация гломерулотропного тест-агента в плазме крови; U – концентрация того же тест-агента в моче; V – объем мочи, выделенный за определенный интервал времени.

Согласно принятым условиям, вещество, используемое в качестве тест-агента, не изменяется, не секретируется и не реабсорбируется. Напротив, вода в канальцах подвергается обратному всасыванию. В такой ситуации концентрация тест-агента в окончательной моче окажется выше его концентрации в плазме крови, но общее количество вещества, поступившего в окончательную мочу, будет равно его количеству, профильтровавшемуся в клубочках, то есть:

$$C \times P = U \times V \quad (1).$$

$$\text{Откуда: } C = U \times V / P \quad (2).$$

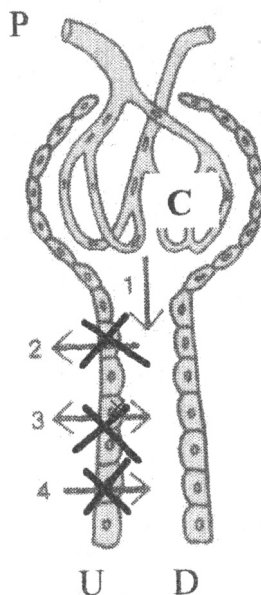


выделяются только почками
не реабсорбируются в канальцах
не секретируются в канальцах
не связываются с белками плазмы
не метаболизируются в организме
*не метаболизируются в почках
не проникают в клетки

**не токсичны

**обладают невысокой стоимостью, имеются простые, дешевые и надежные методы для их тестирования в биологических средах

Рис. 1. Основные требования к индикаторам СКФ. 1- гломерулярная ультрафильтрация, 2 - канальцевая реабсорбция, 3 - канальцевая синтез-секреция, 4 - канальцевая секреция. * Цистатин С полностью метаболизируется в канальцах. ** Обязательны для экзогенных индикаторов.



$$P \times C = U \times D$$

$$C = \frac{U \times D}{P}$$

$$V = \frac{U \times V}{P} \quad C, \text{ мл/мин} = \frac{U \times V}{P}$$

Рис. 2. Определение почечного клиренса гломерулярных маркеров. P - концентрация тест-агента в плазме (сыворотке) крови, C - клиренс (скорость клубочковой фильтрации), U - концентрация тест-агента в моче, D - диурез за период сбора мочи, t - длительность периода сбора мочи, V - минутный диурез (мл/мин). Остальные обозначения см. рис. 1.

В данном случае величина « C » очевидно равна значению СКФ. Данная величина получила еще одно название – «клиренс» (от англ. clearance – очищение). Заметим, что в представленном случае правильнее использовать термин «почечный клиренс», поскольку в клинической физиологии понятие клиренса имеет более широкое толкование. В частности, известен т.н. «плазматический клиренс», который в определенных ситуациях также может служить основой для измерения СКФ (см. ниже).

Возвращаясь к уравнениям (1) и (2) не трудно заметить, что они могут реально использоваться

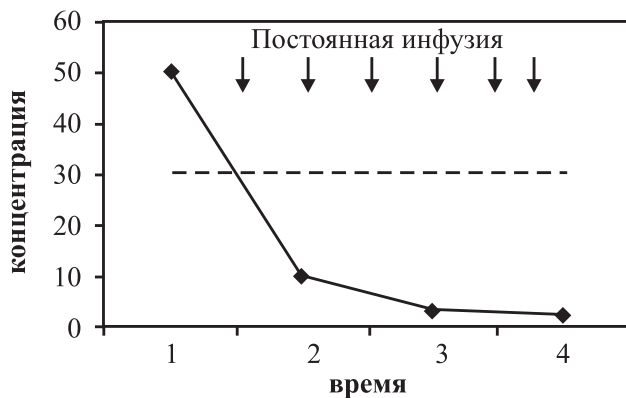


Рис. 3. Изменения концентрации экзогенного гломерулотропного тест-агента при однократном введении в плазме крови (сплошная линия) и постоянной инфузии (пунктир).

только при одном неперенном условии: *концентрация гломерулотропного вещества в плазме крови на протяжении всего исследования должна оставаться постоянной*. Действительно, концентрацию вещества в плазме или сыворотке крови легко определить в любой конкретный момент времени. Напротив, выражение, входящее в числитель формулы (2) (количество гломерулотропного маркера, поступившее в мочу) за бесконечно короткий отрезок времени, соответствующий моменту забора крови, на практике измерить невозможно. Очевидно, что определение диуреза требует некоторого временного интервала. Тогда, если концентрация вещества в плазме крови изменяется, то неизвестно, к какому ее значению следует относить количество гломерулотропного маркера, выделившегося с мочой (рис. 3).

Существуют три основных варианта выхода из данной ситуации. Одним из них был поиск эндогенного метаболита, который образуется в организме с относительно постоянной скоростью и особенности дальнейших превращений и почечного транспорта которого более или менее соответствуют свойствам идеального гломерулотропного тест-агента (см. выше). Очевидно, что при соблюдении этих условий концентрация такого метаболита в плазме крови при стабильном уровне СКФ также будет оставаться относительно постоянной. Последнее легко дает возможность реализовать принципы, описанные уравнениями (1) и (2).

Понятно, что при снижении СКФ должен наблюдаться рост концентрации эндогенного гломерулотропного маркера в плазме крови, пропорциональный уменьшению интенсивности гломерулярной фильтрации. Данное обстоятельство позволяет косвенно характеризовать состояние СКФ на основе только измерения плазматической или сывороточной концентрации этого вещества. В таком случае не нужно прибегать к сбору мочи и определению

величины клиренса соответствующего метаболита. К эндогенным маркерам СКФ относятся, прежде всего, *креатинин*, в какой-то мере – мочевина и *Цист С*. Последний характеризуется весьма своеобразными особенностями внутрипочечной кинетики, которые значительно отличаются от свойственных идеальным гломерулотропным тест-агентам. Тем не менее ряд обстоятельств, которые и являются основным предметом настоящего сообщения, по-видимому, позволяет расценивать концентрацию цистатина С в плазме или сыворотке крови как вполне удовлетворительную косвенную характеристику величины СКФ.

Другим направлением в разработке подходов к измерению СКФ, применимых на практике, стало предложение методов, основанных постоянной инфузией экзогенных гломерулотропных тест-агентов. В данном случае стремятся добиться постоянства плазматической концентрации соответствующего индикатора, уравнив скорость его выведения почками постоянной добавкой вещества с помощью внутривенного капельного введения (см. рис. 3) [7,8]. Альтернативой этим методам может служить подкожное введение соответствующих препаратов (^{125}I -иоталамат), которые, постепенно всасываясь в кровяное русло из депо подкожной жировой клетчатки, обеспечивают относительную стабильность плазматической концентрации [9,10].

В настоящее время известно много природных и синтетических химических соединений, пригодных для определения СКФ (рис. 4).

Молекулы этих веществ, как правило, электро-нейтральны. Молекулярная масса данных соединений не превышает 10 000 Да (молекулярная масса инулина, например, составляет 5200 Да). Все это позволяет им пересекать стенки капилляров клубочка так же легко, как воде и электролитам [7,8].



Рис. 4. Основные экзогенные маркеры СКФ. Остальные обозначения см. рис. 1.

Третий основной подход, позволяющий количественно определять СКФ, в том числе и у пациентов с ХБП, основан на однократном внутривенном болюсном введении соответствующего индикатора. При использовании данного принципа обычно учитывается то, что изменения плазматической концентрации гломерулотропного тест-агента после однократного введения подчиняются определенным закономерностям, как правило, соответствующим экспоненциальному закону. Установление параметров, характеризующих скорость убыли того или иного маркера из плазмы, объемы распределения, дозу и величины плазматических концентраций соответствующего тест-агента в конкретные моменты времени, в конечном итоге позволяет вычислить, уже упомянутый плазматический клиренс этого вещества. Основой для таких расчетов обычно служат математические модели клиренса, как правило, «однокамерная» («моноэкспоненциальная») или «двухкамерная» («биэкспоненциальная»). В случае применения соединений, поведение которых в организме подчиняется условиям гломерулотропных индикаторов, величина плазматического клиренса оказывается практически равной величине его почечного клиренса и, следовательно, равной значению СКФ. Существенным достоинством многих (но не всех) методов определения СКФ на основе плазматического клиренса является возможность отказа от сбора мочи. При применении данного подхода чаще используют гломерулотропные соединения, меченные радионуклидами (обычно комплексоны или рентгеновские контрасты). Последнее позволяет существенно упростить измерение концентраций этих препаратов в биологических средах, а также создает еще ряд дополнительных преимуществ.

Более подробное описание этого подхода и ряда разработанных в его рамках конкретных методов мы планируем представить в одном из последующих сообщений.

На основе описанных выше принципов определения СКФ разработано очень большое количество способов и их модификаций, позволяющих в той или иной степени надежности оценивать СКФ. Даже просто упомянуть эти методы и их варианты едва ли возможно. Не менее трудно и классифицировать все возможности определения скорости гломерулярной фильтрации. Поэтому ниже представлена не классификация, а только более или менее упорядоченное перечисление ряда известных способов оценки СКФ

Основные известные методы оценки СКФ МЕТОДЫ, НЕ СВЯЗАННЫЕ С ВВЕДЕНИЕМ ЭКЗОГЕННОГО ГЛОМЕРУЛОТРОПНОГО ТЕСТ-АГЕНТА

Методы косвенной оценки величины СКФ, основанные на однократном заборе крови:

- концентрация креатинина в сыворотке крови
- концентрация цистатина С в сыворотке крови
- концентрация мочевины в сыворотке крови

(имеет историческое значение)

Методы, связанные с однократным забором крови и сбором мочи

- клиренс креатинина (расчет величины СКФ по формуле UV/P)

~ в том числе при подавлении канальцевой секреции креатинина циметидином

- полусумма клиренсов креатинина и мочевины
- клиренс мочевины (имеет историческое значение)

«Расчетное» определение СКФ на основе однократного забора пробы крови

- формулы D. W. Cockcroft и M. H. Gault, MDRD и др.

~ в том числе использование формулы D. W. Cockcroft и M. H. Gault после подавления канальцевой секреции креатинина циметидином

- величина «обратной креатининемии»
- «расчетное» определение СКФ на основе концентрации цистатина С в сыворотке

Методы, основанные на определении клеточной массы тела с помощью биоэлектрического импеданса

МЕТОДЫ, СВЯЗАННЫЕ С ВВЕДЕНИЕМ ЭКЗОГЕННОГО ГЛОМЕРУЛОТРОПНОГО ТЕСТ-АГЕНТА

Постоянная внутривенная инфузия тест-агента (клиренс нулина или других гломерулотропных веществ)

- со сбором мочи

~ в том числе с катетеризацией мочевого пузыря

- без сбора мочи (учет скорости инфузии тест-агента)

Однократное внутривенное введение гломерулотропных тест-агентов (обычно комплексоны, меченные радионуклидами: ^{51}Cr -ЭДТА, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА, ^{169}Yb -ДТПА и др. или рентгеновские контрасты, в частности йоталамат и йогексол)

- с многократными заборами проб крови и расчетом СКФ, как правило, по «двухкамерной» математической модели клиренса

- с двумя заборами проб крови (расчет величины СКФ по «однокамерной» модели клиренса)

- с двумя заборами проб крови и регистрацией скорости убыли гломерулотропного тест-агента, меченого радионуклидом, внешним детектором (расчет СКФ, как правило, по «двухкамерной» математической модели клиренса)

- с одним забором пробы крови (расчет СКФ на основе эмпирических уравнений регрессии)

- одноразовое внутривенное введение с последующим использованием гамма-камеры

- одноразовое внутривенное введение со сбором мочи

~ с расчетом величины

СКФ по формуле UV/P

~ с последовательным сбором порций мочи и расчетом величины СКФ по «однокамерной» модели клиренса

Однократное подкожное введение гломерулотропного тест-агента (^{125}I -йоталамат) со сбором мочи и расчетом величины СКФ по формуле UV/P)

Происхождение, строение, катаболизм и функции цистатина С. ЦисС – основной пептид, состоящий из 122 аминокислотных остатков с молекулярной массой около 13 кДа (13343-13359 Да). Он является важным экстрацеллюлярным ингибитором цистеиновых протеиназ, принадлежащим ко второму типу суперсемейства цистатинов [11-13]. ЦисС оказывает выраженный ингибирующий эффект на цистеиновые протеиназы, сходные с папаином или катепсинами В, Н и L. Два других представителя подобных ингибиторов, выделенные у млекопитающих, получили названия цистатинов А и В [13].

Зрелая, активная форма человеческого ЦисС (ЦисС-мономер) состоит из одной не гликозилированной полипептидной цепи, содержащей четыре характеристических участка, образованных парами цистеиновых остатков, соединенных дисульфидными мостиками [12]. ЦисС-мономер присутствует практически во всех жидкостях тела, наибольшие его количества определяются в цереброспинальной жидкости, сперме и молоке, причем концентрация ЦисС в цереброспинальной жидкости примерно в 5,5 раза выше, чем в сыворотке крови. Определимые уровни пептида выявляются в слюне и моче [12-19].

Биосинтез ЦисС детерминируется CST3-геном, который располагается на 20-й хромосоме. Ген, контролирующий биосинтез данного протеина, эк-

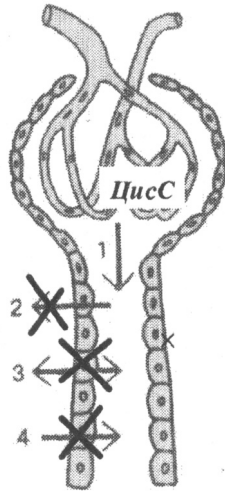


Рис. 5. Обоснования применения концентрации ЦисС в сыворотке крови для оценки СКФ. Остальные обозначения см. рис. 1.

Цистатин С

- белок, образующийся в ядерных клетках с постоянной скоростью
- свободно фильтруется в клубочках
- полностью метаболизируется в проксимальных канальцах в процессе реабсорбции
- продукция не зависит от массы тела, пола, наличия воспалительных процессов или опухолей
- концентрация ЦисС в плазме обратно коррелирует с СКФ и более чувствительна к ее изменениям, чем Scr

спрессируется практически во всех ядродержащих клетках и является геном – «домашнего хозяйства» [12, 13, 20]. Структура гена ЦисС и его промотора, как представителей типа генов «домашнего хозяйства» определяет высокую стабильность биосинтеза этого ингибитора цистеиновых протеиназ [20]. Постоянство продукции ЦисС, как и других сходных с ним ингибиторов, предохраняет организм от неконтролируемой активации протеолиза, которая чревата самыми негативными последствиями. В силу этих обстоятельств продукция ЦисС считается мало зависящей от различных факторов: воспаления, опухолевого роста, возраста, пола, мышечной массы и степени гидратации организма [20-27].

Принято считать, что элиминация ЦисС из циркуляции более чем на 99% осуществляется почками. ЦисС свободно фильтруется в гломерулярных капиллярах. В интактном виде его молекула, как полагают, не подвергается ни канальцевой реабсорбции, ни секреции. В этом смысле ЦисС может считаться, если не идеальным, то очень близким к нему маркером СКФ. В то же время дальнейшая внутрипочечная кинетика ЦисС значительно отличается от подавляющего большинства других тест-агентов, использующихся при измерении объема клубочковой фильтрации. При попадании в тубулярный просвет и в процессе реабсорбции в проксимальном извитом канальце ЦисС практически полностью метаболизируется (рис. 5). Поэтому концентрация ЦисС в сыворотке крови должна быть строго обратно связана с величиной СКФ. В данной связи сывороточный уровень цистатина С многие признают вполне приемлемой оценкой СКФ, имеющей определенные преимущества перед другими доступными мерами последнего параметра (см. рис. 5) [25-30 и др.].

Уравнения для расчета величины СКФ на основе сывороточной концентрации ЦисС

Уравнение	Автор
СКФ _(1,73 м²) = -4,32+8,35/ЦисС * СКФ = 77,24×ЦисС ^{-1,2623} **СКФ = 99,43×ЦисС ^{-1,5837}	F.J. Hoek и соавт. [2003] A. Larsson и соавт. [2004]
СКФ _(1,73 м²) = 3,7+34,6/ЦисС ¹СКФ = 124/ЦисС – 22,3	R.P. Woitas и соавт. [2000] P. Sjöström и соавт. [2005]

Примечания. СКФ – мл/мин; ЦисС – мг/л; * - определение концентрации цистатина С с помощью Dade Behrin cystatin C calibration; ** - определение концентрации цистатина С с помощью DaKoCytomation cystatin C calibration. ¹После расчета приводится к стандартной площади поверхности тела (1,73 м²). Референтные значения сывороточного ЦисС: 0,5 – 0,96 мг/л [H. Finney и соавт., 1997]

Исходя из наличия функциональной зависимости между концентрацией ЦисС в сыворотке крови и величиной СКФ, рядом авторов предложены уравнения, выведенные как с помощью регрессионного анализа, так и на основе представлений об особенностях кинетики данного вещества в организме. С помощью таких уравнений, ориентируясь на сывороточный уровень этого пептида, можно рассчитать значения СКФ, выраженные в привычных нефрологам мл/мин (таблица).

Проблемы, возникающие при использовании сывороточного ЦисС в качестве маркера СКФ. Несмотря на приведенные выше свидетельства в пользу возможности применения ЦисС в качестве индикатора СКФ, существует несколько вопросов, которые следует рассмотреть подробнее. Только ответив на них можно придти к более-менее определенному заключению о значении ЦисС в современной клинической физиологии почек. Во-первых, необходимо более четко представлять, перед какой, собственно, оценкой СКФ, основанной на использовании эндогенного креатинина (SCr, величина обратная креатининемии, клиренс креатинина, «расчетные» методы определения СКФ), имеет сывороточный цистатин С. Во-вторых необходимо более ясное понимание того, в чем заключается данное преимущество. Наконец, в-третьих, следует учитывать, на основе каких методов получены доказательства преимущества ЦисС. На поиске ответов на эти вопросы, в основном, и будет сфокусировано дальнейшее обсуждение.

Основным условием доказательности преимущества одного косвенного метода перед другим может служить сравнение их обоих с некоторым «золотым стандартом». Очевидно, что в качестве таких стандартов в рассматриваемом контексте могут выступать клиренс инулина или клиренсы комплексонов или рентгеновских контрастов. К сожалению, далеко не во всех работах, даже выполненных в последние два-три года, соблюдает-

ся правило «золотого стандарта» [30–37]. Отсутствие референтного метода, как мы стараемся показать ниже, не всегда полностью опровергает полученные выводы, но очевидно создает множество проблем, сильно снижающих доказательную ценность исследования.

Для получения ответа на первые и второй вопросы проанализируем подробнее несколько сообщений, опубликованных в последнее время и выполненных на достаточно высоком уровне (наличие «золотого стандарта», представительные выборки пациентов, адекватная статистическая обработка и т.д.). Так, в ряде исследований действительно было показано, что сывороточные концентрации ЦисС или 1/ЦисС лучше коррелируют с величиной СКФ, чем SCr или 1/SCr [38–44]. Тем не менее, в серии других исследований таких свидетельств получено не было [24, 45–47]. С другой стороны, применение такого метода статистической обработки, как ROC-анализ, привело некоторых авторов к заключению о том, что концентрация ЦисС в сыворотке крови обладает большей диагностической чувствительностью и специфичностью в отношении снижения СКФ, чем концентрация креатинина. Иначе говоря, результаты этих наблюдений наводят на мысль о том, что при достижении определенной заданной степени снижения СКФ уровень цистатина С имеет более высокую вероятность возрастания, чем уровень сывороточного креатинина [38,40–42,45,48].

Последние данные могут считаться серьезным аргументом в пользу преимуществ ЦисС перед креатинином сыворотки в диагностике ранних стадий ХБП. Тем не менее, эти результаты также не нашли подтверждения в целом ряде других работ [24,46,47,49]. Кроме того, более пристальный анализ некоторых сообщений, даже тех, чьи результаты могут рассматриваться в качестве подтверждения преимуществ ЦисС перед SCr, позволяет заметить некоторые факты, которые препятствуют однозначному принятию такого вывода. Например, F.J. Ноек и соавт. [38] показали, что ЦисС и клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Коккрофта–Гальта, действительно имеют большую диагностическую значимость, чем SCr. Однако это оказалось справедливым только при критических уровнях СКФ (cut-off) 90, 80 и 70 мл/мин. В то же время при принятии за точку отсчета величины СКФ 60 мл/мин, преимущества двух первых способов перед концентрацией сывороточного креатинина исчезали. А. Hämöinen и соавт. [45] обследовали 112 пациентов с различной патологией почек и разной степенью снижения функции органа и обнаружили, что в общей выборке больных

ЦисС обладает достоверно большей диагностической значимостью, чем *SCr*. Преимущество *ЦисС* перед креатинином сохранялось и при выделении выборки с нормальным или умеренно нарушенным функциональным состоянием почек (СКФ > 40 мл/мин). В то же время различия в диагностической значимости не проявлялись, если исключались пациенты с повышенным или пониженным индексом массы тела. В обстоятельной работе О. Shuck и соавт. [47], которые в качестве меры СКФ использовали клиренс инулина, было показано, что *ЦисС*, *SCr* и формула Коккрофта–Гальта (*CCrCG*) обладают примерно равными возможностями в плане предсказания уровня скорости клубочковой фильтрации. Однако соответствие результатов всех трех исследованных методов значениям СКФ при ее уровне от 20 до 50 мл/мин оказалось низким. Однако оно было вполне удовлетворительным при величинах СКФ более 50 и менее 20 мл/мин. Наконец, R. P. Woitas и соавт. [40] показали наличие лучшей корреляции между $1/\text{ЦисС}$ и клиренсом инулина (*Cin*), чем между $1/\text{SCr}$ и *Cin*. Они же обнаружили большую чувствительность сывороточного цистатина С в отношении выявления снижения СКФ менее 90 мл/мин по сравнению с *SCr* у пациентов с циррозом печени и предложили собственные регрессионные уравнения для вычисления значений СКФ на основе величин как обратной цистатинемии, так и обратной креатининемии (см. таблицу.). Тем не менее, эти авторы все же были вынуждены признать, что точное предсказание величин СКФ невозможно на базе ни *ЦисС*, ни уровня креатинина. Рассмотрение аналогичных публикаций можно было бы продолжить, но оно вряд ли однозначно приведет к принятию заключения о преимуществах *ЦисС* перед *SCr* как оценки СКФ в широкой клинической практике. Не противоречат этому положению, на наш взгляд, и результаты единственного известного мета-анализа, посвященного данной проблеме. Хотя в его итоге были подтверждены преимущества *ЦисС* перед *SCr*, работы, результаты которых вошли в мета-анализ, были ограничены декабром 2001 г. [27]. С этого времени был опубликован целый ряд сообщений, как свидетельствующих в пользу *ЦисС*, так и не доказавших его большего диагностического значения по сравнению с *SCr*. По-видимому, сейчас было бы целесообразным воспроизведение подобного мета-анализа с учетом сведений из последних публикаций на данную тему. Очевидно, что результаты подобного исследования могли бы стать серьезным аргументом в пользу той или иной точки зрения.

Удивительно, но в доступной литературе мы

обнаружили очень мало сообщений, в которых, оценивались бы диагностические значимости *ЦисС* и клиренса креатинина, определенного классическим способом с количественным сбором мочи ($U \times V/P$) по отношению к какому-либо из референтных методов измерения СКФ [24,46,50]. Данное положение, понятно, не распространяется на работы, в которых клиренс креатинина сам использовался в качестве «золотого стандарта» для установления СКФ [23,31,33,35,51-53]. Только в работе Н. Burkhardt и соавт. [50], выполненной на пожилых пациентах, было найдено, что *CCr* ($U \times V/P$ -метод) хуже соответствует значениям СКФ, измеренным с помощью инулинового клиренса, чем *ЦисС* или *CCrCG*. Результаты других известных нам исследований не дают серьезных оснований считать сывороточную концентрацию *ЦисС* более приемлемой оценкой СКФ, чем стандартный клиренс креатинина [24,46].

Не менее интересным и практически важным является вопрос о диагностическом соответствии результатов оценки СКФ с помощью *ЦисС* и «расчетных методов»: *CCrCG*, MDRD и др. L. Risch и соавт. [54] при исследовании пациентов с трансплантацией почки обнаружили лучшую корреляцию между *ЦисС* и СКФ, чем между *CCrCG* и СКФ. У пожилых людей R. Hojs и соавт. [44] также нашли достоверно более высокие значения коэффициента корреляции величины обратной цистатинемии с клиренсом ^{51}Cr -ЭДТА, чем значения этого коэффициента с *CCrCG*. Напротив, С. Oddoze и соавт. [55] у больных с диабетической нефропатией и незначительными нарушениями функции почек выявили более тесную связь величины СКФ с концентрацией сывороточного креатинина по сравнению с корреляциями между СКФ и *ЦисС* или СКФ и *CCrCG*. В работе F. Chantrel и соавт. [56], выполненной на пациентах с различными заболеваниями почек, не было зарегистрировано каких-либо преимуществ *ЦисС* перед *SCr* или *CCrCG*. Сравнимую диагностическую значимость *ЦисС* и *CCrCG* обнаружили F.J. Hoek и соавт. [38]. При этом соответствие результатов обоих методов данным измерения СКФ оказалось в равной степени лучше, чем соответствие *SCr*. В цитированных выше работах О. Shuck и соавт. [47] и Burkhardt Н. и соавт. [50] были получены примерно аналогичные данные. Правда, О. Shuck и соавт. [47] не нашли преимуществ *ЦисС* перед *SCr*. Наконец, авторы также уже упоминавшегося исследования А. Hartialainen и соавт. [45] не выявили сколь-нибудь серьезного превосходства *ЦисС* по сравнению с *CCrCG* или результатами вычисления СКФ по сокращенному варианту формулы MDRD. При этом суммарные итоги линей-

ного регрессионного и ROC анализов дали основания полагать, что расчеты по уравнению MDRD обеспечивают лучшее соответствие значениями клиренса ^{51}Cr -ЭДТА, чем другие изученные методы оценки СКФ.

Рассматривая проблему оценки СКФ на основе концентрации *ЦисС* в сыворотке крови и «расчетных методов» стоит упомянуть и результаты некоторых исследований, в дизайн которых не входило измерение скорости гломерулярной фильтрации референтными способами. Так, E. Wasen и соавт. [36] нашли, что формула MDRD и сывороточный *ЦисС* дали примерно одинаковые результаты в частоте выявления умеренного или отчетливого снижения функции почек в популяции из 1246 пожилых людей. С другой стороны, некоторые косвенные результаты, полученные в их работе, дают основания предполагать, что в данном контексте и MDRD-метод и *ЦисС* несколько превосходили *SCr* или *CCrCG*. В небольшой группе детей после трансплантации почки или комбинированной пересадке почки и печени L. Podracka и соавт. [37] обнаружили достоверно более высокую интраиндивидуальную вариабельность оценок СКФ на основе *ЦисС* по сравнению с вариабельностью результатов расчета с помощью общепринятой в педиатрии формулы Шварца. Наконец, S.H. Akbas и соавт. [34] выявили более четкое соответствие величины обратной креатининемии, чем $1/\text{ЦисС}$ данным уравнения MDRD у больных после трансплантации почки.

Таким образом, большая часть доступных сведений о сравнительной диагностической значимости сывороточного *ЦисС* и результатов «расчетных методов» в плане прогнозирования уровня СКФ, по крайней мере не подтверждает однозначного преимущества первого перед вторыми. Скорее, имеющиеся данные согласуются с точкой зрения о том, что сам по себе учет факторов, существенно влияющих на уровень креатинина, но не цистатина С в сыворотке крови: возраста, пола, массы тела, может улучшить соответствие между оценками СКФ на основе *SCr* и референтных методов [45,57]. Очевидно, что при использовании «расчетных» способов определения СКФ влияние этих особенностей учитывается автоматически.

При оценке СКФ качество определения гломерулоторпных маркеров в биологических жидкостях имеет особое значение. Недостаточная чувствительность или специфичность соответствующего аналитического метода может существенно дискредитировать результаты исследования и привести к неверным клиническим заключениям. *ЦисС* обычно определяется с помощью трех методов.

ELISA – наиболее подходит для выявления *ЦисС* в низких концентрациях. Недостаток этого способа – длительное время, необходимое для получения результата. Нефелометрия [58] и турбодиметрия [59] могут обеспечить быстрое установление концентрации *ЦисС*, однако они мало пригодны для измерения низких концентраций этого пептида. К недостаткам турбодиметрии относятся ее невысокая надежность и нестабильность калибровок [13], тем не менее результаты определения *ЦисС* турбодиметрическим методом практически не зависят от наличия в сыворотке крови «некреатиновых хромогенов» [59]. Все же, как показывают результаты соответствующего мета-анализа, нефелометрия, по видимому, является лучшей методикой для использования в практике [27]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что доступные аналитические методы определения *ЦисС* заметно превосходят способы измерения креатинина, по крайней мере основанные на повсеместно используемой реакции Яффе. Низкая чувствительность, и особенно специфичность, которой общеизвестны. Они служат одной из основных причин, существенно ограничивающих применение *SCr* для оценки СКФ во многих клинических ситуациях.

Большая чувствительность и специфичность аналитических методов определения *ЦисС*, должны считаться одним из важных аргументов в его пользу по сравнению с *SCr*.

Тем не менее такое преимущество *ЦисС* может быть в какой-то мере скомпрометировано другим обстоятельством. Как уже отмечалось ранее, продукция и, соответственно, сывороточная концентрация *ЦисС* считаются относительно стабильными и мало зависящими от различных факторов [20–27]. Тем не менее результаты ряда исследований показали, что концентрация *ЦисС* в сыворотке у одного и того же индивидуума может варьировать значительно сильнее, чем *SCr*. В частности, это оказалось справедливым для здоровых добровольцев [60] или детей после трансплантации почки или совместной пересадке почки и печени [37]. С другой стороны, высокий уровень интраиндивидуальной вариабельности концентрации *ЦисС* в плазме крови не был подтвержден у больных сахарным диабетом [38]. Очевидно, что если данные о высокой интраиндивидуальной вариабельности концентрации *ЦисС* в сыворотке крови будут подтверждены, они могут поставить под серьезное сомнение его использование в контроле течения ХБП у конкретного пациента.

Возможность значительной вариабельности плазматического *ЦисС* у одного и того же человека заставляет вновь вернуться к вопросу о ста-

бильности его продукции, которая считается одним из важных аргументов в его пользу в оценке СКФ. Некоторые данные позволяют полагать, что все же существуют обстоятельства, влияющие на уровень этого пептида в сыворотке крови. Нарастание концентрации сывороточного уровня *CисC*, существенно занижающее оценку СКФ, было обнаружено у детей, получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации почки [61]. Сывороточный *CисC* также оказался высоким в первые несколько дней после рождения, но быстро снижался в течение последующих четырех месяцев, а после первого года жизни концентрация этого пептида практически стабилизировалась [62]. Интересно также, что уровень сывороточного *CисC* у только что родившихся детей не коррелировал с его концентрацией в сыворотке крови родильниц. Это позволило предположить, что почти весь *CисC* непосредственно образуется в организме новорожденных [63].

Имеются свидетельства, полученные как *in vivo*, так и *in vitro* того, что продукция *CисC* и, следовательно, его концентрация в сыворотке подвержены воздействию применения глюкокортикоидов [64,65]. Уровень *CисC* в сыворотке крови также оказался повышенным у больных с астмой, особенно, получающих лечение метилпреднизолоном [66]. Сывороточная концентрация *CисC* у пациентов с распространенной меланомой и раком прямой кишки была достоверно больше, чем у больных с единичной меланомой или здоровых людей [67]. Однако в другом исследовании этой же группы авторов, выполненном на больных с меланомой, раком желудка и раком яичников, не было зарегистрировано значимых различий в концентрациях *CисC* в сыворотке между пациентами с наличием или отсутствием метастазов. Уровень этого пептида значимо не менялся и в процессе химиотерапии [31].

С другой стороны, недавние результаты мультивариантного анализа, выполненного у 8058 человек в возрасте от 28 до 75 лет, показали, что пожилой возраст, мужской пол, высокие масса тела и рост, курение, повышенный уровень С-реактивного белка являются независимыми предикторами большей концентрации сывороточного *CисC* [68]. Независимое влияние возраста на концентрацию *CисC* было подтверждено и у больных с эссенциальной гипертензией с помощью пошагового регрессионного анализа [51].

Наконец, недавние оценки Р. Sjöstrom и соавт. [69] позволили предположить, что экстаренальный клиренс *CисC* может превышать 20 мл/мин. Эта цифра не согласуется с общепринятой 99-процент-

ной почечной элиминацией данного пептида (см. выше).

Тем не менее, результаты ряда исследований, пусть не всегда включающие наличие «золотого стандарта», все же наводят на мысль о том, что в ряде ситуаций сывороточный уровень *CисC* все же может лучше отражать состояние почек, чем другие лабораторные характеристики. Например, только концентрация *CисC*, но не *SCr*, *СКФ_{MDRD}* или *CCrCG*, коррелировала с величиной микроальбуминурии [36]. Тесная связь между уровнем *CисC* в сыворотке крови и суточной экскрецией альбумина была обнаружена и при эссенциальной гипертензии, хотя неясно, исследовали ли эти авторы корреляции между альбуминурией и *Scr* или *CCr* [51]. С другой стороны, у пациентов-диабетиков с нормо-, микро- и макроальбуминурией не было доказано преимуществ формулы, основанной на сывороточном уровне *CисC*, в предсказании изменений величины СКФ по сравнению с *CCrCG* или *CCrCG*, измеренного после блокады канальцевой секреции креатинина циметидином [38].

У больных с эссенциальной гипертензией уровень *CисC* в сыворотке крови значимо позитивно коррелировал не только с выраженностью альбуминурии, но и с индексом массы миокарда левого желудочка, толщиной интимы общей сонной артерии и величиной среднего систолического артериального давления, измеренного с помощью суточного мониторирования. Такие данные позволили рассматривать концентрацию *CисC* в сыворотке крови в качестве чувствительного маркера тяжести повреждений почек и сердца при гипертонической болезни. [51]

Наконец, результаты некоторых исследований дают основания полагать, что сывороточный уровень *CисC* более тесно, чем *SCr*, связан с концентрацией общего гомоцистеина в плазме натощак и, в особенности, после нагрузки метионином. Такие взаимоотношения выявлялись у здоровых людей [70], пациентов с коронарной болезнью сердца и клинически не нарушенной функцией почек [71], а также у больных с трансплантированной почкой [72,73]. Учитывая важную роль гипергомоцистеинемии в развитии и прогрессировании повреждений не только сердечно-сосудистой системы, но и почек, полученные данные наводят на мысль о том, что со временем *CисC* может стать одним из лабораторных индексов, характеризующих тяжесть поражений этих систем и органов.

Заслуживают внимания работы, в которых оценивалась диагностическая значимость *CисC* в острых ситуациях. Сывороточный *CисC* позволял предсказывать развитие острой почечной недоста-

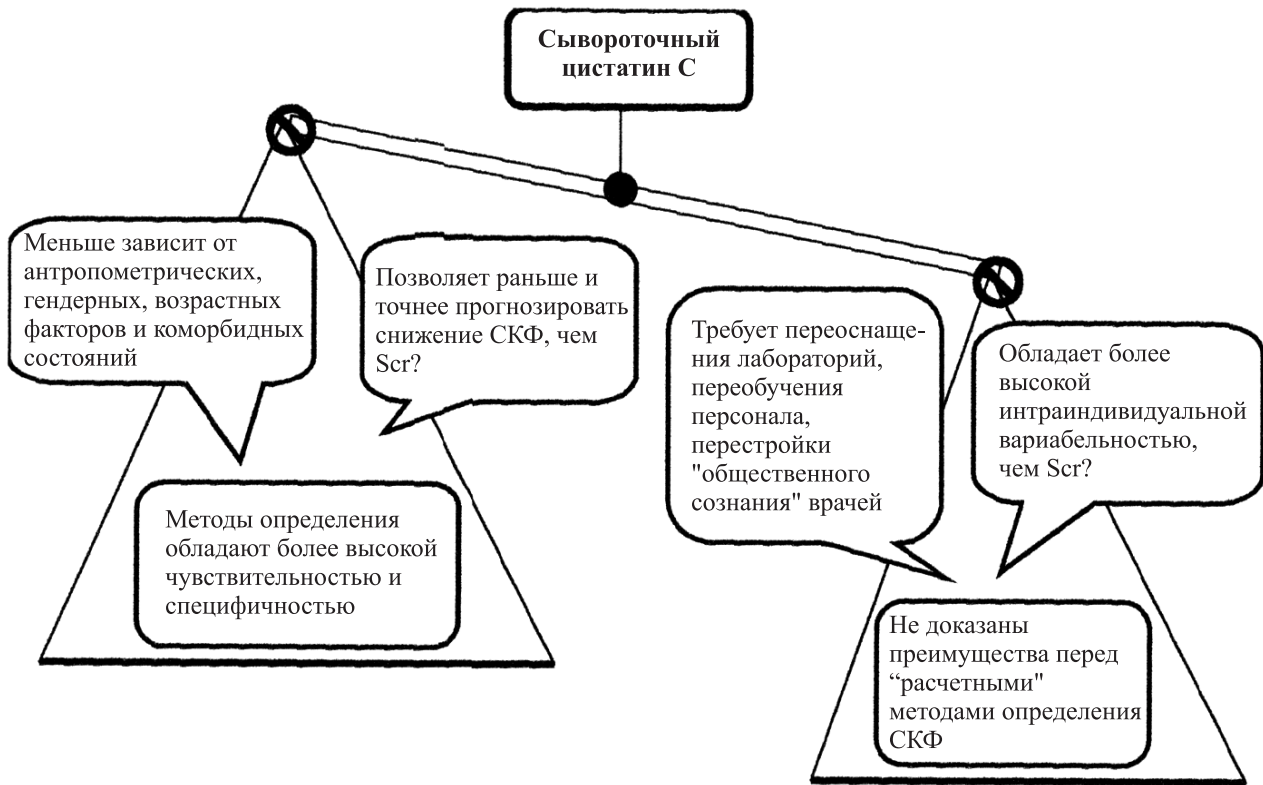


Рис. 6. Современное состояние проблемы применения цистатина С для оценки СКФ в клинической практике.

точности (ОПН) на 1–2 дня ранее, чем SCr [74]. В другом исследовании также было подтверждено, что концентрация $CysC$ в сыворотке крови является хорошим предиктором вероятности развития ОПН у пациентов, находящихся в критическом состоянии. В то же время у больных с уже развившейся острой ренальной дисфункцией сывороточные уровни $CysC$ и креатинина менялись с одинаковой скоростью. Кроме того, оба показателя мало что давали для прогноза наступления летального исхода [75]. По другим данным концентрация $CysC$ в сыворотке крови оказалась наименее чувствительным индикатором ухудшения функционального состояния почек у здоровых доноров почечного трансплантата после нефрэктомии. В этом плане она значительно уступала не только SCr , но и сывороточному уровню I_2 -микроглобулина [76].

Рассматривая роль $CysC$, как меры собственно СКФ, так и показателя выраженности почечных повреждений в целом, следует обратить внимание еще на одну проблему. Если исходить из общепринятых воззрений о внутрипочечной кинетике $CysC$, то он должен практически весь метаболизироваться в проксимальных извитых канальцах и, следовательно, фактически отсутствовать в моче. Однако, как уже указывалось выше, достаточно высокие уровни $CysC$ в моче находили в исследованиях ряда авторов. Отмечалось, что у пациентов с протеинурией мочевиная концентрация этого пептида оказывается более

высокой [16] и наблюдается отчетливая корреляция между концентрациями в моче $CysC$ и Cr , как у здоровых, так и у больных с наличием в моче определяемых уровней белка [15]. Показано также, что отношение мочевых концентраций $CysC/Cr$ находится в неплохом соответствии с уровнем СКФ и может использоваться у детей в качестве скрининг-теста для оценки последнего параметра [19]. С другой стороны, существуют данные о том, что нарастание отношения концентраций $CysC/Cr$ в моче может быть признаком тубулярной дисфункции [15] и, в частности, служить предиктором тяжелого течения неолитического острого канальцевого некроза [18].

Значимая экскреция $CysC$ с мочой, связанная только с ограничениями канальцевой реабсорбции или катаболизма данного пептида в почках, не влияет на оценку СКФ на основе его сывороточного уровня. В такой ситуации существенно только наличие заметной канальцевой секреции $CysC$. К сожалению, нам не известны сведения, подтверждающие или опровергающие возможность тубулярной секреции этого низкомолекулярного белка.

Таким образом, существующие свидетельства дают достаточно оснований полагать, что сывороточная концентрация цистатина С действительно может служить одной из вполне удовлетворительных оценок СКФ. Сложнее ответить на вопрос, дает ли она какие-либо преимущества по сравнению с другими наиболее доступными на практике спосо-

бами: уровнем креатинина в сыворотке крови, клиренсом креатинина, расчетами СКФ по формулам Коккрофта–Гальта или MDRD. В целом следует согласиться с заключением G. Filler и соавт. [28] о том, что *ЦисС* является по крайней мере равной, если не превосходящей креатинин мерой СКФ, в особенности у детей, пожилых людей или пациентов с мышечным истощением. Тем не менее, остается открытым вопрос: могут ли перевесить (рис. 6) преимущества цистатина С материальные и моральные затраты на его широкое внедрение в клиническую практику.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [Suppl 1]: S1-S266
2. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17
3. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Добронравов ВА, Кучер АГ, Тугушева ФА. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-14
4. Смирнов АВ. Хроническая болезнь почек или хроническое заболевание почек? *Нефрология* 2004; 8(1): 101-102
5. Земченков А.Ю., Томилина Н.А. «К/ДОКИ» обращается к истокам хронической почечной недостаточности (О новом разделе Рекомендаций К/ДОКИ по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек). *Нефрология и диализ* 2004; 6(3): 204-220
6. Томилина НА, Бикбов БТ. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек. *Тер арх* 2005; 77(6): 87-92
7. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal disease: clearance, urinalysis, and renal biopsy. In: Brenner BM, ed. *The kidney, fifth ed.*, Brenner & Rector, W.B. Saunders, 1998; 21477-22269
8. Carlson JA, Harrington JT. Laboratory evaluation of renal function. In: Schrier RW, Gottschalk CW, eds. *Disease of the kidney, fifth ed.* Little, Brown & Co, Boston e.a., 1993; 361-405
9. Perrone R, Steinman TI, Beck GJ et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of ^{125}I -iothalamate, ^{169}Yb -DTPA, $^{99\text{mTc}}$ -DTPA and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 224-235
10. Levey AS, Greene T, Schluchter MD et al. Glomerular filtration rate measurement in clinical trials. Modification of Diet in Renal Disease Study Group and the Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1159-1171
11. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992; 38: S20-S27
12. Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004; 41(5-6): 467-550
13. Mareљ J, Stejskal D, Vavraљkova J et al. Use of cystatin C determination in clinical diagnostics. *Biomed Papers* 2003; 147(2): 177-180
14. Lie MA, Locs BG, Henskens YM et al. Salivary cystatin activity and and cystatin C in natural and experimental gingivitis in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 979-984
15. Uchida K, Goton A. Measurements of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta* 2002; 323 (1-2): 121-128
16. Tkaczyk M, Nowicki M, Lukamowicz J. Increased cystatin C concentration in urine of nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(11): 1278-1280
17. Herget-Rosental S, Feldcamp T, Volbracht L, Kribben A. Measurement of urinary cystatin C by particle-enhanced nephelometric immunoassay: precision, interference, stability and reference range. *Ann Clin Biochem* 2004; 41(Pt 2): 111-118
18. Herget-Rosental S, Poppen D, Husing J et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 2004b; 50: 552-558
19. Hellerstein S, Berenbom M, Erwin P et al. The ratio of urinary cystatin C to urinary creatinine for detection of decreased GFR. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(5): 521-525
20. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 1990; 268: 287-294
21. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (i-trace) as a measure of glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45: 97-101
22. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G et al. Serum concentration of cystatin C, factor D and I_2 -microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand* 1985; 218: 499-503
23. Tian S, Kusano E, Ohara T et al. Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases. *Clin Nephrol* 1997; 48(2): 104-108
24. Randers E, Kristensen JH, Erlandsen EJ, Danielsen H. Serum cystatin C as a marker of the renal function. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58(7): 585-592
25. Rodrigo E, Martin de Francisco AL, Escallada R et al. Measurement of renal function in pre-ESRD patients. *Kidney Int* 2002; 61[Suppl 80]: S11-S17
26. Takuwa S, Ito Y, Ushijima K, Uchida K. Serum cystatin-C values in children by age and their fluctuation during dehydration. *Pediatr Int* 2002; 44(1): 28-31
27. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(2): 221-226
28. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W et al. Cystatin C as a marker of GFR – history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005; 38 (1): 1-8
29. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: improved estimator of glomerular filtration rate? [Review]. *Clin Chem* 2002; 48: 669-707
30. Gokkusu CA, Ozden TA, Gul H, Yildiz A. Relationship between plasma cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and Tx-transplant patients. *Clin Biochem* 2004; 37(2): 94-97
31. Štabuc B, Vrhovec L, Štabuc-Šilin M, Cizey TE. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: Use in cancer patients before and during chemotherapy. *Clin Chem* 2000; 46 (2): 193-197
32. Hermida J, Romero R, Tutor JC. Relationship between cystatin C and creatinine in kidney-liver transplant patients. *Clin Chim Acta* 2002; 316(1-2): 165-170
33. Shimizu-Tokiwa A, Kobata M, Ito H et al. Serum cystatin C is more sensitive marker of glomerular function than serum creatinine. *Nephron* 2002; 92(1): 224-226
34. Akbas SH, Yavuz A, Tuncer M et al. Serum cystatin C as an index of renal function in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2004; 36(1): 99-101
35. Al-Tondary YA, Hammad AM, Zaghloul YM et al. Pretreatment cystatin C in children with malignancy: can it predict chemotherapy-induced glomerular filtration rate reduction during induction phase? *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26(6): 336-341
36. Wasen E, Isoaho R, Mattila K et al. Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: a combination of creatinine-based formulae with serum cystatin C. *J Intern Med* 2004; 256 (1): 70-78
37. Podracka L, Feber J, Lepage N, Filler G. Intra-individual variation of cystatin C and creatinine in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2005; 9(1): 28-32
38. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2024-2031
39. Larsson A, Malm J, Crubb A, Hansson L.O. Calculation

- of glomerular filtration rate expressed in ml/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64(1): 25-30
40. Woitas RP, Stoffel-Wagner B, Flommersfeld S et al. Correlation of serum cystatin C and creatinine to inulin clearance in liver cirrhosis. *Clin Chem* 2000; 46 (5): 712-715
 41. Samyn M, Cheeseman P, Bevis L et al. Cystatin C, an easy and reliable marker for assessment of renal dysfunction in children with liver disease and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11(3):344-349
 42. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47(1):312-318
 43. Helin I, Axenram M, Grubb A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children. *Clin Nephrol* 1998; 49(4): 221-225
 44. Hojs R, Bevic S, Antolinc B et al. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in the elderly. *Int J Clin Pharmacol Res* 2004; 24(2-3): 49-54
 45. Harmoinen A, Lehtimäki T, Korpela M et al. Diagnostic accuracies of plasma creatinine, cystatin C, and glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft-Gault and Levey (MDRD) formulas. *Clin Chem* 2003; 49(7): 1223-1225
 46. Schuck O, Teplan V, Jabor A et al. Glomerular filtration rate estimation in patients with advanced chronic renal insufficiency based on serum cystatin C levels. *Nephron Clin Pract* 2003; 93(4): 122-123
 47. Schuck O, Teplan V, Sibova J, Stollova M. Predicting the glomerular filtration rate from serum creatinine, serum cystatin C and the Cockcroft and Gault formula with regard to drug dosage adjustment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42(2): 97-93
 48. Plebani M, Dall'Amico R, Mussap M et al. Is serum cystatin C a sensitive marker of glomerular filtration rate (GFR)? A preliminary study on renal transplant patients. *Ren Fail* 1998; 20(2):303-309
 49. Stickler D, Cole B, Hock K et al. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin Chem* 1998; 44 (6): 1334-1338
 50. Burkhardt H, Bojarsky G, Gretz N, Gladisch R. Creatinine clearance, Cockcroft-Gault formula and cystatin C: estimators of true glomerular filtration rate in the elderly. *Gerontology* 2002; 48(3): 140-146
 51. Watanabe S, Okura T, Liu J et al. Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2003; 26 (11): 895-899
 52. Gabutti L, Ferrari L, Ferrari N et al. Does cystatin C improve the precision of Cockcroft and Gault's creatinine clearance estimation? *J Nephrol* 2004; 17: 673-678
 53. Gerbes AL, Gulberg V, Bilzer M, Vogeser M. Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver. *Gut* 2002; 50(1): 106-110
 54. Rich L, Blumberg A, Huber A. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplantation using serum cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1991-1996
 55. Oddoze C, Morange S, Portugal H et al. Cystatin C is more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 310-316
 56. Chantrel F, Agin A, Offner M et al. Comparison of cystatin C versus creatinine for detection of mild renal failure. *Clin Nephrol* 2000; 54: 374-381
 57. Denium J, Derks FH. Cystatin for estimation of glomerular filtration rate. *Lancet* 2000; 356: 1624-1625
 58. Finney H, Newman DJ, Gruber W et al. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem* 1997; 43: 1016-1022
 59. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994; 40(10):1921-1926
 60. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1998; 44: 1535-1539
 61. Bokenkamp M, Domanetzi M, Zinck R et al. Cystatin C serum concentration underestimate glomerular filtration rate in renal transplant patients. *Clin Chem* 1999; 45: 1866-1868
 62. Fanos V, Mussap M, Plebani M, Cataldi L. Cystatin C in paediatric nephrology. Present situation and prospects. *Minerva Pediatr* 1999; 51 (5): 167-177
 63. Catadi L, Mussap M, Bertelli L et al. Cystatin C in healthy women at term pregnancy and in their infant newborns: relationship between maternal and neonatal serum levels and reference values. *Am J Perinatol* 1999; 16(6): 287-295
 64. Bjarnadottir M, Crubb A, Olafsson I. Promoter-mediated dexamethasone-induced increase in cystatin C production by HeLa cells. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 617-623
 65. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentration in renal transplant patients. *Clin Chem* 2001; 47: 2055-2059
 66. Cimerman N, Brgurjan PM, Krasovec M et al. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinase, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta* 2000; 300: 83-95
 67. Kos J, Tabac B, Cimerman N, Brunner N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression [Letter]. *Clin Chem* 1998; 44: 2556-2557
 68. Knight EL, Verhave JC, Spigelman D et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65 (4): 1416-1421
 69. Sjöström J, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65(2): 111-124
 70. Norlund L, Grubb A, Fex G et al. The increase of plasma homocysteine concentrations with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 175-178
 71. Bostom AG, Bausserman L, Jacques PF et al. Cystatin C as a determinant of fasting plasma total homocysteine levels in coronary artery disease patients with normal serum creatinine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999a; 19: 2241-2244
 72. Aras O, Tsal MY, Hanson NQ et al. Cystatin C is an independent predictor of fasting and post-methionine load total homocysteine concentrations among stable renal transplant recipients. *Clin Chem* 2001; 47(7): 1263-1268
 73. Bostom AG, Gohn RY, Bausserman L et al. Serum cystatin C as a determinant of fasting total homocysteine levels in renal transplant recipients with a normal serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 164-166
 74. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004c; 66 (3): 1115-1122
 75. Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, Pettilä V. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2004; 62(5): 344-350
 76. John GT, Fleming JJ, Talaulikar GS et al. Measurement of renal function in kidney donors using serum cystatin C and 2-microglobulin. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 656-658

Поступила в редакцию 17.05.2005 г.

© Л.В.Дульнева, В.А.Лазеба, А.В.Смирнов, Е.Д.Суглобова, 2005
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:614.48

Л.В.Дульнева, В.А.Лазеба, А.В.Смирнов, Е.Д.Суглобова

СОВРЕМЕННАЯ ПРАКТИКА ДЕЗИНФЕКЦИИ АППАРАТА «ИСКУССТВЕННАЯ ПОЧКА»

L.V.Dulneva, V.A.Lazeba, A.V.Smirnov, E.D.Suglobova

CURRENT PRACTICE OF DISINFECTION OF THE «ARTIFICIAL KIDNEY» APPARATUS

Кафедра общей и биоорганической химии, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, НПО «Нефрон», Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: дезинфекция, «искусственная почка», микробиологические загрязнения, карбоновые кислоты, альдегиды, хлорсодержащие дезинфектанты, надуксусная кислота.

Key words: disinfection, «artificial kidney», microbiological contamination, carbonic acids, aldehydes, chlorine containing disinfectants, peracetic acid.

Для предотвращения септических состояний, внутрибольничных эпидемий, связанных с применением гемодиализа, необходимо проводить дезинфекцию гемодиализного и вспомогательного оборудования. Микробиологическое загрязнение аппарата «искусственная почка» во многом определяется содержанием микроорганизмов в диализных растворах.

В настоящее время в нашей стране преимущественно проводится бикарбонатный диализ.

Кислотный А-компонент бикарбонатного концентрата, содержащий уксусную кислоту, имеет высокое содержание солей (больше 3,5 моль/л), которое препятствует бактериальному росту. Кроме того, А-компонент бикарбонатного концентрата имеет рН меньше 3,5. Эти растворы можно отнести к бактериостатическим [1].

Бикарбонатные Б-концентраты, имеющие сравнительно невысокую концентрацию бикарбоната натрия – 8,4 % или 6 % (с добавлением 3 % натрия хлористого) в щелочных средах (рН=7,9-8,0), могут являться средой для роста и размножения микроорганизмов. Наряду с микробами, чувствительными к изменению осмотического давления, в среде существуют микроорганизмы, которые могут нормально развиваться в среде с высоким осмотическим давлением. Микроорганизмы, растущие на таких средах, называют осмофилами. Осмофильные организмы, характеризующиеся специфической потребностью в ионах Na^+ и Cl^- , принято называть галофилами (солелюбами) [2]. Слабо галофильные микроорганизмы лучше всего растут на средах, содержащих 2–5% хлористого натрия. Умеренно галофильные микроорганизмы размножаются в

средах, содержащих 5–20% хлористого натрия. В эту группу входят некоторые виды *Achromobacter*, *Pseudomonas*, *Lactobacillus*. Крайние галофилы нуждаются для своего роста в средах, содержащих 20–30% хлористого натрия; эти микроорганизмы могут выдерживать концентрацию натрия хлористого до 35%. К этой группе относятся виды *Halobacterium*, *Micrococcus*, *Sarcina*. Биохимическая основа галофильного образа жизни микроорганизмов – высокое содержание хлористого натрия в клетке, часто достигающее концентрации NaCl в среде. Очевидно, некоторые ферменты крайне галофильных бактерий в процессе эволюции адаптировались к высоким концентрациям хлористого натрия и успешно функционируют в этих условиях. Более того, некоторые энзимы таких бактерий проявляют свою максимальную активность при концентрации NaCl 24% [3]. Имеются данные [4] о том, что ионы Na^+ в этих условиях необходимы представителям галофильных микроорганизмов для поглощения из среды растворенных веществ. При помещении галофильных микроорганизмов в гипотонический по отношению к клеточной жидкости раствор хлористого натрия клеточная стенка распадается, происходит лизис клеток.

Большинство бактерий, обнаруженных в жидком бикарбонатном концентрате, относится к галофильным грамотрицательным бактериям. Раствор бикарбоната натрия является хорошей питательной средой и для факультативных анаэробов, которые приспособились к среде, содержащей кислый углекислый и хлористый натрий.

Особо следует заметить, что эти культуры практически не растут на обычных питательных

средах, в связи с чем не могут быть выделены с использованием стандартных методов.

При исследовании бикарбонатного диализирующего раствора, оставленного на два дня при комнатной температуре, наблюдается значительное повышение содержания эндотоксинов, что прямо указывает на присутствие микроорганизмов и их рост в среде [5].

Отсюда следуют рекомендации специалистов об использовании диализных растворов, приготовленных ex tempore, и необходимости регулярной дезинфекции резервуаров для их приготовления, хранения и транспортировки [6]. Эти же рекомендации касаются и гидравлической части диализных мониторов.

Официальные национальные комитеты здравоохранения устанавливают верхние пределы микробной контаминации для воды, используемой в гемодиализе, и для гемодиализных растворов. Так, в США действует стандарт ААМІ [7], который предполагает содержание бактерий <200 КОЕ/мл в воде для гемодиализа; <2000 КОЕ/мл в гемодиализном растворе, содержание эндотоксинов не фиксируется. В Европе действует Европейская фармакопея [8]. Этот стандарт предполагает содержание бактерий <100 КОЕ/мл; эндотоксинов – <0,25 ЕК/мл в воде для гемодиализа. Уровень бактериальной загрязненности и содержание эндотоксинов в гемодиализном растворе не фиксируется. В России в настоящее время придерживаются стандарта ААМІ.

Стандарты ААМІ рекомендуют проводить ежемесячную проверку микробной обсемененности и содержания эндотоксинов в воде для гемодиализа и в гемодиализных растворах. Для определения содержания эндотоксинов рекомендуется использовать LAL-тест [9]. В Российской Федерации согласно XI Государственной фармакопее арбитражным является метод определения пирогенности на кроликах.

Дезинфекция любого аппарата «искусственная почка» регламентируется инструкцией фирмы-производителя.

Эта процедура может быть осуществлена как нагретой до 85–90°C водой (**тепловая дезинфекция**), так и с помощью дезинфицирующих средств (ДС) (**химическая дезинфекция**).

Тепловая дезинфекция имеет ряд недостатков: проводится в течение длительного времени, что неприемлемо, если прибор введен в многосменную работу. Такой вид дезинфекции используется в перерывах между диализными сессиями. В случае использования жесткой воды возможно образование накипи, которая впоследствии служит основой

для образования биологических пленок, являющихся резервуаром и средой для развития колоний микроорганизмов. Тепловая дезинфекция после использования диализата, содержащего глюкозу, может вызывать карамелизацию последней и, как следствие, закупорку гидравлических линий. Поэтому до и после тепловой дезинфекции необходимо осуществлять промывку холодной водой. Аналогичное требование предъявляется для химической дезинфекции. В этом случае предварительная промывка нужна для сокращения расхода дезинфицирующего средства, а последующая – для предупреждения попадания химического реагента в диализную жидкость при последующем сеансе гемодиализа.

Для химической дезинфекции фирмами-изготовителями аппаратов «искусственная почка» рекомендуются для использования следующие активные действующие вещества (АДВ).

Карбоновые кислоты. Преимущественно используются: яблочная, лимонная, щавелевая, уксусная кислоты. В практике медицинской дезинфекции разрешено применение препарата цитростерила (Citrosteril – Fresenius Medical Care, Germany), содержащего лимонную кислоту (21%), малоновую кислоту (5%), молочную кислоту (5%). Этот препарат предлагается производителями для дезинфекции гемодиализных аппаратов.

Дезинфицирующая активность органических кислот небольшая: они малоэффективны против дрожжей, плесеней и вирусов, неэффективны против спор бактерий. Поэтому дезинфекция аппарата «искусственная почка», например, раствором цитростерила проводится при повышенной температуре – 85–90°C [10], что сближает данный вид дезинфекции с тепловой.

Кислоты оказывают корродирующее действие на металлические конструкции, постепенно разрушают резиновые части кровопроводящей системы – прокладки мембран, насосов по крови, а также фильтры, изготовленные из полимерных волокон разных типов.

Карбоновые кислоты относятся к малотоксичным веществам, однако при соприкосновении их растворов с кожными покровами и слизистыми они оказывают раздражающее действие вследствие кислой реакции. Летучие кислоты (уксусная) раздражают дыхательные пути.

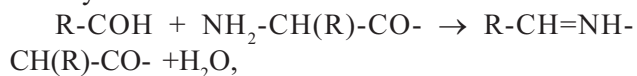
Бактерицидные свойства кислот зависят как от степени диссоциации, то есть от концентрации катионов водорода, так и от природы кислотного аниона.

Оптимальные концентрации водородных ионов для жизнедеятельности бактерий обычно лежат в

широком диапазоне (рН=4-9). Большинство бактерий не могут переносить среды, рН которых ниже 4-5. Значение рН окружающей среды может существенно влиять не только на рост, но и на другие метаболические процессы, а также на морфологию организмов. Цитоплазматическая мембрана микроорганизмов сравнительно мало проницаема для водородных и гидроксильных ионов, так что их концентрация в цитоплазме остается практически постоянной, несмотря на то, что значения рН окружающей среды колеблются в широких пределах. Влияние рН среды на жизнедеятельность микроорганизмов может быть обусловлено взаимодействием ионов водорода и гидроксида с ферментами в цитоплазматической мембране и клеточной стенке, а также связыванием катионов металлов, входящих в состав ферментов, анионами кислот в комплексные соединения, что приводит к необратимому ингибированию ферментов [11].

Альдегиды. Наиболее часто используются следующие альдегиды: формальдегид (метаналь), глутаровый альдегид (пентандиаль). В составе ДС встречаются янтарный альдегид (бутандиаль), глиоксаль (этандиаль). Они обладают бактерицидной, вирулицидной, фунгицидной активностью, действуют на споры бактерий и на микобактерии туберкулеза при соответствующих концентрациях. Альдегиды хорошо растворимы в воде; за исключением формальдегида не имеют запаха.

Механизм их действия обусловлен взаимодействием карбонильной группы альдегидов с аминоклассами белков, что приводит к изменению нативных пространственных структур белковых молекул:



где $NH_2-CH(R)-CO-$ – концевой фрагмент белковой молекулы; аналогично взаимодействует аминокласс в составе радикала аминокислоты лизина.

Диальдегиды таким образом сшивают молекулы белков, образуя нерастворимые высокомолекулярные структуры с измененной биологической активностью.

Для дезинфекции гемодиализного оборудования наиболее часто используются формальдегид и глутаровый альдегид (таблица).

Формальдегид (метаналь, или муравьиный альдегид) – $HCOH$ – газ, растворимый в воде и в органических растворителях. Его применяют в виде водных или спиртовых растворов. 40% водный раствор формальдегида называется формалином. В

Сравнительная характеристика спороцидной активности глутарового альдегида и формальдегида

Бактериальные споры	Экспозиция (час)	
	глутаровый альдегид 2% водный раствор	формальдегид 8% водный раствор
<i>Bacillus globigii</i>	2-3	>3
<i>Bacillus subtilis</i>	2	>3
<i>Clostridium tetani</i>	<2	>3
<i>Clostridium perfringens</i>	2-3	>3

нейтральной и особенно в щелочной среде формальдегид диспропорционирует с образованием метанола и метановой кислоты или соли метаноата: $2HCOH \rightarrow CH_3OH + HCOOH (HCOO^-)$. В кислых средах происходит тримеризация формальдегида с образованием параформа с примесями других малорастворимых в воде полимеров [12]. Таким образом, растворы формальдегида неустойчивы, при их хранении в процессе химических реакций образуются токсичные или малорастворимые продукты.

Фирма Gambro рекомендует использовать 4% раствор формальдегида для дезинфекции аппарата «искусственная почка».

Глутаровый альдегид (пентандиаль) – $HOC-(CH_2)_3-COH$ – в водном растворе и в кислой, и в щелочной среде полимеризуется. Для эффективного воздействия глутарового альдегида на микроорганизмы необходима щелочная среда, оптимальным является значение рН 7,5 – 8,5 [13]. Щелочные растворы глутаральдегида не способны декальцификации оборудования.

Глутаровый альдегид используется в водном растворе с концентрацией 2–2,5%. Вегетативные бактерии погибают в 2% растворе глутарового альдегида при экспозиции 1 мин., туберкулезные бактерии, вирусы – 10 мин., бактериальные споры – 180 мин. Для уничтожения спор сибирской язвы используют 5% раствор глутарового альдегида, нагретый до 50°C [14].

Глутаровый альдегид проявляет большую спороцидную активность по сравнению с формальдегидом. Данные по спороцидной активности АДВ приведены в таблице. Фунгицидная активность глутарового альдегида проявляется в 0,5% растворе при экспозиции 120 мин. [15].

Для альдегидсодержащих препаратов характерна низкая коррозионная активность в отношении металлов, резины и других полимерных материалов.

В процессе применения альдегиды вызывают раздражение кожи и слизистых оболочек, причем формальдегид из-за его летучести в большей степени, чем другие альдегиды, поэтому обработку дезинфицирующими средствами, содержащими

альдегиды, можно проводить только в отсутствие пациентов. Формальдегид является высокотоксичным веществом, из-за его летучести опасность при его использовании возрастает.

При дезинфекции альдегиды способствуют образованию прочных пространственных структур с органическими веществами, загрязняющими оборудование, это затрудняет удаление их с обрабатываемой поверхности. Поэтому при использовании альдегидов необходима не только отмычка оборудования от ДС и продуктов взаимодействия ДС и загрязнений, но и тщательная предварительная мойка оборудования.

Хлорсодержащие дезинфектанты. Наиболее распространенные хлорсодержащие дезинфицирующие средства: 1) неорганические вещества: хлор, гипохлориты, диоксид хлора; 2) органические вещества: хлорамины, хлорпроизводные циануровой кислоты и гидантоина.

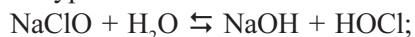
Содержащие хлордезинфицирующие вещества обладают широким спектром антимикробного действия. Эффективность указанных препаратов оценивается по массовой доле активного хлора (Cl^{+1}).

Все вышеуказанные хлорсодержащие вещества в растворах взаимодействуют с водой, при этом образуется хлорноватистая кислота:

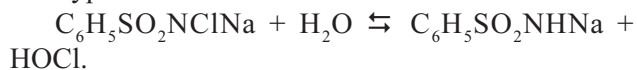
1) молекулярный хлор в воде диспропорционирует, процесс описывается уравнением: $\text{Cl}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HCl} + \text{HOCl}$;

2) гипохлориты в водных растворах гидролизуются.

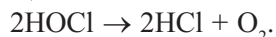
Например, гидролиз гипохлорита натрия описывается уравнением:



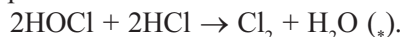
3) хлорамины также в воде гидролизуются, например, гидролиз хлорамина Б (натриевой соли бензолхлорсульфамида $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NClNa}$) описывается уравнением:



В процессе дальнейших химических реакций происходит образование сильных окислителей – кислорода и хлора, которые и обуславливают дезинфицирующие свойства. Образовавшаяся хлорноватистая кислота нестойкая, разлагается по реакции



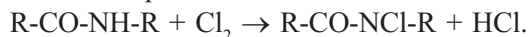
Далее соляная кислота вступает в реакцию с хлорноватистой кислотой:



Механизм действия хлорсодержащих соединений заключается в окисляющем действии кислорода и хлора. Вследствие небольшого размера молекул хлор и кислород попадают в бактериаль-

ную клетку через поры клеточной мембраны путем диффузии [16].

Хлорноватистая кислота, вследствие выделения молекулярного хлора, может действовать не только как окислитель, но и как непосредственно хлорирующее средство. В микробной клетке наряду с процессами окисления может протекать хлорирование amino- и иминогрупп структурных компонентов протоплазмы:



Следует также отметить, что в результате гидролиза гипохлоритов раствор имеет щелочную реакцию, из-за чего происходит частичное омыление жиров, щелочной гидролиз пептидов, образуются растворимые продукты, легко удаляемые с поверхности оборудования: глицерин и соли высших жирных кислот, соли аминокислот.

В литературе указывается на высокую окислительную активность гипохлоритов при pH, близких к 7, когда в растворе имеются соизмеримые концентрации гипохлорит-ионов OCl^- и молекул HOCl . Это связано с возможностью возникновения неустойчивых молекул изохлорноватистой кислоты, структура которой позволяет предполагать наличие у нее повышенной тенденции к отщеплению активного атома кислорода [17]. В других источниках указано, что антимикробная активность хлора и его соединений повышается при понижении pH [16]. Это может быть объяснено тем, что в солянокислой среде активизируется выделение молекулярного хлора. Таким образом, хлорсодержащие ДС наиболее активны в слабокислых и нейтральных растворах.

Для повышения антимикробной активности хлорсодержащих препаратов применяют подкисление или аммонизацию их растворов. Для приготовления активированных растворов ДС в них добавляют соли аммония (нитрат, сульфат, хлорид) в соотношении к активному хлору 1:1, или аммиак в соотношении 1:8. Преимущество активированных растворов заключается в сокращении расхода хлорактивных препаратов и экспозиции. Активированные растворы обесцвечивают ткани, при работе с ними нужно обязательно пользоваться респиратором.

Гипохлориты постепенно разлагаются, поэтому дезинфицирующие средства имеют короткие сроки хранения. Гипохлорит натрия, выпускаемый отечественной промышленностью, в котором содержится 14–17% активного хлора, отличается крайне низкой стабильностью. Имеются сообщения о повышении стабильности растворов гипохлорита натрия за счет снижения в них примеси хлористого натрия, а также путем добавления растворам гипохлорита натрия силиката натрия и

сульфонола, силиката натрия и уксусной кислоты или ее солей, цитраля и др. [18, 19].

Увеличение температуры способствует возрастанию антимикробной активности хлорсодержащих препаратов, однако при повышении температуры скорость разложения нестабильных гипохлоритов увеличивается. Производители оборудования (например, Fresenius) рекомендуют производить дезинфекцию при 37°C.

Самыми распространенными хлорсодержащими ДС являются гипохлориты кальция, натрия и лития. Растворы гипохлорита натрия используются для дезинфекции гемодиализного оборудования: Maranon, Sporotal, Tiutol.

Препараты, содержащие гипохлориты, высокочувствительны к органическим загрязнениям, эффективно нейтрализуются белками, в меньшей степени другими органическими соединениями. Применение гипохлоритов требует тщательной мойки оборудования перед его использованием.

Гипохлориты, диоксид хлора и хлор раздражают слизистые оболочки глаз и верхних дыхательных путей. Необходима тщательная мойка после дезинфекции для удаления остатков дезинфицирующих средств. Дезинфекцию нельзя проводить в присутствии больных.

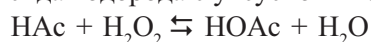
Для дезинфекции аппарата «искусственная почка» ранее использовались 5% растворы гипохлорита натрия, содержащие также 1,6–2% щелочи. В таком растворе гипохлорита натрия споры погибают через 3 часа. Для большей надежности рекомендовали увеличить экспозицию до 4 часов [16].

Хлорсодержащие препараты обладают сильным корродирующим действием на материалы гемодиализного оборудования. Поэтому применять хлорсодержащие средства, не содержащие антикоррозийных добавок (например, раствор средства «Белизна»), в гемодиализной практике категорически не рекомендуется.

Хлорсодержащие препараты с осторожностью можно использовать для дезинфекции аппаратов, содержащих фильтры из полимерных материалов, и в системах гемодиализной водоподготовки. Следует отметить, что хлорсодержащие соединения не совместимы с некоторыми полимерами, например, ацетилцеллюлозой, полиамидами, и не должны быть использованы для их дезинфекции. Использование химически несовместимых с полимерами дезинфицирующих средств может вызвать необратимые разрушения мембран, что потребует их дорогостоящей замены. Даже некоторые из полисульфоновых мембран имеют ограничения в отношении использования хлорсодержащих препаратов (это касается концентрации, pH растворов,

температуры). Условия использования ДС обычно строго регулируются производителями аппаратов «искусственная почка» [20].

Надуксусная кислота – CH_3COOOH (НОАс) – производное пероксида водорода. Синтез надуксусной кислоты может быть осуществлен реакцией ацилирования пероксида водорода уксусной кислотой или ее производными – ангидридом, хлорангидридом. Производные уксусной кислоты взрыво- и пожароопасны. В целях обеспечения безопасности производства для получения разбавленных растворов НОАс, используемых в качестве дезинфицирующих средств, проводят реакцию пероксида водорода с уксусной кислотой:



Количественные характеристики процесса синтеза НОАс были получены в собственном исследовании: константа скорости прямой реакции (k_1) $7.23 \pm 2.42 \cdot 10^{-5}$ л /моль с; константа скорости обратной реакции (k_2) $3.45 \pm 0.55 \cdot 10^{-5}$ л /моль с, константа равновесия ($K_{\text{равн}}$) 2,1 (при 20°C). Время протекания процесса до состояния равновесия, характеризующегося максимальной концентрацией НОАс, составляет более суток в присутствии катализатора и стабилизатора. Очевидно, что приготовление растворов надуксусной кислоты ex tempore в отсутствие специальных добавок и немедленное использование недопустимо.

В водной среде НОАс подвергается обратимому гидролизу на пероксид водорода и уксусную кислоту. Поэтому активными веществами растворов, содержащих НОАс, одновременно являются уксусная кислота и пероксид водорода.

НОАс – неустойчивое соединение, разлагается в водных растворах (параллельно с гидролизом) с образованием уксусной кислоты и молекулярного кислорода. Поэтому растворы надкислот, подлежащие хранению, содержат стабилизаторы перекисных компонентов. Разложение НОАс описывается уравнением: $\text{HOAc} \rightarrow \text{HAc} + 0.5 \text{O}_2$.

НОАс проявляет более мощное антимикробное действие, чем пероксид водорода, и эффективна против широкого спектра микроорганизмов, включая вирусы. Бактерицидная и спороцидная концентрация НОАс – 0,001% и 0,3%; перекиси водорода соответственно 1%, 3% [21, 22].

Обнаружено, что механизм действия НОАс заключается в окислительном разрушении важнейших компонентов клеток и клеточных мембран благодаря образованию сильных окислителей – радикалов $\text{CH}_3\text{COO}\cdot$ и $\text{CH}_3\text{CO}\cdot$ [23]. Под действием НОАс происходит разрыв гидросульфидных и дисульфидных связей в белках и белковых фермен-

тах [24]. Взаимодействие с ненасыщенными участками жирных кислот – структурных компонентов клеточных мембран – приводит к нарушению их моделирующей и транспортной функций [25].

Внутри клетки НОАс может также окислять эстеразы, нарушая при этом соотношение концентраций внутриклеточных компонентов и изменяя направление процесса их переноса через мембрану [26].

В отличие от пероксида водорода НОАс не разрушается каталазой, т.к. разрушает этот фермент [27]. Именно поэтому наибольший эффект действия НОАс наблюдается по отношению к анаэробам, чувствительным к недостатку каталазы и супероксиддисмутазы [26].

Наряду с денатурацией белков НОАс оказывает деструктивное действие на нуклеиновые кислоты [28]. Установлено, что в слабощелочных средах НОАс продуцирует синглетный кислород [29]. J. Hoffman и соавт. предполагают [30], что активными частицами в отношении микроорганизмов являются молекулы синглетного кислорода. P.A. Clapp и соавт. [31] показали, что реакционноспособными частицами являются также образующиеся из НОАс гидроксид-радикалы ($\cdot\text{OH}$) при переносе электронов от восстановленных форм переходных металлов.

Бактерицидное действие НОАс проявляется в концентрации 0,001%, фунгицидное – 0,003%, спороцидное – 0,3% [27]. НОАс активна против вирусов в концентрациях до 0,1% [29]. НОАс также известна как деструктор пирогенов [32].

НОАс и пероксид водорода проявляют синергизм при воздействии на микроорганизмы [33].

Наибольшее антимикробное действие НОАс проявляет при pH=2,03. Оптимальная температура воздействия – 37°C. Понижение кислотности и повышение температуры ведет к снижению скорости инактивации микроорганизмов [34]. При повышении pH и температуры возрастает скорость разложения НОАс [12].

Безопасная концентрация НОАс при нанесении на кожу 0,2–0,4% [35].

Анализируя характеристики дезинфицирующих веществ и препаратов на их основе, можно сделать вывод, что наиболее перспективным для обработки гемодиализного оборудования является использование дезинфицирующих средств на основе надуксусной кислоты. Это обусловлено следующими факторами. НОАс – одно из наиболее эффективных дезинфицирующих веществ против всех форм микроорганизмов при низких концентрациях и экспозициях. НОАс легко разрушает органические соединения, переводя их в низкомолекулярные, растворимые формы (в отли-

чие от альдегидов), не подвергается деструкции под действием ферментов (что характерно для H_2O_2). Это позволяет эффективно производить отмывку гемодиализного оборудования от органических остатков при помощи раствора НОАс параллельно с дезинфекцией. Например, воздействие НОАс на споры *Bacillus anthracis* в присутствии 4% лошадиной сыворотки превышает активность глутарового альдегида в 32 раза, формальдегида – в 64 раза [36].

НОАс умеренно токсична, по окончании обработки самопроизвольно разлагается на нетоксичные продукты – уксусную кислоту и кислород, легко удаляемые с поверхности оборудования.

Таким образом, надуксусная кислота удовлетворяет всем требованиям к дезинфектантам, которые должны [36, 37]:

- 1). обладать широким спектром действия;
- 2). иметь микробицидный эффект;
- 3). хорошо растворяться в воде, или образовывать с ней или воздухом стойкие активные суспензии, эмульсии, аэрозоли, туманы;
- 4). сохранять активность в обеззараживаемой среде;
- 5). не повреждать обеззараживаемые объекты;
- 6). обладать низкой токсичностью и аллергенностью.

Вследствие высокой дезинфицирующей активности НОАс в мире разработано большое количество препаратов на основе НОАс, например, Puristeril (Fresenius Germany), Dialox (L'Air Liquide France), Actril, Renaline (Minntech, USA), Peracidin (HDC Medical, Australia) [20], меделокс (НПО «Нефрон», Россия), рекомендованных для использования в гемодиализной практике.

Средства на основе надуксусной кислоты широко используются в пищевой промышленности вследствие их низкой токсичности.

На территории Российской Федерации Министерством здравоохранения из вышеперечисленных разрешено к применению средство Puristeril (Fresenius, Germany); регистрация 0046-99 от 22.12.99. Это средство представляет собой жидкий концентрат, содержащий 4,4% (масс.) надуксусной кислоты, 28% пероксида водорода, 8% уксусной кислоты. Разрешено также средство меделокс (НПО «Нефрон», Россия), регистрация № 779918.238.P000008.02.03 от 06.02.03. Дезинфицирующее средство меделокс рекомендовано для обработки всех типов гемодиализных аппаратов (Fresenius, Althin, Gambro, Bellco, Baxter, Hospal, B.Braun, Nikicca, Cobe). Средство меделокс представляет собой прозрачную бесцветную жидкость без механических примесей, со слабым запахом

уксусной кислоты. В состав средства входят: активные вещества – надуксусная кислота ($5,5 \pm 2,0\%$), пероксид водорода ($26,0 \pm 6,0\%$), уксусная кислота, вода, катализатор реакции синтеза надуксусной кислоты, стабилизатор перекисных компонентов, остальное – вода. pH неразбавленного раствора – 1.

Дезинфекции подвергаются трубки и внутреннее полости аппарата «искусственная почка», соприкасающиеся с подающейся в аппарат очищенной водой, а также с концентрированными и разбавленными гемодиализирующими растворами, поступающими в диализатор, и с отработанными дезинфицирующими растворами.

После использования дезинфицирующего средства необходима промывка аппарата в течение не менее 25 мин деминерализованной водой. Контроль за остаточным содержанием дезинфектанта осуществляется с помощью йод-крахмальных индикаторных полосок или жидкого йод-крахмального индикатора на перекисные соединения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ледебо И. Ацетатный и бикарбонатный диализ. *Вестелье картинки*, М., 1999
2. Larsen. H Halophilism. In: Gunsalus IC, Stanier RY, eds. *The Bacteria*. Vol. 4. Academic Press, New York, 1962: 297-342
3. Larsen H Biochemical aspects of extreme halophilism. In: Rose AN, Wilkinson JF (eds.) *Advances in Microphysiology*. Academic Press, London and New York, 1967: 97-132
4. Mohr V, Larsen H. On the structural transformations and lysis of Halobacterium salinarum in hypotonic and isotonic solutions. *J Gen Microbiol* 1963; 31: 267-280
5. Dunn J. Algae kills dialysis patients in Brazil. *News in BMJ* 1996; 312: 1183-1184
6. Kulander L, Nisbeth U, Danielsson BG, Eriksson O. Occurrence of endotoxin in dialysis from 39 dialysis units. *J Hosp Infect* 1993; 24: 29-37
7. Cappelli G, Perrone S, Ciuffreda A. Water quality for on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl 5]: 12-16
8. Lonnemann G. Should ultra-pure dialysate be mandatory? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 55-59
9. Pontoriero G, Pozzoni P, Andrulli S. The quality of dialysis water. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 7]: 21-25
10. Дезинфекционное дело (приложение к журналу) 1999; 4: 14
11. Роуз Э. *Химическая микробиология*. Мир, М., 1971
12. Бреттль Р. Альдегиды. В: Стоддарт ДФ, ред. *Общая органическая химия*. Химия, М., 1982; т.2: 488-569
13. Рутала ВА. Дезинфекция, стерилизация и удаление отходов. В: Венцел РП, ред. *Внутрибольничные инфекции*. Медицина, М., 1990: 159-211
14. Федорова ЛИ, Арефьева ЛС, Путинцева НА, Веремкович НА. *Современные средства дезинфекции. Характеристика, назначение, перспективы*. Медицина, М., 1991
15. Scott EM, Gorman SP. Glutaraldehyde. In: Block SS, ed. *Disinfection, sterilization, and preservation*. 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins, New York, 2001: 361-381
16. Васьков ВИ. *Антимикробные средства и методы дезинфекции*. Медицина, М., 1977
17. Некрасов БВ. *Основы общей химии*. Том 1. Химия, М., 1965
18. АС № 1181990, 1985. *Способ стабилизации раствора гипохлорита щелочного или щелочноземельного металла*. Колесников ИВ, Михайлов ЛА, Ламбрев ВГ. БИ 1985; (36): 91
19. АС № 1407901, 1988. *Способ стабилизации раствора гипохлорита щелочного или щелочноземельного металла*. Колесников ИВ, Орлов ВВ, Михайлов ЛА. БИ 1988; (25): 108
20. Dychdala GR. Chlorine and Chlorine compounds. In: Block SS, ed. *Disinfection, sterilization, and preservation*. 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins, New York, 2001: 135-157
21. Favero MS, Bond WW. Chemical disinfection of medical and surgical materials. In: Block SS, ed. *Disinfection, sterilization, and preservation*. 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins, New York, 2001: 881-917
22. Baldry MGC. The bactericidal, fungicidal and sporicidal properties of hydrogen peroxide and peracetic acid. *J Appl Bacteriol* 1983; 54: 417-423
23. Faraci MM, Marquis RE, Rutherford GC, Shin SY. Sporicidal action of peracetic acid and protective effects of transition metal ions. *J Ind Microbiol* 1995; 15: 486-492
24. Davis BD, Dulbecco R, Eisen HN. *Microbiology including human and molecular genetic*. 3rd ed. Harpet & Row, London, 1980
25. Baldry MGC, Fraser JAL. Disinfection with peroxygens. In: Payne KR, ed. *Industrial Biocides*. John Wiley & Sons, New York, 1988: 91-116
26. Fraser JAL. *Novel application of peracetic acid in industrial disinfection*. In: Chempec-86 BACS Symposium, 1986: 65-69
27. Greenspan F, MacKellar DG. The application of peracetic acid germicidal washes to mold control of tomatoes. *Food Technology* 1951; 5: 95-97
28. Maillard JY, Beggs TS, Day MJ et al. Damage to Pseudomonas aeruginosa PA01 bacteriophage F116 DNA by biocides. *J Appl Bacteriol* 1996; 80: 540-544
29. Evans DH, Stuart P, Roberts DH. Disinfection of animal viruses. *Br Vet J* 1977; 133: 356-359
30. Hofmann J, Jusdt G, Pritzkow W et al. Bleaching activators and mechanism of bleaching activation. *J Pract Chem* 1992; 334: 293-297
31. Clapp PA, Davies MJ, French MS et al. The bactericidal action of peroxides: an E.P.R. spin-trapping study. *Free Radic Res* 1994; 21: 147-167
32. Darbord JC, DeCool A, Goury V et al. Biofilm model for evaluating hemodialyzer reuse processing. *Dialysis and Transplantation* 1992; 21: 644-650
33. Alasri A, Valverde M, Rogues C et al. Sporicidal properties of peracetic acid and hydrogen peroxide, alone and in combination, in comparison with chlorine and formaldehyde for ultrafiltration membrane disinfection. *Can J Microbiol* 1993; 39: 52-60
34. Пудова ОБ, Никольская ВП, Буянова ВВ, Титова КВ. Количественная оценка спороцидной активности различных модификаций пероксигидратов фторида калия, перекиси водорода, надуксусной кислоты. *Дезинфекционное дело* 1999; 3: 19-22
35. Ляровский ПП, Глейберман СЕ, Панкратова ГН, Ярославская ЛА. Токсико-гигиенические аспекты применения дезинфицирующих средств на основе перекиси водорода и ее производных. В: *Химия и технология дезинфицирующих средств для медицины, пищевой промышленности и сельского хозяйства на основе перекиси водорода и ее производных*. Горький, 1982: 22-25
36. Malchesky PS. Medical applications of peracetic acid. In: Block SS, ed. *Disinfection, sterilization, and preservation*. 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins, New York, 2001: C 49, 979-995
37. Харкевич ДА. *Фармакология*. ГОЭТАР-МЕД, М., 1999
38. Крылов ЮФ, Бобырев ВМ. *Фармакология*. Медицина, М., 1999

Поступила в редакцию 23.05.2005 г.

© В.Н.Спиридонов, Ю.А.Борисов, Э.Б.Лебедева, Е.Н.Левыкина, Е.Д.Суглобова, 2005
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.092.12

*В.Н. Спиридонов, Ю.А. Борисов, Э.Б. Лебедева, Е.Н. Левыкина,
Е.Д. Суглобова*

ГОДЫ И ЖИЗНЬ (КАК ОБЪЕКТИВНАЯ РЕАЛЬНОСТЬ) НА РЕГУЛЯРНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

V.N.Spiridonov, Yu.A.Borisov, E.B.Lebedeva, E.N.Levykina, E.D.Suglobova

YEARS AND LIFE (AS OBJECTIVE REALITY) ON REGULAR HEMODIALYSIS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Анализ клинико-лабораторных и биофизических показателей, характеризующих метаболические сдвиги у пациентов на хроническом гемодиализе, при длительном наблюдении. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В течение 201 сеанса регулярного гемодиализа обследовали 108 больных с терминальной стадией ХПН. 36 человек обследовали повторно, через 1,5 года после начала наблюдения, и 22 пациента – еще раз через 5,3 года. У 59 больных определяли уровень паратиреоидного гормона в крови. Достоверность различия данных до и после сеанса гемодиализа ($p < 0,05$) оценивали по величине коэффициента Стьюдента, эффективность гемодиализа – по величине Kt/V . Выживаемость больных рассчитывали моментным методом, определяли среднюю продолжительность жизни пациентов в отделении и ее дисперсию. Кислотный гемолиз производили по Терскову и Гительзону, ультразвуковой – с использованием аппарата для ультразвуковой терапии УЗТ-1.03 У. Осмотическую резистентность определяли в 0,45% растворе NaCl колориметрически. Содержание паратиреоидного гормона в крови определяли иммуноферментным методом, а все остальные клинические показатели – в соответствии со стандартными унифицированными методиками. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** За последнее десятилетие выявлено двукратное увеличение среднего срока жизни больных. Отмечена положительная динамика в отношении показателей состояния сердечно-сосудистой системы: с длительностью лечения гемодиализом отрицательно коррелировали систолическое артериальное давление ($r = -0,246 \pm 0,070$, $p < 0,001$ до сеанса; $r = -0,349 \pm 0,067$, $p < 0,0001$ после сеанса), диастолическое артериальное давление ($r = -0,286 \pm 0,069$, $p < 0,001$ до сеанса; $r = -0,340 \pm 0,068$, $p < 0,0001$ после сеанса) и пульсовое давление после сеанса ($r = -0,293 \pm 0,069$, $p < 0,0001$). Установлена корреляция электролитного статуса плазмы с длительностью лечения гемодиализом: концентрация Na^+ до сеанса гемодиализа уменьшалась ($r = -0,232 \pm 0,070$, $p = 0,001$), а Ca^{2+} – возрастала ($r = -0,327 \pm 0,068$, $p < 0,0001$). Повышение интенсивности белкового обмена выразилось в постепенном увеличении концентрации общего белка крови ($r = 0,234 \pm 0,080$, $p = 0,001$), альбумина ($r = 0,157 \pm 0,071$, $p = 0,028$) и концентрации мочевины в плазме крови ($r = 0,229 \pm 0,070$, $p = 0,001$). Сухой вес пациентов со временем снижался ($r = -0,264 \pm 0,068$, $p < 0,0001$). Возрастала стабильность эритроцитарных мембран: время кислотного гемолиза сокращалось ($r = -0,152 \pm 0,071$, $p = 0,034$ до сеанса), увеличивался гематокрит ($r = 0,190 \pm 0,070$, $p = 0,008$ до сеанса). Приведены коэффициенты корреляции артериального давления с весом больных до и после сеанса гемодиализа, а также с концентрацией Na^+ в плазме крови, отмечен их достаточно стабильный статус, за исключением показателей минерального обмена: даже при оптимальных величинах фосфорно-кальциевого произведения активность щелочной фосфатазы за 8–9 лет лечения хроническим гемодиализом возрастает более чем на 66%. На основе анализа клинико-лабораторных показателей вскрыты наиболее вероятные механизмы нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, белково-липидного обмена, водно-электролитного и нутриционного статусов и определены приоритетные направления их коррекции. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В случае успешной адаптации больного к лечению регулярным гемодиализом в начальный период времени, в последующие 2–3 года состояние пациента постепенно улучшается, а затем на протяжении еще 7–9 лет остается вполне стабильным. При высоком качестве гемодиализной терапии эффективно корректируются нарушения белкового и липидного обменов, поддерживается нутриционный статус, адекватно корректируется анемия и не ухудшаются показатели сердечно-сосудистой системы. При этом клеточные структуры стабилизируются, улучшается состояние мембранных систем. Проблематичным остается лишь неудовлетворительное состояние минерального обмена.

Ключевые слова: гемодиализ, хроническая почечная недостаточность, длительность жизни пациентов, клинико-лабораторные показатели.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation is an analysis of clinico-laboratory and biophysical indices characterizing the metabolic shifts in chronic hemodialysis patients under continuous observation. **PATIENTS AND METHODS.** During 201 sessions of regular hemodialysis 108 patients with the terminal stage of CRF were examined. Repeated examinations were performed on 36 patients within 1.5 years after the observations were started, 22 patients were examined once more within 5.3 years. The level of parathyroid hormone in blood was determined in 59 patients. Reliability of differences in the data before and after the hemodialysis sessions ($p < 0.05$) was estimated by the value of Student's coefficient, the hemodialysis effectiveness - by the value Kt/V . Survival of the patients was calculated by the moment method, the average period of life at the hospital department and its dispersion were also determined. Acid hemolysis was performed after Terskov and Gitelson, ultrasonic - with the apparatus of ultrasonic therapy UST-1.03 U. Osmotic resistance was determined in a 0.45% solution of NaCl calorimetrically. The immunoenzymic method was used to determine the content of parathyroid hormone in blood, all other clinical parameters were determined according to standard

unified methods. **RESULTS.** For the recent decade the average term of life of these patients has become two times longer. Positive dynamics was noted in the indices of the state of the cardio-vascular system: the duration of hemodialysis treatment had negative correlation with systolic arterial pressure ($r = -0.246 \pm 0.070$, $p < 0.001$ before session; $r = -0.349 \pm 0.067$, $p < 0.0001$ after session), diastolic arterial pressure ($r = -0.286 \pm 0.069$, $p < 0.001$ before session; $r = -0.340 \pm 0.068$, $p < 0.0001$ after session), and pulse pressure after session ($r = -0.293 \pm 0.069$, $p < 0.0001$). A correlation was established of the electrolyte status of plasma with the duration of hemodialysis treatment: Na^+ concentration before hemodialysis session decreased ($r = -0.232 \pm 0.070$, $p = 0.001$), and Ca^{2+} - increased ($r = -0.327 \pm 0.068$, $p < 0.0001$). The increased intensity of protein metabolism was expressed as a gradually increased concentration of the total blood protein ($r = 0.234 \pm 0.080$, $p = 0.001$), albumin ($r = 0.157 \pm 0.071$, $p = 0.028$) and urea concentration in blood plasma ($r = 0.229 \pm 0.070$, $p = 0.001$). Dry weight of the patients decreased in due course ($r = -0.264 \pm 0.068$, $p < 0.0001$). Stability of the erythrocyte membranes grew up: acid hemolysis time shortened ($r = -0.152 \pm 0.071$, $p = 0.034$ before session), hematocrit increased ($r = 0.190 \pm 0.070$, $p = 0.008$ before session). Coefficients of correlation of arterial pressure with the patients' weight before and after hemodialysis sessions are presented as well as with the concentration of Na^+ in blood plasma. Their sufficiently stable status was noted with the exception of the mineral metabolism indices. Even with the optimal values of the phosphorus-calcium product activity of alkaline phosphatase becomes 60% higher for 8-9 years of chronic hemodialysis treatment. An analysis of clinico-laboratory indices disclosed the most possible mechanisms of impairments of the cardio-vascular system, protein-lipid metabolism, water-electrolyte and nutritional status. The priority directions in correction are determined. **CONCLUSION.** In case of successful adaptation of the patient to regular hemodialysis treatment at the initial period his condition gradually becomes better in the following 2-3 years, and later for 7-9 years remains fairly stable. The high quality hemodialysis therapy effectively corrects the impaired protein and lipid metabolism, maintains nutritional status, adequately corrects anemia, and the cardio-vascular system parameters do not deteriorate. The cellular structures become stable, the membrane systems improve. The state of mineral metabolism is the only thing that remains problematic.

Key words: hemodialysis, chronic renal failure, patients' duration of life, clinic-laboratory indices.

ВВЕДЕНИЕ

Гемодиализ как способ сохранения и, следовательно, организации всей жизни пациентов стал объективной реальностью для многих тысяч больных. Сотни исследований посвящены оценке состояния жизнедеятельности пациентов, хронически получающих заместительную почечную терапию. Объектом исследования стали самые различные стороны этой разновидности лечебных процедур при хронической болезни почек: от сравнения эффективности различных типов диализа до сравнения их стоимости [1, 2], от классического анализа вариантов изменений катаболических и анаболических процессов у пациентов до математического их моделирования и т.д.

Одним из вопросов, наиболее часто обсуждаемых в среде специалистов по диализной терапии, является следующий: если продолжительность жизни пациента, получающего заместительную гемодиализную терапию, достаточно велика, в какой степени метаболические сдвиги в его организме в этот период дадут ему возможность интеграции в среду практически здоровых людей? И проблема здесь не только в оценке качества жизни. Понятие качества жизни, определяемое, как правило, путем анализа опросных листов, заполняемых пациентами и во многом отражающее их психологический и психофизический статус, все же несет в себе отпечаток субъективизма, и лишь косвенно отражает объективные данные и о состоянии организма больных, и о качестве медицинской помощи, им предоставляемой [3, 4]. Поэтому предметом нашего ретроспективного исследования стал анализ исключительно объективных данных клинических и биофизических исследований.

Современные постановочные работы, как правило, отличаются высоким уровнем дизайна и охватывают чрезвычайно широкие выборки пациентов. Однако при этом сроки наблюдения за больными весьма редко оказываются достаточно длительными: даже при оценке рисков смертности период стандартного исследования, как правило, не превышает 3–4 лет [5–7]. Еще реже встречаются продолжительные мониторинговые обследования, предметом которых являются конкретные лица, годами получающие заместительную почечную терапию. В то же время анализ именно объективных данных, отражающих физическое состояние организма, представляется весьма актуальным.

Наше исследование, напротив, является ретроспективным и длительным. Оно, строго говоря, не было запланировано заранее как вариант аналитической работы, но результаты оказались интересными, и мы сочли возможным ознакомить с ними широкий круг врачей диализных отделений.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Группы больных. В течение 201 сеанса регулярного гемодиализа обследовано 108 больных с терминальной стадией ХПН. Обследованная группа состояла из 66 мужчин и 42 женщин в возрасте от 17 до 69 лет. Средний возраст составлял $43,29 \pm 1,22$ года. У 94 больных диагностирован хронический гломерулонефрит, у 2 больных – хронический пиелонефрит, у 5 – поликистоз почек и вторичный пиелонефрит, у 3 больных – сахарный диабет, диабетическая нефропатия, у 2 – мочекаменная болезнь и вторичный пиелонефрит и еще у 2 больных присутствовали прочие заболевания почек.

Все больные получали сеансы стандартного гемодиализа. Количество сеансов колебалось в пределах от 3 до 2580, и составило 589 ± 42 в среднем, то есть средняя длительность лечения регулярным гемодиализом равнялась $3,8 \pm 0,3$ года. Измерения производились до и после сеанса. Достоверность различия данных до и после сеанса гемодиализа ($p < 0,05$) оценивалась по величине коэффициента Стьюдента (t), который рассчитывался методом попарных сравнений сопряженных вариантов.

У 36 больных измерения проводились повторно после первичного определения резистентности взятых у них эритроцитов. Эта группа больных состояла из 18 мужчин и 18 женщин; средний возраст больных составил $42,3 \pm 2,1$ года. У 34 больных из этой группы диагностирован хронический гломерулонефрит, у одного больного – ревматоидный артрит и амилоидоз почек и у одного больного – мочекаменная болезнь и вторичный пиелонефрит. В начале наблюдения средний срок лечения регулярным гемодиализом составлял $2,6 \pm 0,5$ лет. К этому времени количество сеансов, полученных больными, составляло в среднем 400 ± 73 , а при повторном измерении – уже 623 ± 82 сеанса, поскольку продолжительность лечения регулярным гемодиализом к моменту повторного обследования возросла до $4,0 \pm 0,5$ лет.

Из 36 наблюдаемых больных у 22 измерения показателей были проведены еще раз через 5–6 лет лечения. Эта группа состояла из 12 мужчин и 10 женщин. Средний возраст пациентов составлял $39,4 \pm 3,2$ лет. У 18 больных был диагностирован хронический гломерулонефрит, у двух больных – поликистоз почек и вторичный пиелонефрит, у одной больной – ревматоидный артрит и амилоидоз почек и у одного больного – мочекаменная болезнь и вторичный пиелонефрит. На момент начала наблюдения количество полученных сеансов составляло в среднем 423 ± 83 сеанса, что соответствовало $2,7 \pm 0,5$ лет лечения регулярным гемодиализом. Через 5–6 лет наблюдения число сеансов, полученных больными, составило уже 1274 ± 85 , что соответствовало продолжительности диализного лечения $8,2 \pm 0,5$ года.

Группа с известным уровнем ПТГ. Начиная с 1998 года, у некоторых больных определяли содержание паратиреоидного гормона в крови. Эти 59 пациентов составили группу для исследования, включавшую в себя 30 мужчин и 29 женщин в возрасте от 17 до 68 лет (средний возраст $44,6 \pm 1,9$ лет). Количество сеансов гемодиализа, полученное представителями этой группы, варьировало от 10 до 2580 (в среднем 956 ± 86). У 53 больных диагностирован хронический гломерулонефрит, у 4

пациентов – поликистоз почек и вторичный пиелонефрит, у одного больного – первичный пиелонефрит и еще у одной больной – амилоидоз почек как осложнение ревматоидного артрита.

Расчет эффективности гемодиализа. Эффективность гемодиализа оценивалась по величине Kt/V , которая рассчитывалась по формуле D.T. Daugirdas (1996):

$$Kt/V = -\ln(Ur_2/Ur_1 - 0,008 \cdot t) + (4 - 3,5 \cdot Ur_2/Ur_1) \cdot (P1 - P2)/P2,$$

где:

$-\ln$ – отрицательный натуральный логарифм;

Ur_1 – уровень мочевины в сыворотке крови до гемодиализа (ммоль/л);

Ur_2 – уровень мочевины в сыворотке крови после гемодиализа (ммоль/л);

t – продолжительность сеанса гемодиализа (час);

$P1$ – вес больного до гемодиализа (кг);

$P2$ – вес больного после гемодиализа (кг)

Расчет средней продолжительности жизни. Интегральным показателем качества проводимых сеансов в отделении гемодиализа является длительность жизни пациентов. Выживаемость больных на гемодиализе рассчитывалась моментным методом, а после получения таблиц дожития определялась средняя продолжительность жизни пациентов в отделении и ее дисперсия [8, 9].

Используемые методы лабораторной диагностики. Методики определения кислотной (химической), ультразвуковой и осмотической резистентности эритроцитов подробно описаны [10].

Содержание паратиреоидного гормона в крови определялось иммуноферментным методом.

Все остальные клинические показатели определялись в соответствии со стандартными унифицированными методиками [11, 12].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний срок жизни больного, получающего лечение регулярным гемодиализом, – наиболее информативный (объективный) показатель эффективности работы отделения. Средние сроки жизни больных в отделении хронического гемодиализа СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова за последние десять лет представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, использование бикарбонатного диализирующего раствора, приготовленного на основе особо чистой воды, применение эритропоэтина и препаратов-модуляторов фосфорно-кальциевого обмена, мониторинг артериального давления с его коррекцией гипотензивными средствами, ряд других мероприятий, проводимых в ходе гемодиализной процедуры, за десятилетие привели к почти двукратному увеличению средне-

Таблица 1

Средний срок жизни больных в отделении гемодиализа СПбГМУ за последние 10 лет

Год	Средний срок жизни в годах $\bar{X} \pm m$
1993	7,42 $\pm$ 0,15
1994	10,16 $\pm$ 0,19
1995	7,87 $\pm$ 0,19
1996 – 1997*	8,35 $\pm$ 0,58
1998	10,44 $\pm$ 0,27
1999	9,34 $\pm$ 0,21
2000	10,26 $\pm$ 0,18
2001	12,73 $\pm$ 0,31
2002	12,27 $\pm$ 0,25
2003	14,24 $\pm$ 0,17

Примечание: здесь и далее в табл. 4 и 5: $\bar{X}$ – среднее значение; m – средняя квадратичная ошибка среднего. * – в связи со смертью лишь одного больного, наступившей в 1996 году, расчет выживаемости производился за два года.

го срока жизни больных в нашем отделении: с 7,42 $\pm$ 0,15 лет до 14,24 $\pm$ 0,17 лет.

Двукратное возрастание продолжительности жизни пациентов гемодиализа безусловно является результатом позитивных метаболических сдвигов, которые, на первый взгляд, должны напрямую выразиться в положительной динамике основных

лабораторных показателей, объективно отражающих состояние организма. Однако результаты наших исследований не столь однозначны.

В табл. 2 приведены коэффициенты корреляции между клиническими, биохимическими показателями и длительностью лечения для всей обследованной группы пациентов (108 чел.), которые получили 201 сеанс исследуемого регулярного гемодиализа.

Как видно из таблицы, положительная динамика наблюдалась в отношении показателей состояния сердечно-сосудистой системы: достоверно снижалось систолическое, диастолическое, среднее давление, а также пульсовое давление после диализа. Электролитный статус плазмы коррелировал с длительностью лечения гемодиализом – концентрация Na^+ достоверно снижалась ($r = -0,232 \pm 0,070$) наряду с более выраженной тенденцией к увеличению концентрации $\text{Ca}^{2+}_{\text{общ}}$ ($r = 0,327 \pm 0,068$). Применение активных форм витамина D_3 в сочетании с использованием низкокальциевого диализирующего раствора (концентрация $\text{Ca}^{2+} - 1,25-1,5$ ммоль/л) при соблюдении соответ-

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между длительностью лечения регулярным гемодиализом и клинико-лабораторными показателями (n = 201)

Показатели	Коэффициенты корреляции $r = \bar{X} \pm m$	t	p
Гематокрит до сеанса гемодиализа	0,190 $\pm$ 0,070	2,70	= 0,008
Гематокрит после сеанса гемодиализа	0,261 $\pm$ 0,069	3,77	< 0,001
Гемоглобин	0,016 $\pm$ 0,072	0,22	= 0,186
Эритроциты	0,040 $\pm$ 0,072	0,56	= 0,579
Время кислотного гемолиза до сеанса гемодиализа	-0,152 $\pm$ 0,071	2,09	= 0,034
Время кислотного гемолиза после сеанса гемодиализа	-0,086 $\pm$ 0,072	1,20	> 0,05
Время ультразвукового гемолиза до сеанса гемодиализа	0,086 $\pm$ 0,072	1,20	> 0,05
Время ультразвукового гемолиза после сеанса гемодиализа	0,165 $\pm$ 0,071	2,33	= 0,021
АД систолическое до сеанса гемодиализа	-0,246 $\pm$ 0,070	3,54	= 0,001
АД систолическое после сеанса гемодиализа	-0,349 $\pm$ 0,067	5,19	< 0,0001
АД диастолическое до сеанса гемодиализа	-0,286 $\pm$ 0,069	4,16	< 0,001
АД диастолическое после сеанса гемодиализа	-0,340 $\pm$ 0,068	5,04	< 0,0001
АД пульсовое до сеанса гемодиализа	-0,136 $\pm$ 0,071	1,91	> 0,05
АД пульсовое после сеанса гемодиализа	-0,293 $\pm$ 0,069	4,27	< 0,0001
АД среднее до сеанса гемодиализа	-0,261 $\pm$ 0,069	3,77	< 0,0001
АД среднее после сеанса гемодиализа	-0,352 $\pm$ 0,067	5,24	< 0,0001
Натрий плазмы до сеанса гемодиализа	-0,232 $\pm$ 0,070	3,32	= 0,001
Натрий плазмы после сеанса гемодиализа	0,053 $\pm$ 0,071	0,74	> 0,05
Кальций плазмы до сеанса гемодиализа	0,327 $\pm$ 0,068	4,82	< 0,0001
Кальций плазмы после сеанса гемодиализа	0,143 $\pm$ 0,071	1,99	= 0,046
Фосфорно-кальциевое произведение до сеанса гемодиализа	0,178 $\pm$ 0,071	2,52	= 0,013
Фосфорно-кальциевое произведение после сеанса гемодиализа	0,036 $\pm$ 0,071	0,5	= 0,64
Щелочная фосфатаза, активность	0,366 $\pm$ 0,067	5,48	= 0,0001
Вес до сеанса гемодиализа	-0,247 $\pm$ 0,070	3,55	< 0,0001
Вес после сеанса гемодиализа	-0,264 $\pm$ 0,069	3,81	< 0,0001
Общий белок плазмы	0,234 $\pm$ 0,070	3,35	= 0,001
Альбумин плазмы	0,157 $\pm$ 0,071	2,2	= 0,028
Мочевина плазмы до сеанса гемодиализа	0,229 $\pm$ 0,070	3,28	= 0,001
Мочевина плазмы после сеанса гемодиализа	-0,089 $\pm$ 0,072	1,24	= 0,214
Холестерин	-0,219 $\pm$ 0,070	3,13	= 0,002
Kt/V	0,349 $\pm$ 0,067	5,19	< 0,0001

Примечание: здесь и далее в табл. 3: $\bar{X}$ – среднее значение; r – среднее значение коэффициента корреляции; m – средняя квадратичная ошибка среднего; n – число сеансов гемодиализа, вошедших в исследование.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между весом больного, содержанием Na^+ в плазме крови и видами артериального давления

Показатели	Вес до сеанса гемодиализа $r = \bar{X} \pm m$ p	Вес после сеанса гемодиализа $r = \bar{X} \pm m$ p	Концентрация Na^+ в плазме до сеанса гемодиализа $r = \bar{X} \pm m$ p
АД систолическое до сеанса гемодиализа	0,168±0,070 p = 0,017	0,166±0,070 p = 0,018	0,263±0,068 p = 0,0001
АД систолическое после сеанса гемодиализа	0,209±0,069 p = 0,003	0,212±0,069 p = 0,003	0,186±0,070 p = 0,008
АД диастолическое до сеанса гемодиализа	0,235±0,070 p = 0,001	0,235±0,070 p = 0,001	0,258±0,069 p = 0,0001
АД пульсовое до сеанса гемодиализа	0,197±0,070 p = 0,005	0,196±0,070 p = 0,005	0,186±0,070 p = 0,008
АД пульсовое после сеанса гемодиализа	0,143±0,070 p = 0,044	0,147±0,070 p = 0,037	0,075±0,071 p = 0,291
АД среднее до сеанса гемодиализа	0,156±0,070 p = 0,027	0,153±0,070 p = 0,030	0,270±0,068 p = 0,0001
АД среднее после сеанса гемодиализа	0,218±0,069 p = 0,002	0,220±0,069 p = 0,002	0,205±0,069 p = 0,004

ствующих ограничений в диете обеспечивало постепенное преодоление гипокальциемии. Особого внимания заслуживают результаты, характеризующие состояние белкового и липидного обмена. Так, с длительностью лечения регулярным гемодиализом коррелировала концентрация общего белка плазмы крови ($r = 0,234 \pm 0,070$), а также имела тенденция к возрастанию содержания альбумина, хотя корреляция здесь не столь значительна ($r = 0,157 \pm 0,071$). Увеличение интенсивности белкового обмена выражалось, прежде всего, возрастанием концентрации мочевины плазмы крови, определяемой до сеанса гемодиализа. В то же время содержание холестерина плазмы крови имело тенденцию к снижению. Додиализный вес пациентов также уменьшался и, что особенно важно, снижался их сухой вес.

Важными являются данные, представленные в табл. 2, которые отражают состояние клеточных мембран, в частности эритроцитарных, на фоне многолетнего влияния на них гемодиализной терапии. Так, прослеживалась тенденция к сокращению времени кислотного гемолиза с одновременным увеличением времени гемолиза ультразвукового, хотя и не очень выраженная. Такая направленность изменений указанных характеристик резистентности эритроцитарных мембран, как было показано нами раньше [10], означает возрастание их стабильности. Значения гематокрита, определяемые как до, так и после сеанса гемодиализа, также положительно коррелировали с длительностью лечения ($r = 0,190 \pm 0,070$ и $r = 0,261 \pm 0,069$ соответственно).

В табл. 3 приведены коэффициенты корреляции артериального давления с весом больных до и после сеанса гемодиализа и с концентрацией Na^+ в плазме крови.

Необходимо отметить, что диастолическое давление до сеанса имело достоверную положительную связь только с содержанием Na^+ в плазме ($r = 0,268 \pm 0,068$; $p = 0,0001$), и поэтому остальные значения коэффициентов корреляции для этого показателя не вошли в табл. 3.

Диастолическое давление имело такую же связь с весом больного и содержанием Na^+ в плазме, но только после сеанса. Достоверная связь пульсового давления после диализа с содержанием Na^+ в плазме не обнаружена, но выявлена его достоверная слабая положительная связь с весом больного как до, так и после сеанса.

Обращает на себя внимание тот факт, что потеря веса на диализе, которая измерялась в процентах к исходному весу и колебалась от 0,4 до 9,6%, составляя в среднем $4,49 \pm 0,12\%$, никак не коррелировала с показателями артериального давления.

Наибольший интерес, на наш взгляд, вызывают данные, полученные при использовании метода парных сравнений для групп больных, обследованных неоднократно. Эти результаты представлены в табл. 4 и 5. Следует отметить, что, как правило, проводилось обследование тех пациентов, у которых период адаптации к процедуре был уже завершен, поскольку к моменту начала исследования больные, входящие в выделенную группу из 36 человек, в среднем уже получили 400 ± 73 сеанса гемодиализа. Поэтому данные, полученные в начале исследования и через 1,5 года, а для указанной подгруппы, состоящей из 22 больных (к началу исследования эти пациенты получили в среднем 422 ± 83 сеанса гемодиализа) и через 5,3 года, характеризуют состояние пациентов на хроническом гемодиализе, давно ставшем для них «образом жизни».

После проведения, в среднем, 224 сеансов гемодиализа (см. табл. 4) достоверно возрос гематокрит, определяемый до сеанса ($0,247 \pm 0,010$ до $0,267 \pm 0,010$; $t = 2,46$; $p < 0,05$). Однако достоверного увеличения ни количества эритроцитов, ни концентрации гемоглобина и величины цветового показателя не выявлено. Среди биофизических показателей достоверно изменялась лишь ультразвуковая резистентность эритроцитов, характеризующая механическую прочность их мембран ($2,47 \pm 0,10$ до $2,84 \pm 0,14$; $t = 2,3$; $p < 0,05$). Состояние же

сердечно-сосудистой системы, во всяком случае, не ухудшалось: мы зафиксировали лишь некоторое снижение артериального давления: систолического – после сеанса гемодиализа (с $135,2 \pm 5,5$ до $124,5 \pm 4,5$ мм.рт.ст.; $t=2,33$; $p<0,05$) и диастолического – до сеанса (с $88,9 \pm 4,0$ до $81,0 \pm 2,0$ мм. рт. ст.; $t=2,12$; $p<0,05$). Следует отметить, что в начале исследования значения артериального давления не были слишком высоки. В течение полутора лет

диализной терапии достоверно снизилась концентрация Na^+ в плазме крови больных (с $139,2 \pm 0,7$ до $137,3 \pm 0,6$ ммоль/л; $t=2,66$; $p<0,05$) при неизменной концентрации K^+ , что свидетельствует об эффективности мероприятий по стабилизации электролитного статуса больных.

Наблюдаемое увеличение преддиализной концентрации Ca^{2+} в плазме крови при неизменном уровне фосфатов – прогностически благоприятный

Таблица 4

Исходные и повторные (через 1,5 года) значения клинико-лабораторных показателей (n = 36)

Показатели	Исходные данные (после 2,5 лет лечения гемодиализом) $\bar{X} \pm m$	Повторные данные (после 4 лет лечения гемодиализом) $\bar{X} \pm m$	% изменения	p
Гематокрит до сеанса гемодиализа	$0,247 \pm 0,010$	$0,267 \pm 0,009$	8,1	$<0,05$
Гематокрит после сеанса гемодиализа	$0,277 \pm 0,010$	$0,286 \pm 0,011$	3,2	$>0,05$
Гемоглобин, г/л	$86,22 \pm 2,86$	$87,69 \pm 2,51$	1,7	$>0,05$
Эритроциты, $10^{12}/л$	$2,74 \pm 0,09$	$2,76 \pm 0,08$	0,7	$>0,05$
СОЭ, мм/час	$32,06 \pm 2,81$	$37,58 \pm 2,63$	17,2	$>0,05$
Цветовой показатель	$0,940 \pm 0,005$	$0,950 \pm 0,009$	1,1	$>0,05$
Ретикулоциты, %	$0,74 \pm 0,08$	$0,82 \pm 0,07$	10,8	$>0,05$
Время кислотного гемолиза до сеанса гемодиализа, мин	$3,493 \pm 0,096$	$3,278 \pm 0,107$	-6,1	$>0,05$
Время кислотного гемолиза после сеанса гемодиализа, мин	$3,134 \pm 0,102$	$2,951 \pm 0,080$	-5,8	$>0,05$
Осмотическая резистентность до сеанса гемодиализа, %	$37,48 \pm 4,02$	$33,79 \pm 3,27$	-9,8	$>0,05$
Осмотическая резистентность после сеанса гемодиализа, %	$47,67 \pm 4,94$	$38,97 \pm 3,68$	-18,3	$>0,05$
Время ультразвукового гемолиза до сеанса гемодиализа, мин	$2,66 \pm 0,14$	$2,92 \pm 0,13$	9,8	$>0,05$
Время ультразвукового гемолиза после сеанса гемодиализа, мин	$2,47 \pm 0,10$	$2,84 \pm 0,14$	15,0	$<0,05$
Тромбоциты, $10^9/л$	$211,8 \pm 11,9$	$203,3 \pm 17,1$	-4,0	$>0,05$
Лейкоциты, $10^9/л$	$6,03 \pm 0,33$	$5,84 \pm 0,37$	-3,2	$>0,05$
pH	$7,31 \pm 0,01$	$7,32 \pm 0,01$	0,1	$>0,05$
АД систолическое до сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	$142,9 \pm 5,9$	$132,5 \pm 4,0$	-7,3	$>0,05$
АД систолическое после сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	$135,2 \pm 5,5$	$124,5 \pm 4,5$	-7,9	$<0,05$
АД диастолическое до сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	$88,9 \pm 4,0$	$81,0 \pm 2,0$	-8,9	$<0,05$
АД диастолическое после сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	$81,5 \pm 4,0$	$78,1 \pm 2,7$	-4,2	$>0,05$
АД среднее до сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	$124,9 \pm 5,2$	$115,3 \pm 3,3$	-7,7	$>0,05$
АД среднее после сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	$117,3 \pm 4,7$	$109,1 \pm 3,9$	-7,0	$<0,05$
АД пульсовое до сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	$54,0 \pm 2,5$	$51,5 \pm 2,4$	-4,6	$>0,05$
АД пульсовое после сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	$53,7 \pm 2,7$	$46,4 \pm 2,2$	-13,6	$<0,05$
Натрий плазмы до сеанса гемодиализа, ммоль/л	$139,2 \pm 0,7$	$137,3 \pm 0,6$	-1,4	$<0,05$
Натрий плазмы после сеанса гемодиализа, ммоль/л	$138,7 \pm 0,6$	$138,9 \pm 0,5$	0,1	$>0,05$
Калий плазмы до сеанса гемодиализа, ммоль/л	$5,46 \pm 0,15$	$5,55 \pm 0,12$	1,6	$>0,05$
Калий плазмы после сеанса гемодиализа, ммоль/л	$3,84 \pm 0,10$	$4,0 \pm 0,07$	4,2	$>0,05$
Фосфор плазмы до сеанса гемодиализа, ммоль/л	$1,93 \pm 0,10$	$2,04 \pm 0,12$	5,7	$>0,05$
Фосфор плазмы после сеанса гемодиализа, ммоль/л	$1,20 \pm 0,04$	$1,26 \pm 0,05$	5,0	$>0,05$
Кальций плазмы до сеанса гемодиализа, ммоль/л	$2,18 \pm 0,06$	$2,34 \pm 0,03$	7,3	$<0,05$
Кальций плазмы после сеанса гемодиализа, ммоль/л	$2,55 \pm 0,05$	$2,68 \pm 0,05$	5,1	$>0,05$
Фосфорно-кальциевое произведение до сеанса гемодиализа, ммоль ² /л ²	$4,22 \pm 0,26$	$4,79 \pm 0,30$	13,5	$>0,05$
Фосфорно-кальциевое произведение после сеанса гемодиализа, ммоль ² /л ²	$3,06 \pm 0,11$	$3,40 \pm 0,17$	11,1	$>0,05$
Щелочная фосфатаза, активность, мккат/л	$3,61 \pm 0,64$	$4,96 \pm 0,73$	37,4	$>0,05$
Вес до сеанса гемодиализа, кг	$65,5 \pm 2,1$	$65,5 \pm 2,1$	0	$>0,05$
Вес после сеанса гемодиализа, кг	$63,0 \pm 2,1$	$62,6 \pm 2,1$	-0,6	$>0,05$
Потеря веса на диализе, кг	$2,51 \pm 0,15$	$2,88 \pm 0,18$	14,7	$>0,05$
Потеря веса на диализе, %	$3,91 \pm 0,24$	$4,59 \pm 0,32$	17,4	$<0,001$
Общий белок плазмы, г/л	$67,20 \pm 0,97$	$68,05 \pm 0,93$	1,3	$>0,05$
Альбумин плазмы, г/л	$36,39 \pm 0,80$	$39,20 \pm 0,77$	7,7	$<0,05$
Креатинин плазмы до сеанса гемодиализа, ммоль/л	$0,930 \pm 0,029$	$1,010 \pm 0,035$	8,6	$<0,01$
Креатинин плазмы после сеанса гемодиализа, ммоль/л	$0,450 \pm 0,020$	$0,460 \pm 0,018$	2,2	$>0,05$
Мочевина плазмы до сеанса гемодиализа, ммоль/л	$27,14 \pm 1,34$	$30,76 \pm 1,30$	13,3	$<0,05$
Мочевина плазмы после сеанса гемодиализа, ммоль/л	$10,96 \pm 0,62$	$11,59 \pm 0,56$	5,7	$>0,05$
Холестерин, ммоль/л	$5,38 \pm 0,22$	$5,42 \pm 0,28$	0,7	$>0,05$
Билирубин, мкмоль/л	$7,94 \pm 0,25$	$8,24 \pm 0,25$	3,8	$>0,05$
Мочевая кислота, ммоль/л	$0,72 \pm 0,03$	$0,77 \pm 0,03$	6,9	$>0,05$
Kt/V	$1,11 \pm 0,05$	$1,21 \pm 0,04$	9,0	$>0,05$

Примечание: здесь и далее в табл. 5: n – число обследованных пациентов.

Таблица 5

Исходные и повторные (через 5,3 года) значения клинико-лабораторных показателей (n = 22)

Показатели	Исходные данные (после 2,7 лет лечения гемодиализом), X±m	Повторные данные (после 8 лет лечения гемодиализом), X±m	% изме- нения	p
Гематокрит до сеанса гемодиализа	0,212±0,014	0,254±0,016	19,8	<0,05
Гематокрит после сеанса гемодиализа	0,229±0,016	0,278±0,018	21,4	<0,05
Гемоглобин, г/л	87,32±3,32	79,95±4,62	-8,4	>0,05
Эритроциты, 10 ¹² /л	2,74±0,09	2,58±0,14	-5,8	>0,05
СОЭ, мм/час	40,1±4,0	45,9±3,6	14,5	>0,05
Время кислотного гемолиза до сеанса гемодиализа, мин	3,82±15	3,16±14	-17,3	<0,01
Время кислотного гемолиза после сеанса гемодиализа, мин	3,49±0,15	2,83±0,12	-18,9	<0,01
Осмотическая резистентность до сеанса гемодиализа, %	26,02±5,14	41,58±5,63	59,8	<0,05
Осмотическая резистентность после сеанса гемодиализа, %	33,74±6,24	46,53±6,02	37,9	>0,05
Время осмотического гемолиза до сеанса гемодиализа, мин	10,61±0,59	12,77±0,58	20,4	<0,05
Время осмотического гемолиза после сеанса гемодиализа, мин	10,87±0,68	13,59±0,42	25,0	<0,01
Время ультразвукового гемолиза до сеанса гемодиализа, мин	2,35±0,13	2,98±0,16	26,8	<0,01
Время ультразвукового гемолиза после сеанса гемодиализа, мин	2,04±0,49	2,89±0,12	41,7	<0,001
АД систолическое до сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	135,1±4,6	125,8±6,4	-6,9	>0,05
АД систолическое после сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	123,7±5,5	117,5±7,5	-4,8	>0,05
АД диастолическое до сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	85,1±2,8	77,5±4,4	-8,9	>0,05
АД диастолическое после сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	75,1±3,6	72,7±4,2	-3,2	>0,05
АД среднее до сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	118,4±3,9	109,7±5,6	-7,3	>0,05
АД среднее после сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	107,5±6,3	102,8±6,3	-4,4	>0,05
АД пульсовое до сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	50,0±2,5	48,3±3,5	-3,4	>0,05
АД пульсовое после сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	48,5±2,9	45,5±3,9	-7,2	>0,05
Натрий плазмы до сеанса гемодиализа, ммоль/л	139,9±0,7	138,3±0,6	-1,1	>0,05
Натрий плазмы после сеанса гемодиализа, ммоль/л	138,8±0,7	140,3±0,7	1,1	>0,05
Калий плазмы до сеанса гемодиализа, ммоль/л	5,85±0,19	5,58±0,15	-4,6	>0,05
Калий плазмы после сеанса гемодиализа, ммоль/л	3,90±0,13	4,0±0,09	2,6	>0,05
Фосфор плазмы до сеанса гемодиализа, ммоль/л	2,01±0,13	2,05±0,10	2,5	>0,05
Фосфор плазмы после сеанса гемодиализа, ммоль/л	1,34±0,07	1,20±0,06	-10,4	<0,05
Кальций плазмы до сеанса гемодиализа, ммоль/л	2,32±0,03	2,36±0,04	1,7	>0,05
Кальций плазмы после сеанса гемодиализа, ммоль/л	2,61±0,06	2,62±0,03	0,4	>0,05
Фосфорно-кальциевое произведение до сеанса гемодиализа, ммоль ² /л ²	4,64±0,30	4,81±0,23	3,7	>0,05
Фосфорно-кальциевое произведение после сеанса гемодиализа, ммоль ² /л ²	3,5±0,21	3,12±0,16	-10,9	>0,05
Щелочная фосфатаза, активность, мккат/л	3,34±0,35	5,55±0,62	66,2	<0,01
Вес до сеанса гемодиализа, кг	63,6±2,4	62,91±1,9	-1,1	>0,05
Вес после сеанса гемодиализа, кг	60,8±2,3	59,9±1,9	-1,4	>0,05
Потеря веса на диализе, кг	2,83±0,15	2,98±0,20	5,3	>0,05
Потеря веса на диализе, %	4,50±0,24	5,07±0,33	12,67	>0,05
Общий белок плазмы, г/л	66,71±1,04	71,84±1,79	7,7	<0,05
Альбумин плазмы, г/л	36,07±1,11	40,32±1,09	11,8	<0,01
Креатинин плазмы до сеанса гемодиализа, ммоль/л	0,94±0,04	0,95±0,03	10,6	>0,05
Креатинин плазмы после сеанса гемодиализа, ммоль/л	0,41±0,02	0,45±0,02	9,8	>0,05
Мочевина плазмы до сеанса гемодиализа, ммоль/л	27,95±1,97	35,18±1,51	25,8	<0,05
Мочевина плазмы после сеанса гемодиализа, ммоль/л	10,60±0,87	11,38±0,56	7,4	>0,05
Холестерин, ммоль/л	5,80±0,26	5,12±0,21	-11,7	<0,05
Мочевая кислота, ммоль/л	0,779±0,034	0,587±0,039	-24,6	<0,01
Kt/V	1,22±0,06	1,41±0,06	15,6	<0,01

показатель в отношении коррекции нарушений кальций-фосфорного обмена, однако рост активности щелочной фосфатазы, хотя и недостоверный, свидетельствует о возможном усилении резорбции костной ткани.

Наиболее позитивными оказались данные, связанные с нутриционным статусом пациентов. Так, в течение рассматриваемого периода времени в сыворотке крови больных выявлено достоверное повышение концентрации альбумина (с 36,39±0,80 г/л до 39,20±0,77 г/л; t=2,70; p<0,05) и увеличение концентрации мочевины (с 27,14±1,34 ммоль/л до 30,76±1,30 ммоль/л; t=2,2; p<0,05). С другой сторо-

ны, общее содержание белка в сыворотке крови достоверно не изменялось и укладывалось в границы нормы (67-68 г/л), а концентрация креатинина выросла совсем незначительно (с 0,930±0,029 ммоль/л до 1,010±0,035 ммоль/л; t=3,09; p<0,01). Таким образом, процессы катаболизма белка в мышечной ткани изменились лишь в небольшой степени. Фактически неизменным оставался и показатель обмена липидов – концентрация холестерина в плазме крови.

Обследование пациентов примерно через 4 года после начала хронического гемодиализа показало, что адаптационные возможности орга-

низма к процедуре столь велики, что обеспечивают возможность значительного «съема» воды: потери веса за сеанс гемодиализа возрастали с $3,91 \pm 0,24$ % до $4,59 \pm 0,32$ %, однако это увеличение не было достоверным: $t=1,70$; $p>0,05$.

Как показано в таблице 5, в течение периода исследования продолжительностью 5,3 года (в начале исследования количество полученных пациентами сеансов гемодиализа составляло, как было указано выше, в среднем 423 ± 83 , а в конце – 1273 ± 84) наблюдалось возрастание гематокрита, определяемого и до процедуры, и после нее на фоне уменьшения, хотя и недостоверного, количества эритроцитов и концентрации гемоглобина.

При этом за указанный период времени достоверно изменились почти все показатели резистентности эритроцитов: на 17–19% сократилось время их кислотного гемолиза; более чем в полтора раза увеличилась осмотическая резистентность эритроцитов до сеанса гемодиализа (с $26,02 \pm 5,14$ % до $41,58 \pm 5,63$ %; $t=2,30$; $p<0,05$), и почти на 40%, хотя и недостоверно, после сеанса (с $33,74 \pm 6,24$ % до $46,53 \pm 6,02$ %; $t=1,48$; $p>0,05$). Возросли и время осмотического гемолиза, и механическая прочность эритроцитов: время ультразвукового гемолиза эритроцитов выросло как при обследовании до процедуры, так и после нее.

За прошедший период исследования продолжительностью 5,3 лет в указанной группе пациентов не произошло изменений ни в уровне артериального давления, ни в концентрации макроионов плазмы крови, в том числе Ca^{2+} и фосфатов. При этом активность щелочной фосфатазы возросла в 1,68 раза, что подтверждает усиление деструктивных процессов в костной ткани.

Отмечено увеличение концентрации общего белка (с $66,71 \pm 1,04$ г/л до $71,84 \pm 1,79$ г/л; $t=2,69$; $p<0,05$), альбумина (с $36,07 \pm 1,11$ г/л до $40,32 \pm 1,09$ г/л; $t=3,12$; $p<0,01$) и особенно мочевины (с $27,95 \pm 1,97$ ммоль/л до $35,18 \pm 1,51$ ммоль/л; $t=2,78$; $p<0,05$) в плазме крови.

Концентрация холестерина в плазме крови данной группы пациентов, изначально достаточно высокая ($5,80 \pm 0,26$ ммоль/л), по прошествии исследуемого периода снизилась до $5,12 \pm 0,21$ ммоль/л ($t=2,67$; $p<0,05$).

Постепенный переход к более продолжительным сеансам гемодиализа привел к повышению значений Kt/V. Однако достоверного увеличения «снятого на диализе» веса в выделенной группе из 22 человек за период наблюдения 5,3 года зафиксировано не было.

Проведен корреляционный анализ данных для группы больных (59 чел.), у которых определяли

концентрацию паратиреоидного гормона (ПТГ). Коэффициент корреляции ПТГ с длительностью лечения хроническим гемодиализом составил $0,40 \pm 0,13$; $t=3,3$, $p<0,01$. При этом обнаружена отрицательная корреляционная связь между концентрацией ПТГ и осмотической резистентностью эритроцитов ($r=-0,32 \pm 0,13$; $t=2,55$, $p<0,001$) и со временем осмотического гемолиза ($r=-0,26 \pm 0,13$; $t=2,03$, $p<0,05$). Достоверная связь выявлена между концентрацией ПТГ и концентрацией Ca^{2+} в крови после диализа ($r=0,42 \pm 0,12$; $t=3,49$, $p<0,001$) и между концентрацией ПТГ и активностью щелочной фосфатазы ($r=0,38 \pm 0,12$; $t=2,87$, $p<0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Значительное увеличение продолжительности жизни пациентов хронического гемодиализа – результат усилий лечебного персонала на фоне технологического прогресса. Постоянное совершенствование самих аппаратов «искусственная почка», повышение качества диализирующих мембран, появление мониторинговых комплексов, существенно упрощающих контроль за функционированием всех диализных систем [13], использование специально подготовленной «гемодиализной» воды [14, 15] – все это обусловило значительные позитивные перемены в эффективности лечения гемодиализом. Тем самым появилась возможность конкретизировать основные задачи, стоящие перед врачебным диализным сообществом на рубеже наступившего тысячелетия [16]. Прежде всего безотлагательного решения требуют вопросы, связанные с коррекцией нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности, стабилизации артериального давления, проблемы анемии, нормализации показателей минерального обмена и метаболизма белков, комплексного подхода к коррекции белково-энергетической недостаточности и питания в целом.

Постепенное снижение артериального давления в общей группе пациентов (см. табл. 2), скорее всего, свидетельствует о том, что в данной ретроспективе мы в основном сталкиваемся с так называемой «объемзависимой» гипертензией: в качестве основного фактора, к ней приводящего, выступает задержка в организме Na^+ , сопровождающаяся увеличением количества циркулирующей жидкости. Именно в этой ситуации возможна успешная нормализация артериального давления в ходе сеанса гемодиализа за счет ультрафильтрации. Здесь наше мнение совпадает с выводом хорватских исследователей: мы также считаем, что «перегрузка объемом» – основной фактор в развитии гипертензии у гемодиализных пациентов [17].

Коррекция артериального давления сказывается на показателях выживаемости примерно через 10 лет от начала гемодиализной терапии [18, 19]. Теперь уже стала очевидной U-образность зависимости летальности от артериального давления [20–22]. В рамках нашей работы задача изучения скорости нормализации артериального давления, равно как и фиксация абсолютных его величин на преддиализном и диализном этапах лечения не ставилась. Однако данные табл. 4 и 5 свидетельствуют, что абсолютные величины артериального давления как в самом начале исследования, так и через 1,5 и 5,3 года после его начала, не были чрезмерно высоки и продолжали снижаться. Несомненно, что в той составляющей наблюдаемой динамики артериального давления, которая обусловлена сокращением гиперволемии, его снижение вполне соответствует нормализации натриевого баланса.

Неоднократные исследования показали, что при артериальной гипертензии объемзависимого типа пациенты чувствительны прежде всего даже не к изменению содержания самой воды, но именно к солевой нагрузке [23]. При накоплении натрия в организме происходит перераспределение жидкости в пользу внеклеточного сектора, что объясняет симбатное снижение концентрации натрия и артериального давления, представленное в табл. 2. Однако в выделенных группах динамического наблюдения картина несколько иная: в группе из 36 человек за 18 месяцев концентрация Na^+ в плазме крови до сеанса диализа достоверно уменьшалась, достоверно понижалось и диастолическое давление (но не систолическое!), а при более длительном исследовании (64 месяца) в группе из 22 пациентов ни один из обсуждаемых показателей достоверно не изменялся. Таким образом, нормализация артериального давления, непосредственно связанная с уменьшением содержания Na^+ , происходила на ранних этапах гемодиализной терапии, а в дальнейшем все мероприятия были направлены на стабилизацию артериального давления с целью уменьшения риска развития сердечно-сосудистой недостаточности и, следовательно, риска летального исхода [21, 24, 25].

Корреляции между артериальным давлением, весом больного и содержанием натрия в плазме крови пациентов, представленные в табл. 3, еще раз подтверждают натрий-объемзависимый характер гипертензии у большинства наблюдаемых больных, что соответственно согласуется с данными других исследователей [26].

Отсутствие взаимосвязи между объемом ультрафильтрации (потерей веса на диализе) и артериальным давлением, с одной стороны, и наличие

корреляционных связей, хотя и слабых, между артериальным давлением и весом пациентов, по нашему мнению, может быть результатом быстрого перемещения воды между внутри- и внеклеточными пространствами. Постепенная адаптация к быстрым перемещениям больших объемов жидкости дает возможность увеличивать «съем» и в абсолютных (до 3 кг), и в относительных (до 5,07%) величинах во время сеанса (см. табл. 5). Безусловно, последнее можно расценить как нарушение водного режима. Однако если высокие показатели ультрафильтрации могли быть достигнуты без учащения эпизодов постдиализной гипотонии, это косвенно свидетельствует о стабилизации водно-электролитного статуса пациентов хронического гемодиализа.

Чрезвычайно актуальными представляются вопросы, касающиеся электролитного баланса в той их части, которая связана с обменом Ca^{2+} и фосфатов. Как известно, целевой в настоящее время признана концентрация фосфатов в плазме крови, равная 1,75 ммоль/л [27]. Однако большинство отечественных и зарубежных исследователей признает, что «если у наших больных средний уровень фосфата в плазме крови перед диализом составит 2,0 ммоль/л, это будет вполне удовлетворительным результатом» [28]. Несмотря на некоторое, хотя и незначительное, превышение концентрации фосфата в плазме крови у наших больных по сравнению с указанными значениями (см. табл. 4 и 5), с течением времени ее прирост был невелик. Если же говорить о столь значимом показателе, как фосфорно-кальциевое произведение, то его значение всегда укладывалось в пределы рекомендуемой нормы: от 4 до 5 ммоль²/л² [28]. Тем не менее, наблюдался чрезвычайно интенсивный рост активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови (ее увеличение за 1,5 и 5,3 года, прошедших между исследованиями в выделенных группах долговременного наблюдения, составило 37,4% и 66,2%), причем обнаружена достоверная корреляция активности фермента с продолжительностью гемодиализной терапии ($r=0,366\pm0,067$; $t=5,48$; $p=0,0001$) в общей группе наблюдаемых пациентов. Безусловно, отчасти повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови больных может расцениваться как результат обострения хронического гепатита. Однако в момент проведения исследования активность трансаминаз в сыворотке крови, как правило, находилась в пределах нормы, и лишь в некоторых случаях наблюдалось незначительное ее повышение. Таким образом, главной причиной роста активности щелочной фосфатазы, по всей видимости, является увеличение содержания костной изоферментной формы, сопровожда-

ющееся усилением резорбции костной ткани. Как известно, интенсивность резорбции напрямую не связана с тем, в какой форме (высокообменной, низкообменной или же смешанной) протекает вторичная остеопатия, а лишь указывает на степень деструкции [29]. По-видимому, интенсивность вторичной остеопатии, возникшей еще в преддиализный период, неуклонно растет без потенциальной стабилизации состояния даже при жестком диетологическом контроле и применении таких вариантов терапии, как, например, низкокальциевый диализ. Однако сам факт постоянства концентрации фосфатов в плазме крови на протяжении 6–8 лет от начала заместительной терапии говорит о высоком качестве ведения пациентов и возможном выборе оптимального времени для паратиреоидэктомии.

Как упоминалось выше, тщательность ведения пациентов хронического гемодиализа позволяет значительно увеличить средние сроки их жизни, и одним из важнейших вопросов этого направления является контроль нутриционного статуса больных. К сожалению, и додиализный, и постдиализный вес отрицательно коррелируют с длительностью лечения в общей группе пациентов. Однако в выделенных группах и на момент начала наблюдения, и через 18 месяцев спустя додиализный вес больных оставался одинаковым, а при более длительном наблюдении (спустя 64 месяца) также хоть и отличался, но незначительно. Оптимизм внушают и биохимические показатели этой части ретроспективного исследования: увеличивалось содержание общего белка в плазме крови, возрастала концентрация мочевины в крови до сеанса гемодиализа, что говорит об улучшении белкового обмена. И все же, наиболее значимыми критериями для оценки метаболизма белков являются концентрация и функциональные свойства альбумина и преальбуминов [30, 31]. В выделенных группах на момент начала наблюдения абсолютная концентрация альбумина была достаточно высокой – не менее 36 г/л. Как отмечали G.M. Chertow и соавт., «пациенты с низким уровнем альбумина» умирают раньше, оставляя популяцию пациентов диализа, «обогащенную» индивидуумами, чьи средние значения уровня альбумина выше, чем в общей рассматриваемой выборке [32]. В этой же работе отмечено, что наибольшее увеличение концентрации альбумина в плазме крови происходит в первые два года заместительной терапии, а затем этот показатель не изменяется либо изменяется незначительно. Учитывая, что наши наблюдения за больными начались в среднем через два с половиной года после старта гемодиализной терапии, резуль-

таты, приведенные в табл. 4 и 5, свидетельствуют о последовательно стабильном контроле за нутриционным статусом пациентов.

В этом же ключе можно трактовать и постепенное увеличение содержания мочевины в плазме крови больных до диализа – как в общей исследуемой группе, так и в выделенных группах долговременного наблюдения. Однако отрицательная корреляция веса больных как до, так и после гемодиализной процедуры, то есть «сухого веса» с длительностью заместительной терапии в целом, даже при условии отсутствия достоверного уменьшения этого показателя в меньших наблюдаемых группах, указывает на нежелательную потерю мышечной массы в процессе длительного лечения гемодиализом.

Таким образом, создается впечатление, что даже при отсутствии ограничений на потребление белка и применении соевых изолятов способность организма пациента диализа к сохранению азотистого равновесия остается невысокой: хотя имеющегося аминокислотного пула при достаточном энергетическом обеспечении и хватает на продуцирование преальбуминов и альбумина, но указанные белки, выполнив лишь часть своих функций, ускоренно деградируют. Гепатоциты, поврежденные вследствие хронического гепатита, способны лишь к ускорению протекания реакций цикла образования мочевины, но не на дифференциацию пептидов малой величины и аминокислот, которые могли бы использоваться в других тканях. Вопросы о причинах ускорения орнитинового цикла и о количественном соотношении между поступающими белками и пептидами, пошедшими исключительно по пути катаболизма, остаются открытыми.

Особого внимания заслуживает обсуждение концентрации холестерина в сыворотке крови пациентов гемодиализа. Уровень холестерина при заместительной почечной терапии, как и многие другие показатели, является U-формирующим параметром. Это означает, что показатель смертности быстро возрастает как при высоких значениях концентрации холестерина, что связано с участием этого стероидного соединения в образовании атеросклеротических бляшек, так и при низком его содержании, когда общего пула липидов недостаточно для одновременного выполнения двух функций: пластической (синтез мембранных липидов) и энергетической. Совершенно очевидно, что уровень холестерина в крови наших пациентов достаточно сильно превышает целевой, и поэтому наблюдающуюся тенденцию к его снижению при длительном лечении гемодиализом можно считать благоприятной (табл. 4 и 5). Такая тенденция полностью согласуется с приводимыми данными [32].

На рубеже наступившего века стало очевидным, что проблемы анемии и «недостаточности питания» (malnutrition), до этого считавшиеся автономными, при рассмотрении процессов стабилизации клеточных систем у пациентов гемодиализа должны решаться комплексно. Так, в работах японских исследователей Soejima и соавт., опубликованных в 1999–2001 гг., показано, что при концентрации альбумина в плазме крови 38 г/л и выше плазма крови оказывает протективное действие на эритроцитарную мембрану [33, 34]. С другой стороны, именно достаточное содержание альбумина в плазме крови пациентов облегчает адекватный контроль и компенсацию оксидативного стресса, что, в свою очередь, приводит к улучшению антиоксидантных свойств, присущих эритроцитарной мембране [35]. Таким образом, благодаря именно качественному контролю метаболизма белков мы наблюдали положительную корреляцию между продолжительностью гемодиализной терапии и механической прочностью мембран эритроцитов (временем ультразвукового гемолиза) после сеанса и отрицательную корреляцию между продолжительностью гемодиализной терапии и временем кислотного гемолиза (табл. 2), уменьшение времени кислотного и увеличение времени ультразвукового гемолиза для выделенной группы продолжительного наблюдения (табл. 5).

Что же касается воздействия на эритроциты рекомбинантного эритропоэтина, препараты которого получали наши больные, его нельзя оценить однозначно. Гормон отчетливо воздействует на эритроид в целом с выраженным акцентом на пролиферацию юных клеток, обладающих высокой деформируемостью [36, 37]. Однако оценка влияния рекомбинантного эритропоэтина – мембрано-активного вещества непосредственно на зрелый эритроцит как позитивная вызывает сомнение [37]. Более того, возможное уменьшение проницаемости плазматической мембраны для Ca^{2+} под действием этого пептида может привести к дестабилизации цитоскелета эритроцита [38]. Таким образом, эритропоэтин не обладает непосредственным стабилизирующим действием ни на билипидный слой клеточной мембраны, ни на ее белковые компоненты и, следовательно, не увеличивает срок жизни эритроцитов. С другой стороны, хотя анемия напрямую и не связана с недостаточным синтезом порфиринов, все же активность аминолевулинатдегидратазы эритроцитов значительно снижается при воздействии на них компонентов уремической плазмы, что ведет к уменьшению скорости синтеза порфириновых и, следовательно, гемовых структур [39].

В этих условиях угнетение синтеза гема на фоне ускорения продукции пула ретикулоцитов в течение длительного времени постепенно могло привести к нарастанию гематокрита при почти неизменной концентрации гемоглобина (табл. 4 и 5). При этом коэффициент корреляции постдиализного гематокрита с продолжительностью гемодиализной терапии составил $0,261 \pm 0,069$. Вопрос о возможном положительном каталитическом эффекте препаратов железа в отношении биосинтеза гема, протекающего в условиях уремической интоксикации (даже умеренной) неясен, поскольку существует альтернативный путь, где синтезируется не сам гем, а его производные [40], и происходит «нецелевое» использование энергии АТФ [41].

Особый интерес, с нашей точки зрения, представляет ретроспективный анализ данных в отношении связи значений концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ) с некоторыми иными определяемыми параметрами. Наличие отрицательной корреляционной связи между концентрацией ПТГ и осмотической резистентностью эритроцитов свидетельствует об уремической токсической активности этого гормона, что согласуется с литературными данными [39]. При этом не подлежит сомнению, что уменьшение осмотической резистентности при повышении уровня ПТГ связано с изменением как внеклеточной, так и внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Предполагают, что с увеличением концентрации Ca^{2+} в плазме крови возрастает поток этого иона, направленный во внутриклеточное пространство, вследствие чего происходит угнетение синтеза АТФ. Одновременно происходит нарушение функционирования кальцийзависимых транспортных систем и резкое сокращение переноса Ca^{2+} во внеклеточную среду [39]. Если это предположение верно, то лечение препаратами эритропоэтина может опосредованно спровоцировать синергический эффект нарушения мембранного транспорта Ca^{2+} , и, как следствие, наступит новое обострение вторичного гиперпаратиреоза [36].

Достоверная положительная корреляция между концентрацией ПТГ и длительностью диализного лечения и наличие достоверной связи средней силы между уровнем ПТГ и активностью щелочной фосфатазы в обследованной группе пациентов хронического гемодиализа – лишь иллюстрация значимости этих параметров при прогнозировании ренальной остеопатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая результаты, приведенные выше, хотелось бы следующим образом сформулировать главный вывод нашей работы: если больной, полу-

чающий лечение регулярным гемодиализом, успешно прошел этап адаптации к этому виду заместительной терапии, то в последующие 2–3 года состояние пациента постепенно улучшается, а затем, на протяжении еще 7–9 лет, остается вполне стабильным. При высоком качестве гемодиализной терапии довольно успешно корректируются нарушения белкового и липидного обмена, по крайней мере не ухудшаются и показатели сердечно-сосудистой системы – коридор величин артериального давления вполне приемлем; поддерживается нутриционный статус; на должном уровне осуществляется коррекция анемии. Что же касается клеточного метаболизма, то здесь наблюдается не только его стабилизация, но и фиксируются отчетливые положительные сдвиги, и в первую очередь в отношении состояния мембранных систем. На этом фоне наиболее проблематичным остается лишь неудовлетворительное состояние минерального обмена, имеющее следствием достаточно быстрое прогрессирование ренальных остеопатий.

В целом, гемодиализ дарит больному в среднем десять лет во многих отношениях полноценной, но все же «искусственной» жизни. Десять лет – значительный отрезок времени, за это время вырастают дети. Вполне допустимо, что в будущем, в связи с успехами генной инженерии, хронический гемодиализ в таком виде, как мы его знаем сейчас, отойдет в прошлое как «тупиковая ветвь» экстракорпоральных методов лечения: его необходимая продолжительность сократится до 3–4 лет. Но пока этого еще не произошло, абсолютно обязательным является достижение оптимальных показателей качественной жизни пациентов при длительном многолетнем гемодиализе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Lee H, Manns B, Taub K et al. Cost analysis of ongoing care of patients with end-stage renal disease: the impact of dialysis modality and dialysis access. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (6): 1289-1294
2. Kroeker A, Clark WF, Heidenheim AP et al. An operation cost comparison between conventional and home quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 [Suppl 1]: 49-55
3. Manns B, Johnson JA, Taub K et al. Quality of life in patients treated with hemodialysis: what are the important determinants? *Clin Nephrol* 2003; 60 (5): 341-351
4. Васильева ИА. Качество жизни больных с хронической почечной недостаточностью. *Нефрология* 2003; 7 (1): 26-40
5. Knight EL, Ofsthun N, Teng M et al. The association between mental health, physical function and hemodialysis mortality. *Kidney Int* 2003; 63 (5): 1843-1851
6. Lindsay RM, Leitch R, Heidenheim AP, Kortas C. The London Daily/ Nocturnal Hemodialysis Study – study design, morbidity and mortality results. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 [Suppl. 1]: 5-12
7. O'Connor AS, Leon JB, Sehgal AR. The relative predictive ability of four different measures of hemodialysis dose. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (3): 611-622
8. Спиридонов ВН. Расчет выживаемости в отделении гемодиализа. *Нефрология* 2001; 5 (3): 55-58
9. Двойрин ВВ, Клименков АА. *Методика контрольных клинических испытаний*. Медицина, М., 1985; 144 с
10. Спиридонов ВН, Борисов ЮА, Левыкина ЕН, Суглобова ЕД. Кислотная, осмотическая и ультразвуковая резистентность эритроцитов больных, получающих лечение регулярным гемодиализом. *Нефрология* 2004; 8 (3): 22-31
11. Новик АА, Карпищенко АИ, Миролюбова ЮВ и др. Лабораторные методы исследования в гематологии. В: Карпищенко АИ, ред. *Медицинские лабораторные технологии. Справочник*. Интермедика, СПб, 1998; 1: 267-323.
12. Антонов ВГ, Бутенко АБ, Гавриленко ИС и др. Методы клинической биохимии. В: Карпищенко АИ, ред. *Медицинские лабораторные технологии. Справочник*. Интермедика, СПб, 1999; 2: 13-167.
13. Стецюк ЕА. *Основы гемодиализа*. ГОЭТАР-МЕД, М., 2001; 320 с.
14. Pontoriero G, Pozzoni P, Andrulli S, Locatelli F. The quality of dialysis water. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 7]: 21-25
15. Brunet Ph, Berland Y. Water quality and complications of haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 578-580
16. La Greca G, Klinkmann H, Valderrabano F, Zucchelli P. From pathophysiology to clinical hemodialysis at the beginning of the next millenium. Introduction. *Kidney Int* 2000; 58 [Suppl 76]: S1-S3
17. Kovacic V, Roguljic L, Bacic B, Bosnjak T. Ultrafiltration volume is associated with changes in blood pressure in chemically hemodialyzed patients. *Ren Fail* 2003; 25 (6): 945-51
18. Sytkowski PA, Kannel WB, D'Agostino RB. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *New Eng J Med* 1990; 322: 1635-1641
19. Charra B, Laurent G, Calemard E et al. Survival in dialysis and blood pressure control. *Contrib Nephrol* 1994; 106: 179-185
20. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA et al. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 507-517
21. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Blood pressure and long-term mortality in United States haemodialysis patients. USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1784-1790
22. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *J Am Med Assoc* 2002; 287: 1548-1555
23. Fisch BJ, Spiegel D. Assessment of excess fluid distribution in chronic haemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy. *Kidney Int* 1996; 49: 1105-1109
24. Zager PG, Nolic J et al. «U» curve association of blood pressure and mortality in haemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 561-569
25. Tisler A, Akocsi K, Borbas B et al. The effect of frequent or occasional dialysis-associated hypotension on survival of patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 12]: 2601-2605
26. Даугирдас ДТ, Блейк ПДж, Инг ТС, ред. *Руководство по диализу*. Триада, Тверь, 2001; 742 с
27. Cizman B. Hyperphosphataemia and treatment with sevelamer in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 1]: 47-49
28. Стецюк ЕА, Калашников СВ, Третьяков Б.В. Кинетика фосфата у гемодиализных больных. *Нефрология* 2003; 7 (3): 14-18
29. Рябов СИ, Ракитянская ИА, Кормильченко ВВ и др. Гистоморфометрические и костные биохимические показатели у больных с различными формами почечной остеопатии, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология* 2001; 5 (3): 25-31
30. Cano NJ, Roth H, Aparicio M et al. Malnutrition in hemodialysis diabetic patients: evaluation and prognostic

influence. *Kidney Int* 2002; 62 (2): 593-601

31. Spanner E, Suri R, Heidenheim AP, Lindsay RM. The impact of quotidian hemodialysis on nutrition. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 [Suppl 1]: 30-35

32. Chertow GM, Johansen KL, Lew N et al. Vintage, nutritional status and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 1176-1181

33. Soejima A, Matsuzawa N, Miyake N et al. Hypoalbuminemia accelerates erythrocyte membrane lipid peroxidation in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999; 51 (2): 92-97

34. Matsuzawa N. Studies on the relationship between serum albumin concentration and lipid peroxidation in the erythrocyte membrane of maintenance hemodialysis patients. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2001; 43 (2): 55-62 (abstract, MEDLINE)

35. Usberti M, Gerardi G, Micheli A et al. Effects of a vitamin E-bonded membrane and of glutathione on anemia and erythropoietin requirements in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2002; 15 (5): 558-564

36. Сарычева ТГ, Козинец ГИ. Эритроциты и почечная пато-

логия. *Клин лаб диагн* 2001; 6: 20-24

37. Siems W, Grune T, Hampl G et al. Changed purine nucleotide concentrations and enzyme activities in erythrocytes of hemodialysis patients undergoing erythropoietin therapy. *Eur J Chem Clin Biochem* 1992; 30 (8): 455-460

38. Linde T, Ronquis G, Sandhagen B et al. Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin results in decreased red cell uptake of ⁴⁵Ca. *Nephron* 1994; 68 (4): 419-426

39. Fontanellas A, Coronel F, Santos JL et al. Heme biosynthesis in uremic patients on CAPD or hemodialysis. *Kidney Int* 1994; 45 (1): 220-223

40. Turi S, Nemeth J, Varga J et al. The effect of erythropoietin on the cellular defence mechanism of red blood cells in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1992; 6 (6): 536-541

41. Wu SG, Jeng FR, Wei SY et al. Red blood cell osmotic fragility in chronically hemodialyzed patients. *Nephron* 1998; 78: 28-32

Поступила в редакцию 07.03.2005 г.

© И.А.Васильева, 2005
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.092.12

И.А. Васильева

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

I.A. Vasilieva

QUALITY OF LIFE IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Сравнить показатели качества жизни (КЖ) больных, находящихся на лечении гемодиализом (ГД), и здоровых лиц, сопоставить показатели КЖ российских ГД-пациентов и больных из других стран, определить факторы, влияющие на КЖ ГД-пациентов. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 1047 больных, получавших лечение хроническим ГД. Для оценки связанного со здоровьем КЖ использована русскоязычная версия методики SF-36 Health Status Survey. Определялись также показатели депрессии, астении, тревожности, особенностей личности, жизненных целей и ценностей, клинико-лабораторные параметры с целью оценки их влияния на КЖ пациентов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных, находящихся на лечении ГД, все показатели физического функционирования существенно ниже, чем у здоровых лиц. Это касается устойчивости к физическим нагрузкам (PF), ограничивающего влияния физического состояния на повседневную деятельность (RP), общего состояния здоровья (GH), интенсивности боли (BP). По показателям психического здоровья снижение по сравнению с нормой менее выраженное. У российских ГД-больных достоверно выше, чем у пациентов из США, показатели толерантности к физическим нагрузкам (PF), общей активности (V) и суммарный индекс физического здоровья (PCS). Пациенты из США имеют преимущество по психическому здоровью (MH), суммарному показателю психического здоровья (MCS), свободе от боли (BP), общему состоянию здоровья (GH). Больных из Великобритании отличают более низкие, чем пациентов из России и США, оценки большинства шкал опросника SF-36, что связано, вероятно, с пониженным уровнем гемоглобина в этой группе больных. Уровень альбумина сыворотки крови является независимым предиктором сохранности суммарного показателя физического здоровья (PCS). Негативно влияют на суммарный показатель физического здоровья выраженность депрессии, возраст пациента, длительность ГД, количество дней госпитализации за последние 6 месяцев, наличие сопутствующей патологии. Суммарный показатель психического здоровья (MCS) зависит от уровней личностной тревожности, депрессии и астении, возраста и продолжительности лечения ГД. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** КЖ больных, получающих хронический ГД, существенно снижено по сравнению со здоровыми лицами, главным образом за счет показателей физического здоровья. КЖ ГД-пациентов подвержено влиянию клинических и психологических переменных. Требуется дальнейшего изучения вопрос о том, что лежит в основе установленных различий по КЖ между ГД-пациентами из разных стран – культуральные, социально-экономические факторы или качество медицинской помощи.

Ключевые слова: качество жизни, гемодиализ, SF-36.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to compare quality of life (QL) indices of patients on hemodialysis (HD) and healthy subjects, to compare QL indices of Russian HD patients and those from other countries, to determine factors influencing QL of HD patients. **PATIENTS AND METHODS.** 1047 chronic hemodialysis patients were examined. To assess the health-related QL the Russian language version of the SF-36 Health Status Survey was used. The indices of depression, asthenia, anxiety, personality features, life purposes and values, clinic-laboratory parameters were also determined for the assessment of their influence on patients' QL. **RESULTS.** Patients on HD were found to have all indices of their physical functioning considerably lower than those in healthy subjects. It concerns the resistance to physical loads (PF), restricting effects of the physical state on the every-day activities (RP), general health condition (GH), intensity of pain (BP). According to the indices of mental health the decrease was less pronounced than normal. In Russian HD patients the tolerance indices to physical loads (PF), general activity (V) and the total index of physical health (PCS) were reliably higher than in US patients. The US patients possess an advantage in mental health (MH), total mental health index (MCS), freedom from pain (BP), general health condition (GH). Patients from Great Britain have lower rates of the majority of scales of the SF-36 questionnaire than those from Russia and USA that seems to be associated with the lower level of hemoglobin in this group of patients. The blood serum albumin level is an independent predictor of safety of the total index of physical health (PCS). The degree of depression, patient's age, duration of HD, number of days at the hospital for the last 6 months, and a coexisting pathology have negative influence on the total index of physical health (PCS). The total index of physical health (PCS) is dependent on the level of personal anxiety, depression and asthenia, age and time of HD treatment. **CONCLUSION.** QL of HD patients is substantially lower as compared to healthy subjects mainly at the expense of the indices of physical health. QL of HD patients is liable to effects of clinical and mental variables. It should be studied in future what underlies the established differences in QL between HD patients from different countries - cultural, social-economic factors or the medical care quality. **Key words:** quality of life, hemodialysis, SF-36.

ВВЕДЕНИЕ

Качество жизни (КЖ) – одно из современных базовых понятий в системе наук о человеке. В медицине изучается связанное со здоровьем КЖ. Это понятие

позволяет дополнить традиционный подход к оценке эффективности терапии, основанный на времени выживаемости и других объективных показателях, точкой зрения самого больного, его оценкой

удовлетворенности самочувствием и жизнью в целом. Акцент на субъективной стороне болезни, субъективном ощущении благополучия или неблагополучия способствует реализации гуманистического подхода в медицине. Под связанным со здоровьем КЖ подразумевается субъективная удовлетворенность больного своим физическим, психическим состоянием и социальным функционированием. Это определение переключается с понятием здоровья по определению Всемирной организации здравоохранения: «здоровье – это не только отсутствие физических дефектов и болезней, но также и состояние физического, психического и социального благополучия» [1].

В последние годы все большую актуальность приобретает проблема КЖ больных с хронической болезнью почек (ХБП), получающих заместительную терапию. Это обусловлено увеличением продолжительности жизни пациентов в связи с успехами современной нефрологии, в том числе техническим совершенствованием гемодиализа (ГД). Наряду с задачей продления жизни встает вопрос и о качественном содержании этой новой, искусственно созданной в условиях лечения ГД жизни.

Одним из наиболее широко распространенных общих опросников для оценки связанного со здоровьем КЖ является методика Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36) [2]. Она проста в применении, имеет высокие показатели надежности и валидности. Существуют версии опросника на разных языках, в том числе русскоязычная версия опросника [3–7]. SF-36 пригоден для проведения мониторинга состояния здоровья различных групп населения, для кросскультуральных исследований, а также для оценки физического и психологического бремени хронического заболевания и лечения.

Хотя имеется немало зарубежных публикаций, в которых с помощью SF-36 анализируется КЖ больных, находящихся на лечении ГД [8–11], ряд вопросов остается нерешенным. Противоречивы данные о клинических и психологических факторах, влияющих на субъективную удовлетворенность жизнью этой категории больных [12–19]. Отечественные разработки проблемы КЖ ГД-пациентов малочисленны и базируются на незначительном числе наблюдений [20].

Цель данного исследования – провести сравнение показателей КЖ больных, находящихся на лечении ГД, и здоровых лиц, сопоставить показатели КЖ российских ГД-пациентов и больных из других стран, определить факторы, влияющие на КЖ ГД-пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено многоцентровое исследование 1047

больных, получавших лечение ГД. Средний возраст больных составил $43,5 \pm 12,5$ лет (от 15 до 72 лет), длительность ГД терапии – $55,0 \pm 47,2$ месяцев (от 1 до 228 месяцев). Мужчины составили 55% изученных больных.

Для оценки связанного со здоровьем КЖ использована русскоязычная версия методики SF-36 Health Status Survey [2, 7]. Результаты оцениваются по восьми основным шкалам. Разброс баллов по каждой шкале – от 0 до 100. Чем выше балл, тем лучше КЖ. Опросник включает следующие шкалы: способность выдерживать физические нагрузки (PF); влияние физического состояния на повседневную деятельность (RP); чувствительность к боли (BP); общее состояние здоровья (GH); общая активность/энергичность (V); социальное функционирование (SF); влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность (RE) и психическое здоровье (MH). Кроме того, рассчитывали два интегральных показателя КЖ, которые складываются из отдельных показателей опросника SF-36: суммарный показатель физического здоровья (physical component summary score – PCS) и суммарный показатель психического здоровья (mental component summary score – MCS) [21].

В исследовании также применялись следующие психодиагностические методики: шкала самооценки депрессии Зунга [22], шкала личностной и реактивной тревожности Спилбергера [23], методика «Уровень невротической астении» (УНА) [24], опросник Кеттелла (16-PF, форма А) для определения особенностей личности [25], тест смысловых ориентаций (СЖО) [26].

Клинические и анамнестические данные включали пол, возраст, длительность ХБП и продолжительность лечения ГД, уровень систолического и диастолического артериального давления (АД), содержание гемоглобина, уровни креатинина, мочевины до и после сеанса ГД, число дней госпитализации за последние полгода. Показатели нутриционного статуса включали индекс массы тела, альбумин сыворотки крови, уровень общего холестерина.

При статистическом анализе для оценки междугрупповых различий по КЖ применяли t-критерий Стьюдента, поскольку все показатели опросника SF-36 нормально распределены. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05. Характеристики выборки представлены в виде средних величин и стандартных отклонений. Для исследования влияний клиничко-лабораторных и психологических переменных на интегральные показатели КЖ проводился множественный линейный пошаговый

Показатели качества жизни больных на хроническом ГД в сравнении со здоровыми лицами ($\bar{X} \pm SD$)

Показатель качества жизни	Больные на гемодиализе, n=753	Здоровые лица, n=2114	Достоверность различий, p
PF	61,2 ± 25,8	79,6 ± 22,0	p=0,0000
RP	33,4 ± 42,3	64,9 ± 37,0	p=0,0000
BP	55,6 ± 28,8	66,4 ± 25,0	p=0,0000
GH	37,3 ± 16,9	54,1 ± 19,4	p=0,0000
V	49,3 ± 19,8	56,2 ± 18,2	p=0,0000
SF	64,6 ± 26,7	68,0 ± 22,1	p=0,0006
RE	53,2 ± 45,4	66,5 ± 36,7	p=0,0000
MN	61,3 ± 17,9	58,0 ± 16,4	p=0,0000

Примечание. PF – способность выдерживать физические нагрузки; RP – влияние физического состояния на повседневную деятельность; BP – чувствительность к боли; GH – общее состояние здоровья; V – общая активность, энергичность; SF – социальное функционирование; RE – влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность; MN – психическое здоровье.

Сравнение показателей качества жизни больных на хроническом ГД в разных странах ($\bar{X} \pm SD$)

Показатель качества жизни	Россия, n=311	Великобритания, n=146	США, n=2885
PF	55,5 ± 25,9	40,3 ± 29,1***	40,8 ± 29,4***
RP	26,3 ± 39,8	19,7 ± 33,0	31,7 ± 39,3*
BP	53,4 ± 29,3	54,1 ± 28,1	59,0 ± 29,2**
GH	35,5 ± 16,0	37,7 ± 17,5	40,2 ± 22,1***
V	45,9 ± 18,7	37,6 ± 23,9***	42,9 ± 23,2*
SF	61,2 ± 27,3	53,2 ± 29,0**	62,1 ± 29,1
RE	49,3 ± 45,4	45,4 ± 44,5	51,8 ± 44,8
MN	59,8 ± 17,3	67,8 ± 20,3***	67,3 ± 21,7***
PCS	35,0 ± 9,4		33,1 ± 10,7**
MCS	43,4 ± 10,2		46,6 ± 11,9***

Примечание. PCS – суммарный показатель физического здоровья, MCS – суммарный показатель психического здоровья; *p<0,05 по сравнению с российскими ГД-больными; **p<0,01 по сравнению с российскими ГД-больными; ***p<0,001 по сравнению с российскими ГД-больными.

регрессионный анализ. Для оценки влияния сопутствующей патологии на суммарные показатели КЖ применялся однофакторный дисперсионный анализ. Статистический анализ данных проводили при помощи стандартного пакета программ SPSS 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен сравнительный анализ связанного со здоровьем КЖ больных, находившихся на лечении хроническим ГД, и здоровых лиц. Такое сравнение позволяет охарактеризовать влияние ХБП и лечения ГД на восприятие человеком своего состояния здоровья и жизни в целом. В табл. 1 представлены средние значения показателей КЖ ГД-пациентов и здоровых лиц. Нормативные данные получены на 2114 здоровых жителей Санкт-Петербурга в возрасте от 15 до 85 лет [27]. Показатели семи из восьми шкал опросника SF-36 у ГД-пациентов достоверно ниже, чем у здоровых лиц. Так, значительно ниже нормы параметры всех шкал физического здоровья. Резко снижены способность

к выполнению видов деятельности, связанных с физическими нагрузками (ходьба, подъем по лестнице, поднятие тяжестей) (PF), и оценка общего состояния здоровья (GH). Физическое состояние сильно ограничивает повседневную деятельность (RP). Выражен болевой синдром (BP). Удовлетворенность больных своим психическим состоянием и социальным функционированием достоверно отличается от нормы. У ГД-пациентов ниже, чем у здоровых лиц, общая активность, энергичность (V), физическое и эмоциональное состояние мешает выполнению работы, препятствует нормальной социальной активности (проводить время с семьей, друзьями и т.д.) (SF и RE). Интересно отметить, что баллы по шкале психического здоровья (MN) превышают нормативные данные, то есть удовлетворенность ГД-больных своим психическим здоровьем даже выше, чем у здоровых петербуржцев.

В табл. 2 приведены результаты сравнительного анализа показателей КЖ ГД-пациентов из России, Великобритании и США. Полученные в нашем исследовании данные по КЖ российских ГД-больных сопоставлялись с оценками по SF-36 ГД-пациентов из США (по данным международного исследования больных на ГД – the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study – DOPPS) [28], и с параметрами КЖ ГД-больных из Великобритании [29]. При отборе данных для сравнительного кросскультурального анализа были использованы те же основные критерии включения в исследование, что и в зарубежных работах. Выборка российских ГД-пациентов составила 311 человек, сопоставимых с зарубежными пациентами по полу, возрасту, длительности лечения ГД. Как видно из таблицы 2, российские ГД-больные отличаются в лучшую сторону от пациентов из Великобритании и США по физическому функционированию, толерантности к физическим нагрузкам (PF) и по общему уровню энергичности (V). По сравнению с пациентами из США, у российских больных лучше суммарный показатель физического здоровья (PCS). Оценка психического здоровья (MN) российских больных достоверно ниже, чем у больных из США и Великобритании. Американских пациентов отличает меньшая выраженность ограничений в повседневной деятельности в связи с физическим состоянием и наличием боли (RP и BP), более высокая

Множественный пошаговый регрессионный анализ факторов, влияющих на суммарный показатель физического здоровья (PCS)

R^2 модели=0,144 $F(6,1047)=29,34$ $p<,00001$

Переменные	β	SE(β)	B	SE(B)	t	p
Независимая			58,120	11,488	5,059	0,0000
Уровень депрессии (по Зунгу) (баллы)	-0,1983	0,0292	-0,225	0,0332	-6,788	0,0000
Возраст (годы)	-0,1736	0,0289	-0,115	0,019	-6,011	0,0000
Длительность ГД (месяцы)	-0,1591	0,0291	-0,029	0,005	-5,473	0,0000
Количество дней госпитализации за последние 6 мес.	-0,1023	0,0288	-0,089	0,025	-3,551	0,0004
Уровень альбумина (г/л)	0,0846	0,0288	0,468	0,160	2,933	0,0034
Индекс массы тела (кг/м ²)	-0,0564	0,0287	-0,832	0,423	-1,966	0,0495

Множественный пошаговый регрессионный анализ факторов, влияющих на суммарный показатель психического здоровья (MCS)

R^2 модели=0,172 $F(5,1047)=20,68$ $p<,00001$

Переменные	β	SE(β)	B	SE(B)	t	p
Независимая			75,159	11,117	6,761	0,0000
Личностная тревожность (по Спилбергеру) (баллы)	-0,1796	0,0333	-0,273	0,051	-5,401	0,0000
Уровень депрессии (по Зунгу) (баллы)	-0,1668	0,0364	-0,200	0,044	-4,581	0,0000
Показатель астении (по УНА) (баллы)	0,1126	0,0313	0,036	0,010	3,599	0,0003
Возраст (годы)	-0,0626	0,0278	-0,045	0,020	-2,249	0,0247
Длительность ГД (месяцы)	-0,0567	0,0283	-0,011	0,006	-2,006	0,0451

Примечание. Чем выше показатель астении, тем меньше выраженность астении.

оценка общего состояния здоровья (GH) и более высокий суммарный показатель психического здоровья (MCS).

Оценивалось влияние клинико-лабораторных и психологических переменных, а также данных анамнеза на параметры КЖ ГД-пациентов. Проведено множественное регрессионное моделирование. Зависимыми переменными в регрессионном уравнении были суммарные показатели физического и психического здоровья (PCS и MCS). К независимым переменным относились возраст, длительность ХБП и продолжительность лечения ГД, уровни гемоглобина, альбумина сыворотки крови и общего холестерина, индекс массы тела, уровни систолического и диастолического артериального давления, клиренс мочевины, клиренс креатинина, количество дней госпитализации за последние 6 месяцев, междиализная прибавка веса, а также показатели депрессии, личностной тревожности, астении, факторы личностного опросника Кеттелла, суммарный индекс осмысленности жизни. Проведенный анализ показал, что основными предикторами суммарного показателя физического здоровья являются возраст, уровень депрессии, длительность ГД и число дней госпитализации за последние 6 месяцев, альбумин сыворотки крови,

индекс массы тела (табл. 3). Уровень альбумина влиял на интегральный показатель физического функционирования положительно, отрицательно сказывались – выраженность депрессии, возраст, продолжительность лечения ГД, количество дней стационарного лечения и индекс массы тела. Уровень депрессии, возраст и длительность ГД также вошли в число независимых предикторов суммарной субъективной оценки психического здоровья, наряду с личностной тревожностью и астенией. Все эти факторы оказывают негативное влияние на общий показатель психического здоровья (табл. 4).

По данным однофакторного дисперсионного анализа, наличие сопутствующей патологии отрицательно отражается на суммарном физическом компоненте

здоровья (рис. 1). Но количество сопутствующих заболеваний значения не имеет: величина суммарного показателя физического функционирования не меняется в зависимости от того, одно у пациента сопутствующее заболевание или несколько. Интегральный показатель физического здоровья снижается при наличии патологии сердечно-сосудистой системы (рис. 2). Не установлено зависимости

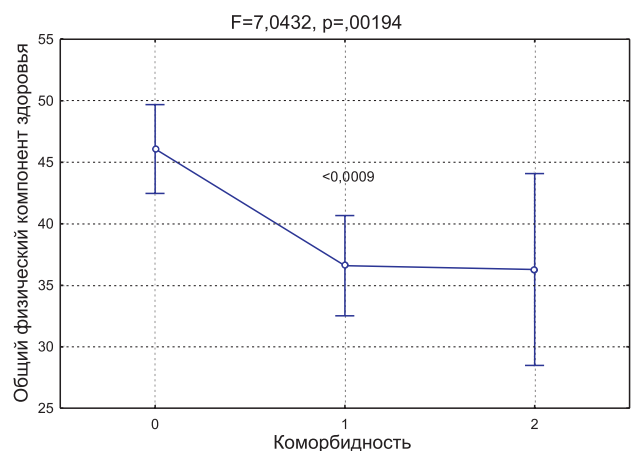


Рис. 1. Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния коморбидности на суммарный показатель физического здоровья. Здесь и на рисунке 3: 0 – сопутствующая патология отсутствует, 1 – одно сопутствующее заболевание, 2 – свыше одного сопутствующего заболевания.

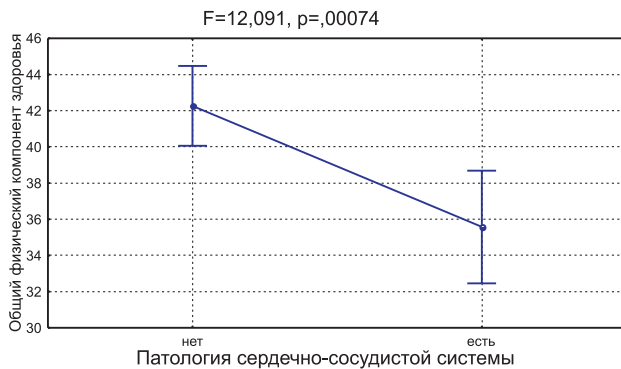


Рис. 2. Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния патологии сердечно-сосудистой системы на суммарный показатель физического здоровья.

суммарного психического компонента здоровья от наличия сопутствующих заболеваний (рис. 3) и, в частности, кардиальной патологии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Насколько нам известно, данное исследование является первым большим многоцентровым исследованием КЖ ГД-больных в России. Полученные данные свидетельствуют о существенном снижении по сравнению со здоровыми лицами большинства показателей субъективной удовлетворенности жизнью у больных, находящихся на лечении хроническим ГД. Наиболее значительное ухудшение отмечается по показателям физической составляющей КЖ: устойчивости к физическим нагрузкам, ограничивающему влиянию физического состояния на повседневную деятельность, общему состоянию здоровья, интенсивности боли. Аналогичная тенденция зарегистрирована и в ряде зарубежных исследований, выполненных с применением опросника SF-36. В них также показано, что по сравнению со здоровой популяцией у больных на ГД страдает физическая составляющая КЖ, в то время как параметры психологической компоненты КЖ в меньшей степени подвержены снижению, а по отдельным показателям приближаются к популяционной норме [8–10, 12, 13]. В проведенном нами исследовании показатель субъективной удовлетворенности ГД-пациентов своим психическим здоровьем (МН) даже превысил нормативные данные. На первый взгляд, это можно было бы объяснить тем обстоятельством, что в выборке ГД-больных был ниже процент лиц старшей возрастной группы (более 70 лет), чем в нормативной выборке (1% против 7% в здоровой популяции). Однако в исследовании P. Rebollo и соавт. и в наших предыдущих работах было показано, что возрастное снижение касается, главным образом, физической компоненты КЖ, а оценка психического функционирования ГД-пациентов остается стабильной [11, 30]. По

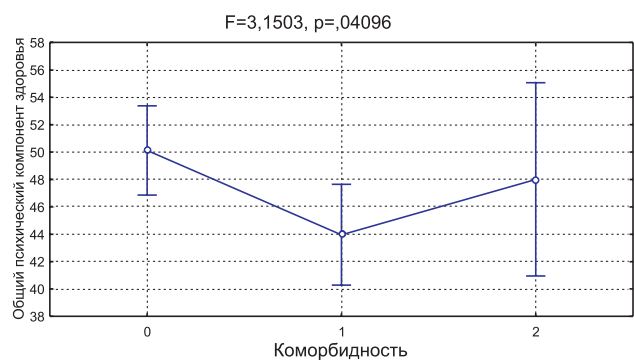


Рис. 3. Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния коморбидности на суммарный показатель психического здоровья.

данным аналогичных исследований здоровых лиц, проведенных в России и Швеции, показатели шкалы психического здоровья (МН) в здоровой популяции также мало меняются с возрастом [27, 31]. Таким образом, более высокий, чем в нормативной выборке, показатель психического здоровья у ГД-пациентов вряд ли связан с меньшей представленностью лиц старшей возрастной группы. По-видимому, высокая субъективная удовлетворенность этих больных своим эмоциональным состоянием, психологическим настроением является проявлением достаточно хороших адаптационных возможностей, действия механизмов психологической защиты по типу вытеснения отрицательных переживаний, использования конструктивных способов совладания с трудностями. За счет действия этих факторов, невзирая на сниженные физические возможности и не слишком хорошее самочувствие, психическое здоровье ГД-пациентов остается достаточно сохранным.

В ряде зарубежных исследований установлены международные различия по показателям выживаемости, нонкомплаенса и частоты случаев отказа пациента от лечения ГД [32–34]. Проведенное нами сравнительное исследование связанного со здоровьем КЖ показало, что российских ГД-пациентов отличают более высокие оценки физического функционирования, чем больных из США и Великобритании. Вопросы, входящие в эту шкалу (PF), отражают самооценку пациента в отношении способности справляться с физическими нагрузками, такими, как бег, поднятие тяжестей, наклоны, приседания, ходьба, подъем по лестнице, навыки самообслуживания. У больных из России также выше общая активность, энергичность и суммарный показатель физического здоровья. У американских больных отмечены более высокие оценки общего состояния здоровья, свободы от боли, психического функционирования и интегрального показателя психического здоровья. Можно сказать, что российские пациенты имеют преимущество по физичес-

кому функционированию, в то время как у американских пациентов лучше показатели психического здоровья. Одна из возможных причин отличий по физическому здоровью – более высокий процент больных с диабетом в американской выборке (36,6% против 3,5%). По данным R. Saran и соавт., больных из США отличает большая частота несоблюдения режима ГД по показателям пропусков и сокращения сеансов ГД, чем пациентов из Японии и Европы [35]. С этим может быть связана недостаточная адекватность диализа и пониженные показатели физического здоровья. Возможно, дело не только в объективных показателях (наличие диабета, пропуски и сокращения сеансов ГД), а и в культуральных факторах и социально-экономических факторах – привычка преодолевать трудности, испытывать достаточно большие физические нагрузки, неприхотливость являются нормой для российского жителя, и отсюда высокая самооценка физического функционирования у российских диализных больных. При интерпретации более высокой самооценки психического здоровья больными из США также следует принимать во внимание культуральные различия. S. Fukuhara и соавт. установили, что оценки по шкале психического здоровья (MH) и по суммарной психической компоненте здоровья (MCS) у ГД-пациентов из США выше, чем у больных из Японии и Европы [36]. Следует иметь в виду, что и американская популяционная норма по этим показателям превышает таковую по Канаде, Великобритании и России [27]. Вероятно, причина лежит в особенностях американского национального характера. Сниженные значения большинства показателей опросника SF-36 в группе больных из Великобритании, по всей вероятности, связаны с пониженным уровнем гемоглобина в этой выборке пациентов [29].

Высказываются различные точки зрения по вопросу о том, от чего зависит КЖ больных, получающих хронический ГД. Большинство авторов отмечают отрицательное влияние на уровень КЖ выраженности анемии, наличия сопутствующей патологии, длительности лечения диализом, возраста пациентов [13, 15, 18, 19]. В то же время в исследовании G. Mingardi и соавт. не установлено связи между показателями КЖ и содержанием гемоглобина [8]. В ряде работ зарегистрирована высоко значимая связь удовлетворенности жизнью диализных пациентов с уровнем альбумина сыворотки крови [14, 16, 17]. По полученным нами данным, показатель альбумина является одним из независимых предикторов сохранности суммарного показателя физического здоровья (PCS). Негативно влияют на этот интегральный показатель физичес-

кого функционирования наличие сопутствующей патологии, длительность ГД, количество дней госпитализации за последние 6 месяцев, индекс массы тела, возраст и уровень депрессии. Следует отметить, что выраженность депрессии оказывает существенное влияние на оба интегральных показателя КЖ (см. табл. 3 и 4), то есть субъективная удовлетворенность ГД-пациентов своим физическим и психическим функционированием в значительной степени определяется их психическим состоянием, наличием или отсутствием расстройств депрессивного спектра. Наряду с этим, суммарный показатель физического здоровья тесно связан с клиническими и анамнестическими данными, с показателями соматического состояния больного: альбумин сыворотки крови, коморбидность, длительность ГД, продолжительность стационарного лечения за прошедшие полгода (этот показатель отражает тяжесть соматического состояния и наличие осложнений), возраст, индекс массы тела. Что касается суммарной субъективной оценки психического функционирования, то она в меньшей степени подвержена влиянию клинических переменных и определяется, главным образом, характеристиками эмоционального состояния и личности – выраженность депрессии, астении, тревожности. Степень влияния возраста и продолжительности лечения ГД на суммарный показатель психического здоровья меньшая, нежели на интегральный показатель физического здоровья (см. табл. 3 и 4). Результаты наших предыдущих исследований свидетельствуют о том, что при включении в множественный регрессионный анализ в качестве независимых переменных только клинических показателей и возраста уровень гемоглобина достоверно влиял на суммарный показатель психического здоровья [30]. Однако при включении в анализ еще и психологических переменных (что было сделано в настоящей работе) степень влияния гемоглобина на интегральный показатель психического функционирования не достигла уровня статистической значимости. Таким образом, самооценка физического здоровья зависит от объективных клинических параметров и данных анамнеза в сочетании с уровнем депрессии, а самооценка психического здоровья определяется, в первую очередь, наличием отклонений со стороны психической сферы.

Факторы, влияющие на КЖ ГД-пациентов, можно подразделить на модифицируемые, частично модифицируемые и немодифицируемые. К модифицируемым можно отнести характеристики психического состояния (депрессия, астения), к немодифицируемым – возраст, продолжительность лечения ГД, к частично модифицируемым – уро-

вень альбумина, коморбидность, продолжительность стационарного лечения за прошедшие полгода, личностную тревожность. Коррекция модифицируемых и частично модифицируемых факторов может способствовать улучшению КЖ больных, позволяя достигнуть оптимальной медицинской и психологической реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КЖ больных, получающих хронический ГД, существенно снижено по сравнению со здоровыми лицами главным образом за счет показателей физического здоровья. КЖ ГД-пациентов подвержено влиянию клинических и психологических переменных. Требуется дальнейшего изучения вопроса о том, что лежит в основе установленных различий по КЖ между ГД-пациентами из разных стран – культуральные, социально-экономические факторы или качество медицинской помощи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. World Health Organization: *Constitution of the World Health Organization*. Basic Documents, Geneva, 1948
2. Ware JE, Snow KK, Kosinski M et al. *SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide*. Boston, MA, The Health Institute, New England Medical Center, 1993; 3-143
3. Aaronson NK, Muller M, Cohen PAD et al. Translation, validation, and norming of the Dutch language version of the SF-36 health survey in community and chronic disease populations. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(11): 1055-1068
4. Thumboo J, Fong KY, Machin D et al. A community-based study of scaling assumptions of the English (UK) and Chinese (HK) SF-36 in Singapore. *Qual Life Res* 2001; 10 (2): 175-188
5. Fukuhara S, Bito S, Green J et al. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(11): 1037-1044
6. Alonso J, Prieto L, Anto JM. La version española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): Un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 771-776
7. Petrova NN, Varshavsky S, Vasilyeva I. Translation of a quality of life questionnaire: first experience in Russia. In: 2nd meeting of International Society for Quality of Life Research, Canada, Montreal, 14-17 October, 1995: 498
8. Mingardi G, Cornalba L, Cortinovis E et al. Health-related quality of life in dialysis patients. A report from an Italian study using the SF-36 Health Survey. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (6): 1503-1510
9. Groothoff JW, Grootenhuys MA, Offringa M et al. Quality of life in adults with end-stage renal disease since childhood is only partially impaired. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (2): 310-317
10. Molsted S, Aadahi M, Schou L et al. Self-rated health and employment status in chronic haemodialysis patients. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38 (2): 99-105
11. Rebollo P, Ortega F, Baltar JM et al. Is the loss of health-related quality of life during renal replacement therapy lower in elderly patients than in younger ones? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (8): 1675-1680
12. Unruh M, Benz R, Greene T et al. Effects of hemodialysis dose and membrane flux on health-related quality of life in the HEMO Study. *Kidney Int* 2004; 66 (1): 355-366
13. Jiang MM, Li L. Assessment of health-related quality of life in hemodialysis patients with SF-36. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2004; 33 (6): 546-549, 560
14. Mittal SK, Ahern L, Flaster E et al. Self-assessed physical and mental function of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (7): 1387-1394
15. Chiang CK, Peng YS, Chiang SS et al. Other health-related quality of life in hemodialysis patients in Taiwan. *Hemodialysis Int* 2004; 8 (1): 106
16. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G et al. Association among SF36 Quality of life measures and nutrition, hospitalization, and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (12): 2796-2806
17. Kirmizis D, Belechri AM, Giamalis P et al. Quality of life in chronic hemodialysis patients. *Hemodialysis Int* 2004; 8 (1): 105
18. Turk S, Guney I, Altintepe L et al. Quality of life in male hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2004; 96 (1): 21-27
19. Valderrabano F. Quality of life benefits of early anaemia treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 3]: 23-28
20. Шило ВЮ, Горин АА, Денисов АЮ. Трудовая реабилитация пациентов на программном гемодиализе. *Нефрология и диализ* 2002; 4 (4): 274-276
21. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. *SF-36 physical and mental health summary scales: a user's manual (4th printing, revised)*. Boston, MA, The Health Institute, 1994
22. Zung WWK. A Self-rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiat* 1965; 12: 63-70
23. Spielberger CD et al. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*. Palo Alto, CA. Consulting Psychologists Press, 1983
24. 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
25. Cattell RB, Cattell AK, Cattell HE. *Sixteen Personality Factor Questionnaire, Fifth edition*. Champaign, IL: Institute for Personality and Ability Testing, 1993
26. Леонтьев ДА. *Тест смысложизненных ориентаций (СЖО)*. М.: «Смысл», 1992: 16
27. Новик АА, Ионова ТИ. *Руководство по исследованию качества жизни в медицине*. Издательский Дом «Нева», СПб., «ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир», М. 2002; 114-124
28. Perelman RL, Finkelstein FO, Liu L et al. Quality of life in chronic kidney disease (CKD): a cross-sectional analysis in the Renal Research Institute – CKD study. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (4): 658-666
29. John R, Stevens P, Webb M et al. Quality of life assessment in patients with unreferred chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 [Suppl 1]: 240
30. Васильева ИА, Бабарыкина ЕВ, Добронравов ВА. Возрастные аспекты качества жизни у пациентов на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 2004; 8 (3): 32-36
31. Sullivan M, Karlsson J. The Swedish SF-36 Health Survey. III. Evaluation of criterion-based validity: results from normative population. *J Clin Epidemiol* 1998; 51 (11): 1105-1113
32. Held PJ, Brunner F, Odaka M et al. Five-year survival for end-stage renal disease patients in the United States, Europe, and Japan, 1982-1987. *Am J Kidney Dis* 1990; 15 (5): 451-457
33. Bleyer AJ, Hylander B, Sudo H et al. An international study of patient compliance with hemodialysis. *JAMA* 1999; 281 (13): 1211-1213
34. Sehgal AR, Weisheit C, Miura Y et al. Advance directives and withdrawal of dialysis in the United States, Germany, and Japan. *JAMA* 1996; 276 (20): 1652-1656
35. Saran R, Bragg-Gresham JL, Rayner HC et al. Non-adherence in hemodialysis: Associations with mortality, hospitalization, and practice patterns in the DOPPS. *Kidney Int* 2003; 64 (1): 254-262
36. Fukuhara S, Lopes AA, Bragg-Gresham JL et al. Health-related quality of life among dialysis patients on three continents: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2003; 64 (5): 1903-1910

Поступила в редакцию 22.03.2005 г.

© Н.Н. Корякова, 2005
УДК 616.61-002-036.12-08

Н.Н. Корякова

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕНОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ СТАТИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

N.N.Koryakova

MECHANISMS OF RENOPROTECTIVE EFFECTS OF STATINS IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Свердловская областная клиническая больница №1, г. Екатеринбург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось изучение механизмов ренопротективного действия статинов при хроническом гломерулонефрите (ХГН). Обследовано 60 больных ХГН. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Основную группу составили 30 пациентов, в комплексное лечение которых, кроме глюкокортикостероидов и цитостатиков, включали симвастатин в дозе 10 мг в сутки. В контрольную группу вошли пациенты, в лечении которых использовали традиционную терапию глюкокортикостероидами и цитостатиками. В обеих группах больных оценивали влияние используемых схем терапии на показатели липидного обмена, суточную протеинурию, уровень креатинина и цитокинов сыворотки крови. **РЕЗУЛЬТАТЫ** исследования выявили, что в группе пациентов, в комплексное лечение которых включали симвастатин, отмечалось не только более выраженное снижение уровня атерогенных фракций липопротеидов, чем в контрольной группе, но и более значительный антипротеинурический эффект. В основной группе, в отличие от контрольной, также не было отмечено нарастания уровня креатинина крови. Кроме того, в основной группе больных наблюдалась нормализация уровня ИЛ-1 β и статистически значимое снижение уровня ФНО- α . В контрольной группе уровень ИЛ-1 β не достигал нормальных значений, а уровень ФНО- α имел лишь тенденцию к снижению. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что статины, кроме гиполипидемического действия, оказывают нормализующее влияние на баланс цитокинов плазмы. Последнее обуславливает их противовоспалительный эффект, являющийся, по-видимому, важнейшим фактором их ренопротективного действия.

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

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the mechanisms of renoprotective action of statins in 60 patients with chronic glomerulonephritis (CGN). **PATIENTS AND METHODS.** The main group consisted of 30 patients undergoing complex treatment including simvastatin in dose 10 mg/day in addition to glucocorticosteroids and cytostatics. The control group patients were treated by traditional therapy with glucocorticosteroids and cytostatics. In both groups of patients the effects of the used schemes of treatment on the indices of lipid metabolism, diurnal proteinuria, level of creatinine and cytokines in blood serum were assessed. **RESULTS.** It was found that the complex treatment including simvastatin resulted not only in a more pronounced decrease of the level of atherogenic fractions of lipoproteins than in the control group but in a more considerable antiproteinuric effect. In the main group, unlike the control one, the level of blood creatinine was not changed either. In addition, normalization of the IL- β level and statistically significant drop of the TNA- α level were observed in the main group of patients. In the control group the IL- β level failed to reach normal values, while the TNA- α level had a tendency to be decreased. **CONCLUSION.** The results of the investigation have shown that in addition to hypolipidemic effect statins also have a normalizing influence on the balance of plasma cytokines. The latter explains their antiinflammatory effect which appears to be the most important factor of their renoprotective action.

Key words: chronic glomerulonephritis, pathogenesis, cytokines, statins.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический гломерулонефрит (ХГН) является одним из наиболее тяжелых заболеваний почек, занимающих лидирующие позиции среди причин развития хронической почечной недостаточности (ХПН) в России. Так, по данным отчета группы Российского регистра заместительной терапии почечной недостаточности, в нозологической структуре больных, получавших заместительную почечную терапию в 2000 году, ХГН составил 57,6% [1]. Замедление прогрессирования ХГН является одной из важнейших проблем практической нефро-

логии. В связи с этим в последние годы особый интерес исследователей вызывает изучение патогенетических механизмов прогрессирования ХГН и поиск методов лечения, предупреждающих развитие и замедляющих прогрессирование ХПН.

В настоящее время установлено, что процессы иммунного воспаления играют ведущую роль в развитии ХГН, в то же время прогрессирование болезни обусловлено главным образом неиммунными механизмами, важнейшими из которых, наряду с патологическими изменениями внутрисосудистой гемодинамики с формированием внутрисосудис-

вой гипертензии, являются метаболические нарушения. Так, результаты экспериментальных исследований, проведенных в последние десятилетия, выявили участие гиперлипидемии в повреждении почечных структур и прогрессировании ХГН [2–7]. Позднее были получены клинические данные, свидетельствующие о благоприятном влиянии гиполипидемической терапии на функциональное состояние почек и уровень протеинурии при ХГН [8]. Несмотря на достаточно большое количество сведений, свидетельствующих о благоприятном влиянии гиполипидемической терапии на течение ХГН с нефротическим синдромом, патогенетические механизмы ренопротективного действия гиполипидемических препаратов при ХГН в настоящее время требуют уточнения.

Целью исследования явилась оценка влияния ингибитора ГМГ-КоА – редуктазы симвастатина на основные показатели цитокинового профиля плазмы крови больных ХГН, а также на показатели липидного спектра крови, уровень креатинина крови и протеинурию.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 больных ХГН в возрасте от 18 до 50 лет, из них 42 (70%) мужчины и 18 (30%) женщин. Критериями включения в исследование явились следующие показатели: 1) морфологические признаки поражения гломерулярных структур, подтверждающие наличие у пациента ХГН; 2) протеинурия более 1 грамма в сутки; 3) уровень креатинина крови менее 0,2 ммоль/л. Критериями исключения явились следующие факторы: 1) наличие сахарного диабета; 2) повышенный уровень аланиновой и аспарагиновой трансаминаз; 3) сочетание хронического гломерулонефрита с другим заболеванием почек. Для морфологического исследования нефробиоптатов использовалась световая микроскопия. Гистологические срезы толщиной 3–4 мк окрашивали гематоксилином и эозином, конго красным, импрегнировали серебром по Джонсону, ставили Рас-реакцию. У 45 (75%) больных был выявлен мезангиопролиферативный (МезП), а у 15 (25%) – мембранопролиферативный (МБП) варианты ХГН.

Все пациенты в зависимости от применяемых схем лечения были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 23 больных МезП и 7 – с МБП вариантами ХГН. Контрольную группу составили 22 больных с МезП и 8 пациентов с МБП вариантами ХГН. В комплексное лечение больных основной группы, кроме традиционной терапии (глюкокортикостероиды, цитостатики, дезагреганты), включали симвастатин в дозе 10 мг в сутки.

Пациенты контрольной группы получали только традиционную терапию. Всем больным, включённым в исследование, определяли в сыворотке крови следующие цитокины: интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), рецепторные антагонисты к интерлейкину-1 β (РАИЛ) и фактор некроза опухоли (ФНО- α). Для определения уровня цитокинов использовали иммуноферментные тест-системы ООО «Цитокин» г. Санкт-Петербург. Кроме того, определяли показатели липидного спектра и креатинина крови, а также уровень суточной протеинурии.

Данные показатели исследовали до лечения, через 3 и 6 месяцев от начала лечения.

Для оценки состояния цитокинового баланса сыворотки крови у больных ХГН мы определяли также уровень ИЛ-1 β , РАИЛ, ФНО- α у 20 здоровых доноров.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи компьютерной программы для статистического анализа «Statistica 6.0». Для оценки нормальности распределения количественных признаков применялась визуальная оценка частотного распределения с последующей оценкой нормальности с использованием критерия Шапиро-Уилка. Показатели, подчиняющиеся нормальному распределению, представляли в виде $\bar{X}$ (среднее значение) и стандартной ошибки среднего (m). Показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Для сравнения нескольких независимых групп применялся однофакторный дисперсионный анализ. Достоверность различия между группами рассчитывалась по критерию множественных сравнений Тьюки-Крамера при нормальном распределении параметров. При ненормальном распределении использовался критерий множественных сравнений Краскела-Уолиса. Для сравнения показателей в исследуемых группах до и после лечения в случае нормального распределения признаков использовали t-критерий для зависимых выборок, в случае неправильного распределения признаков использовали критерий Вилкоксона. Для сравнения исследуемых групп по качественным признакам использовался критерий χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обе группы исследуемых больных существенно не отличались по полу, возрасту, стажу заболевания и морфологическим вариантам ХГН. Кроме того, до начала лечения у больных в основной и контрольной группе не наблюдалось существенных различий показателей липидного спектра крови, суточной протеинурии и уровня креатинина крови

Таблица 1

Клинико- лабораторная характеристика исследуемых групп больных до начала лечения ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	P
Мужчины (%)	56,7	53,4	>0,05
Женщины (%)	43,3	46,6	>0,05
Возраст	34,15 $\pm$ 4,12	37,58 $\pm$ 5,14	>0,05
Продолжительность болезни (года)	3,84 $\pm$ 0,75	2,5 $\pm$ 0,85	>0,05
% больных с МезП	76,7	73,3	>0,05
% больных с МБП	23,3	26,7	>0,05
ОХ, ммоль/л	8,12 $\pm$ 1,96	8,25 $\pm$ 1,31	>0,05
ТГ, ммоль/л	2,71 $\pm$ 0,12	2,54 $\pm$ 0,08	>0,05
ХСЛПВП, ммоль/л	1,05 $\pm$ 0,12	1,08 $\pm$ 0,14	>0,05
ХСЛПНП, ммоль/л	6,84 $\pm$ 0,35	6,5 $\pm$ 0,85	>0,05
КА, отн. ед.	7,21 $\pm$ 0,72	7,35 $\pm$ 1,53	>0,05
Креатинин, ммоль/л	0,08 $\pm$ 0,01	0,07 $\pm$ 0,03	>0,05
Суточная протеинурия, г	3,3 $\pm$ 1,15	3,18 $\pm$ 1,21	>0,05

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

Таблица 2

Уровень цитокинов в сыворотке крови у больных основной и контрольной групп в сравнении с группой здоровых доноров ($\bar{X} \pm m$)

Показатели пг/мл	Здоровые (n=20)	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
ИЛ-1 β	34,4 $\pm$ 11,9	310,2 $\pm$ 21,7 ¹	328,10 $\pm$ 56,42 ¹
РАИЛ	110,9 $\pm$ 47,8	24,56 $\pm$ 103,4 ¹	35,25(25,8;147,4) ¹
ФНО- α	20,0 $\pm$ 7,34	122,34(72,4;25,6) ¹	159,14 (87,6;255,2) ¹
ИЛ-1 β /РАИЛ	0,35 $\pm$ 0,07	12,6 $\pm$ 3,15 ¹	9,3 $\pm$ 2,34 ¹

Примечание. ¹ – различия достоверны по сравнению с группой здоровых доноров (p<0,05).

(табл. 1). Анализ показателей цитокинового профиля у больных ХГН в основной и контрольной группе до лечения выявил значительное повышение ИЛ-1 β , ФНО- α и снижение уровня РАИЛ у пациентов с ХГН в сравнении с группой здоровых доноров (табл. 2). В то же время статистически значимых различий уровня исследуемых цитокинов у больных в основной и контрольной группах не выявлено. Анализ динамики показателей липидного спектра крови у больных обеих групп до и через 12 месяцев от начала лечения, как и следовало ожидать, выявил более значительные положительные изменения уровня основных липидов плазмы в основной группе пациентов. Так, в основной группе уровень общего холестерина (ОХ) снизился на 44,5% (p<0,01), триглицеридов (ТГ) – на 28,4% (p<0,05), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – на 42,16% (p<0,01), при этом статистически значимо возрос уровень липопротеидов высокой плотности – на 24% (p<0,05). Отмечено существенное снижение уровня коэффициента атерогенности (КА) – на 68,8% (p<0,01). В контрольной группе также наблюдалась тенденция к снижению уровня ОХ, ЛПНП, ТГ и КА и некото-

рый рост уровня ЛПВП после курса лечения, однако различия статистически не значимы. На рис. 1 показано влияние различных схем лечения на уровень креатинина плазмы и суточную протеинурию. Как видно на рис. 1, в контрольной группе уровень

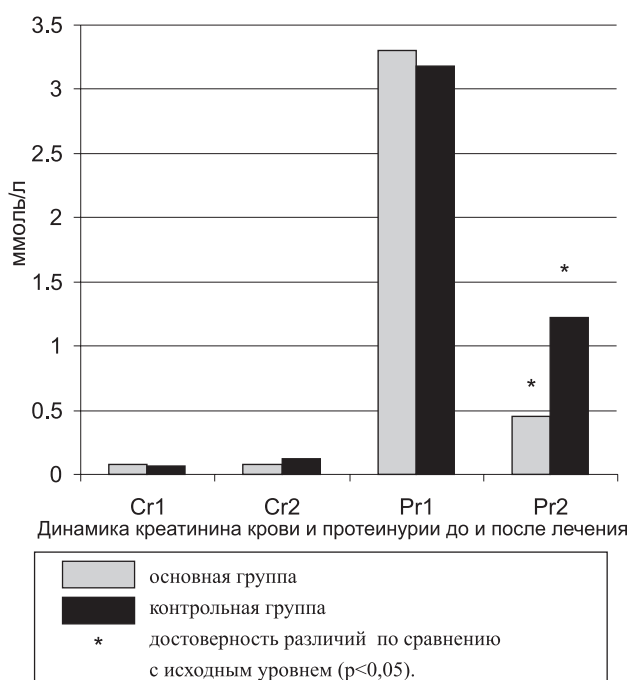


Рис. 1. Динамика уровня креатинина крови и протеинурии на фоне лечения в основной и контрольной группе. Cr1 – уровень креатинина до лечения; Cr2 – уровень креатинина после лечения; Pr1 – уровень протеинурии до лечения; Pr2 – уровень протеинурии после лечения.

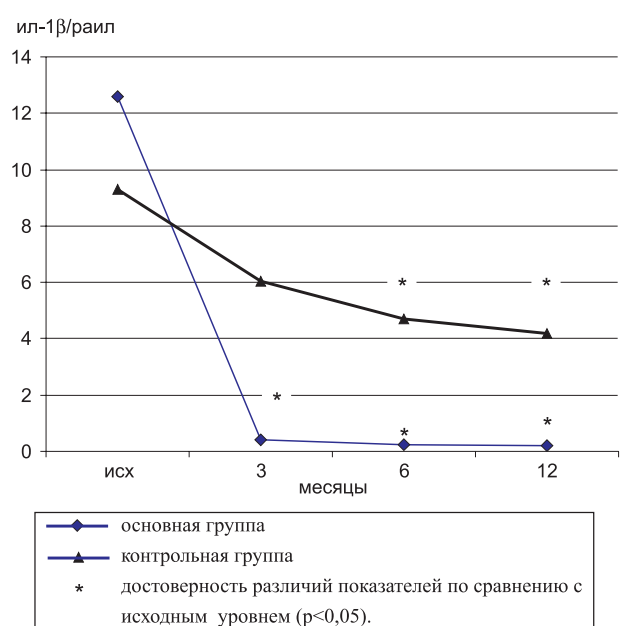


Рис. 2. Динамика соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов сыворотки (ИЛ-1 β /РАИЛ) больных основной и контрольной групп.

Таблица 3

**Основные показатели липидного спектра крови и цитокинового профиля плазмы
у больных ХГН на фоне лечения ($\bar{X} \pm m$)**

Показатели	Основная группа (n=30)		Р	Контрольная группа (n=30)		Р
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
ОХ, ммоль/л	8,12±1,96	4,51± 0,14	<0,01	8,25±1,31	7,18±1,53	>0,05
ТГ, ммоль/л	2,71±0,12	1,94± 0,06	<0,05	2,54±0,08	2,16±0,10	>0,05
ХСЛПВП, ммоль/л	1,05±0,12	1,38±0,15	<0,05	1,08±0,24	1,12±0,30	>0,05
ХСЛПНП, ммоль/л	6,84±0,35	3,96± 0,32	<0,01	6,50±0,85	6,12± 1,15	>0,05
КА, отн. ед.	7,21±0,72	2,25±0,35	<0,01	7,35±1,53	5,19± 0,92	>0,05
ИЛ-1β, пкг/мл	310,2±21,7	26,14±6,7	<0,01	328,1±86,4	96,1±21,2	<0,05
ФНО-α, пкг/мл	122,34 (72,4; 155,6)	21,43(11,7; 14,5)	<0,05	159,14(87,6;255,2)	97,21(41,2;147,4)	>0,05
РАИЛ, пкг/мл	24,56 (15,7; 103,4)	123,18(51,8;162,5)	<0,05	35,25(29,8;147,4)	47,13(42,4;116,3)	>0,05

Примечание. р – достоверность различий показателей в основной и контрольной группах до и после лечения.

креатинина крови имел тенденцию к повышению, а в основной группе больных уровень креатинина крови не изменился. Уровень суточной протеинурии статистически значимо снизился у больных обеих исследуемых групп, но в основной группе снижение данного показателя было более значительно (соответственно, в 7,3 и 2,6 раза по сравнению с исходным уровнем).

Анализ динамики показателей цитокинового профиля плазмы на фоне лечения как в основной, так и в контрольной группе выявил положительные изменения (табл. 3). Так, в основной группе больных после курса лечения наблюдалась нормализация уровня ИЛ-1β и возрастание в 5 раз уровня РАИЛ ($p < 0,05$). Кроме того, после курса лечения статистически значимо снизился ФНО-α ($p < 0,05$). В контрольной группе больных после курса лечения также наблюдалось снижение ИЛ-1β в 3,4 раза ($p < 0,05$), не достигающее, однако, нормального уровня, и тенденция к возрастанию уровня РАИЛ. Кроме того, было отмечено некоторое снижение уровня ФНО-α ($p > 0,05$).

Влияние проведенного курса лечения в исследуемых группах на соотношение уровня ИЛ-1β к уровню РАИЛ плазмы представлено на рис. 2. Так в основной группе статистически значимое снижение ИЛ-1β/РАИЛ наблюдалось уже через 3 месяца, в то время как в контрольной группе статистически значимое снижение данного показателя наблюдалось только через 6 месяцев.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время появились экспериментальные исследования и небольшое количество клинических работ, посвященных изучению так называемых плеотропных эффектов статинов. В экспериментальных работах для оценки влияния статинов на почечные структуры использовали культуру мезангиальных клеток. Так, ряд авторов в своих исследованиях продемонстрировали способность различных статинов ингибировать продукцию мезангиальными клетками моноцитарного

хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), межклеточных адгезивных молекул (ICAM), трансформирующего фактора роста – В (ТФР- В) [9–12]. Кроме того, была показана возможность симвастатина снижать продукцию ингибитора активатора плазминогена 1 (РАИ-1) эпителиальными клетками канальцев [13]. Исследования последних лет, проведенные на молекулярно-клеточном уровне, показали, что механизм действия статинов, ограничивающий внутриклеточный синтез холестерина, опосредуется сигнальными молекулами, запускающими процесс активации плазменных киназ, нуклеарный фактор каппа В (NF-κВ) и транскрипцию генов, ответственных за развитие реакций воспаления и склероза [14].

Результаты наших исследований в клинических условиях показали, что симвастатин оказывает положительное влияние не только на метаболизм липидов плазмы, но и обладает ренопротективным действием. Так, включение симвастатина в комплексную терапию больных воспалительными вариантами ХГН привело к более значительному и быстрому, чем в контрольной группе, снижению уровня суточной протеинурии. Кроме того, в контрольной группе, несмотря на активную патогенетическую терапию с использованием глюкокортикостероидов и цитостатиков, наблюдалась тенденция к росту уровня креатинина плазмы, в то время как в основной группе данной тенденции отмечено не было. Проведенное нами исследование влияния комплексной терапии, включающей симвастатин, на показатели провоспалительных и противовоспалительных цитокинов плазмы выявило положительное влияние данного комплекса терапии на баланс цитокинов. При этом в основной группе в отличие от контрольной наблюдалась нормализация уровня ИЛ-1β и статистически значимое снижение ФНО-α.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что включение симваста-

тина в комплексное лечение мезангиопролиферативного и мембранопротеративного вариантов ХГН, кроме положительного воздействия на состояние метаболизма липидов плазмы, оказывает выраженное антипротеинурическое действие, что сопровождается отсутствием нарастания уровня креатинина крови. Полученные данные демонстрируют также положительное влияние комплексной терапии, включающей симвастатин, на баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов плазмы. Последнее позволяет предполагать, что противовоспалительный эффект статинов является одним из важнейших патогенетических механизмов, обуславливающих ренопротективное действие этих препаратов при воспалительных вариантах ХГН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бикбов БТ, Томилина НА. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2000 г. Ежегодный отчет по данным Российского регистра. *Нефрология и диализ* 2002; 3:148-170
2. Diamond JR, Karnovsky MJ. Exacerbation of chronic aminonucleoside nephrosis by dietary cholesterol supplementation. *Kidney Int* 1987; 5: 671-678
3. Wasserman J, Santiago A, Rifici V. Interactions of low density lipoprotein with rat mesangial cells. *Kidney Int* 1989;5: 1168-1174
4. Kim SI, Han DC, Lee HB. Lovastatin inhibits transforming growth factor-beta 1 expression in diabetic rat glomeruli and cultured rat mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 80-87
5. Неверов НИ, Иванов АА, Северина ЭС и др. Морфологические аспекты нефрогенной гиперлипидемии. *Тер арх* 1999;6: 33-37
6. Смирнов АВ, Сазонец ГИ, Демьянович ЕЮ, Ракитянская ИА. Участие гиперлипопротеидемии в прогрессировании склеротических процессов при гломерулонефрите. Тез. докл. 3-й конф. Нефрологов Северо-Запада Р.- Новгород. 1991; 218
7. Смирнов АВ. Дислипопротеидемия как один из неиммунных механизмов прогрессирования склеротических процессов в почечной паренхиме. *Нефрология* 1997; 2:7-12
8. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 6260-268
9. Ishikawa S, Kawasumi M, Saito T. Simvastatin inhibits the cellular signaling and proliferative action of arginine vasopressin in cultured rat glomerular mesangial cells. *Endocrinology* 1995; 136: 1954-1961
10. Ghosh PM, Mott GE, Ghosh- Choudhury N et al. Lovastatin induces apoptosis by inhibiting mitotic and post-mitotic events in cultured mesangial cells. *Biochim Biophys Acta* 1997;1359;13-24
11. Kim SI, Han DC, Lee HB. Lovastatin inhibits transforming growth factor-beta 1 expression in diabetic rat glomeruli and cultured rat mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11; 80-87
12. Massy ZA, Kim Y, Guliario C et al. Low-density lipoprotein-induced expression of interleukin-6, a marker of human mesangial cell inflammation: Effects of oxidation and modulation by lovastatin. *Biochem Biophys Commun* 2000; 267; 536-540
13. Heusinger-Ribeiro J, Fischer B, Goppelt-Strube M. Differential effects of simvastatin on mesangial cells. *Kidney Int* 2004; 66; 187-195
14. Blanco-Colio LM, Tunon J, Martin-Ventura JL, Egido J. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins. *Kidney Int* 2003; 63; 12-23

Поступила в редакцию 14.04.2005 г.

© В.А.Королёв, 2005
УДК 616.61-036.8:547.963.4

В.А.Королёв

ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫЙ ГЕМОГЛОБИН – ВАЖНЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ В НЕФРОЛОГИИ

V.A. Korolev

GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN IS AN IMPORTANT PROGNOSTIC INDICATOR IN NEPHROLOGY

Кафедра медицины катастроф и военной медицины Крымского государственного медицинского университета им.С.И.Георгиевского, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ – установление путей использования уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в нефрологии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 34 пациента с диабетической нефропатией (ДН), 11 больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН) с начальной степенью хронической почечной недостаточности (ХПН) и 11 больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН). Для определения уровня HbA1c использовали метод изоэлектрического фокусирования в борат-полиольной системе (ИЭФ-б-п). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уровень креатинина крови (КК) существенно влияли на уровень протеинурии (24-Р) у больных с сахарным диабетом (СД). Также обнаружено существенное влияние уровня HbA1c на длительность ХПН у больных ХГН и на основные параметры диализной терапии. Например, влияние уровня HbA1c на индекс адекватности гемодиализа по мочевины (kt/v) составило 65,6%, уровня HbA1c на скорость перфузии крови (СПК) – 61,3%, уровня HbA1c на объем перфузии крови (ОПК) – 89,1%. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Уровень HbA1c может явиться прогностическим параметром для 24-Р у больных с ДН и для латентной и начальной ХПН у больных с ХГН. Полученные данные также позволяют рекомендовать HbA1c как дополнительного показателя надежного контроля качества программного гемодиализа (ПГД).

Ключевые слова: патологический гемоглобин, заболевания почек.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to establish the ways of using the level of glycosylated hemoglobin (HbA1c) in nephrology. **PATIENTS AND METHODS.** The following patients were examined: 34 patients with diabetic nephropathy (DN), 11 patients with chronic glomerulonephritis (CGN) with the initial stage of chronic renal failure (CRF) and 11 - with terminal renal failure. The method of isoelectrical focusing in the borate-polyolic system was used for determination of the HbA1c level. **RESULTS.** Glomerular filtration rate, blood creatinine level were found to substantially influence the proteinuria level (24-P) in diabetes mellitus patients. A substantial effect of the HbA1c level was also found on the duration of CRF in CGN patients and on the main parameters of dialysis therapy. For example the influence of the HbA1c level on hemodialysis adequacy index according to urea (kt/v) was 65.6%, on the blood perfusion rate - 61.3%, on the blood perfusion volume - 89.1%. **CONCLUSION.** The HbA1c level might be a prognostic parameter for 24-P in patients with DN and for the latent and initial CRF in patients with CGN. The data obtained allow HbA1c to be recommended as an additional indicator of a reliable control of the quality of programmed hemodialysis.

Key words: pathological hemoglobin, diseases of the kidneys.

ВВЕДЕНИЕ

HbA1c рекомендуется представлять как важный пролонгированный индекс состояния метаболизма как на диабетическом, так и недиабетическом уровнях. Это связано с тем, что гликозилирование (G1), ведущим гликоконъюгатом которого является HbA1c, представляет собой наиболее тонкий механизм посттрансляционного процессинга, а по своей способности сокращать жизнь стоит на втором месте после повреждающего действия свободных радикалов. Учитывая то, что G1 наиболее тесно связано с онкогенезом [1], с воспалительными заболеваниями [2], с патогенной флорой [3], с заболеваниями, связанными с поражением цирку-

лирующих белков [4], а эти патологические процессы присущи нефропатологии, нам представилось актуальным изучение феномена G1 при основных заболеваниях почек. Тем более что при ХПН обнаружено повышение уровня продуктов с увеличенным G1 в тканях пациентов с этой патологией [5].

В связи с этим целью данной работы явилось установление путей использования уровня HbA1c в нефрологии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 34 больных СД 1-го и 2-го типа с явлениями ДН. В другом исследовании установ-

Таблица 1

Соотношение уровня HbA1c и основных показателей у больных ХГН

Показатель	n	r	t	P	R	t	P
HbA1c (3,088±0,268)/возраст(Age) (годы) (38,750±4,589) возр/ HbA1c	8	-0,5367	1,559	>0,1	0,8666 0,6539	4,333 2,123	<0,005 >0,1
HbA1c (3,088±0,268)/Long (6,512±2,166)(годы) длит/HbA1c	8	-0,4206	1,135	>0,5	0,5341 0,5526	1,536 1,618	>0,1 >0,1
HbA1c (3,088±0,268)/белок в ОАМ (0,916±0,165 г/л) Белок в ОАМ/HbA1c	8	-0,1686	0,4024	>0,5	0,081 0,6974	0,198 2,4048	>0,5 <0,05
HbA1c (3,088±0,268)/24-Р (0,557±0,115г/сут) 24-Р/HbA1c	8	-0,1914	0,475	>0,5	0,3890 0,2791	1,024 0,718	>0,2 >0,2
HbA1c (3,088±0,268)/24-Р:диурез (0,292±0,075г/сут) 24-Р:диурез/HbA1c	8	0,1233	0,307	>0,5	0,4497 0,2283	1,216 0,575	>0,5 >0,5
HbA1c (3,088±0,268)/КК (0,408±0,074ммоль/л) КК/HbA1c	8	0,1693	0,425	>0,5	0,4342 0,1941	1,1621 0,487	>0,2 >0,5
HbA1c (3,088±0,268)/Мочевина (30,075±4,832 ммоль/л) мочевины/HbA1c	8	0,1151	0,288	>0,5	0,4524 0,2446	1,25 0,666	>0,2 >0,5
HbA1c(3,088±0,268)/длит.ХПН (1,640±1,038, годы) Длит.ХПН/HbA1c	5	-0,5642	1,647	>0,1	0,9775 0,9631	8,0785 6,2135	<0,001 <0,002

n – количество обследованных; r, t, p – соответственно коэффициент линейной корреляции, распределение Стьюдента; p – уровень значимости; R, t, p – соответственно коэффициент нелинейной корреляции (выборочное корреляционное отношение); t – распределение Стьюдента; p – уровень значимости.

ливали значимость HbA1c при хронических ХГН. Обследовано 11 больных мужчин и женщин в возрасте от 17 до 63 лет ХГН с длительностью заболевания от 1 года до 15 лет [6]. У всех больных были латентные или начальные (додиализные) степени ХПН (уровень креатинина крови (КК) до 0,35 ммоль/л). При определении степени ХПН использована классификация, принятая в Украине (по КК: I ст – 0,177-0,35 ммоль/л; II ст – 0,351-0,700 ммоль/л; III ст – 0,701-1,05 ммоль/л; IV ст – >1,05 ммоль/л) [7]. Кроме этого обследованы 11 больных с ХПН-III (2 человека) и ХПН-IV (9 больных) [9] у больных с ХГН (6 больных), хроническим пиелонефритом (3 больных), мочекаменной болезнью и диабетическим гломерулосклерозом (по 1 больному). Среди обследованных было 5 мужчин и 6 женщин в возрасте от 30 до 39 лет – 5 больных, от 40 до 49 лет – 3 больных, от 50 до 59 лет – 3 больных. Длительность ХПН до диализа до 1 года была у 5 обследуемых, от 1 до 2 лет – у 3 пациентов, а у 2 обследуемых была 20 лет и выше. Ацетатный диализ проводился у 7 больных, а бикарбонатный – у 4 больных. Диализное время в неделю составило от 8 до 12 часов. Доза диализа была у 6 больных адекватная, у 3 – минимальная, а у 2 – достаточная. У больных учитывали площадь диализатора (м²), СПК (мл/мин), ОПК (мл/мин), объем ультрафильтрации (л) (ОУФ), kt/v, показатель выведения по мочеvine (URR), длительность ХПН на диализе (годы) (ДД). Наряду с общеклиническими методами обследования (включая СКФ, КК уровень мочевины в крови, калиемию и натриемию, а также суточную экскрецию белка (24-Р), у всех обследованных больных определяли уровень HbA1c. Для этого использова-

ли ИЭФ-б-п в капиллярах с градиентными растворами, pH которых составила от 7,0 до 7,5 с последующей фотоколориметрией с 2-тиобарбитуровой кислотой после неполного гидролиза с щавелевой кислотой [8]. Для статистической обработки полученных результатов применяли корреляционный анализ с исчислением коэффициентов линейной и нелинейной корреляций (выборочного корреляционного отношения), а также регрессионный анализ с определением вида функции и оценки гипотезы при сравнении экспериментального распределения Фишера (Fнабл) с критическим распределением (Fкрит) и исчислением коэффициента детерминации (R*R).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных СД определяли показатели, которые могут существенно повлиять на развитие 24-Р. В ходе исследования обнаружено, что средний уровень контроля глюкозы у обследованных больных был на неадекватном, либо же соответствовал высокому риску заболевания, согласно критериям European Diabetes Polisy Group (1998-9). Обнаружено, что между HbA1c (<0,001), постпрандиальной гликемией (пост-Гл) (<0,05), индексом массы тела (ИМТ) (<0,001), КК(<0,001), СКФ (<0,001) и 24-Р устанавливалась нелинейная связь, тогда как препрандиальная гликемия (пре-Гл), длительность заболевания (Long) и 24-Р с уровнем HbA1c связь не устанавливали. При проведении регрессионного анализа обнаружено, что между HbA1c, КК, СКФ и 24-Р устанавливалась связь с положительной гипотезой (рис. 1), тогда как гипотеза регрессии между пре-пост-Гл, ИМТ, общим холестерином сыворотки, Long и 24-Р была равна нулю.

Таблица 2

Регрессионный анализ между основными показателями у больных ХГН и уровнем HbA1c

Показатель	n	D1	D2	D3	D4	D5	Уравнение регрессии	R ²	Fнабл	K1	K2	Fкр	P
HbA1c/Age	8	735	633	637	705	294	$y=245,7448-136,563 \times x+21,3901 \times x^2$	0,7510	7,5392	2	5	5,79	<0,05
Age/ HbA1c	8	2,50	3,95	2,91	2,66	2,30	$y=2,9023+0,0463 \times x-0,0010 \times x^2$	0,4275	1,867	2	5	5,79	>0,05
HbA1c/Long	8	202	206	249	253	188	$y=49,8354-26,5071 \times x+3,8387 \times x^2$	0,2853	0,9979	2	5	5,79	>0,05
Long/HbA1c	8	3,08	1418	3,54	3,19	2,78	$y=3,2120+0,0443 \times x-0,0055 \times x^2$	0,3054	1,0992	2	5	5,79	>0,05
HbA1c/белок в моче	8	1,47	1,69	1,62	1,61	1,41	$y=3,3704-2,6539 \times x+3,9611 \times x^2$	0,0521	0,1375	2	5	5,79	>0,05
Белок в ОАМ/HbA1c	8	3,87	97	3,74	3,92	2,06	$y=6,3807-9,8927 \times x+5,6004 \times x^2$	0,4863	2,3671	2	5	5,79	>0,05
HbA1c/СЭБ	8	0,7	0,78	0,77	0,76	0,62	$y=-1,445+1,561 \times x-0,2807 \times x^2$	0,1513	0,4458	2	5	5,79	>0,05
СЭБ/HbA1c	8	3,82	98	3,74	3,88	3,70	$y=3,9229-3,1295 \times x+2,2562 \times x^2$	0,0779	0,2113	2	5	5,79	>0,05
HbA1c/СЭБ:диурез	8	0,31	0,41	0,33	0,33	0,17	$y=2,8688+2,2347 \times x-0,3726 \times x^2$	0,4497	2,043	2	5	5,79	>0,05
СЭБ:диурез/HbA1c	8	3,94	90	4,09	4,01	3,81	$y=3,3704-2,6539 \times x+3,9611 \times x^2$	0,0521	0,1375	2	5	5,79	>0,05
HbA1c/КК	8	0,29	0,46	0,31	0,31	0,25	$y=-1,5352+1,3377 \times x-0,2180 \times x^2$	0,1886	0,5809	2	5	5,79	>0,05
КК/HbA1c	8	3,87	104	3,94	3,93	3,86	$y=8460+0,4687 \times x+0,2471 \times x^2$	0,0377	0,0978	2	5	5,79	>0,05
HbA1c/мочевина	8	1285	1998	1378	1382	1229	$y=-39,1994+47,0736 \times x-7,5853 \times x^2$	0,0598	0,1591	2	5	5,79	>0,05
мочевина/HbA1c	8	3,95	4	4,07	4	3,19	$y=4,4107-0,1260 \times x+0,0023 \times x^2$	0,2046	0,6432	2	5	5,79	>0,05
HbA1c/длит.ХПН	5	11	16	12	16	0,96	$y=39,7346-24,4114 \times x+3,7460 \times x^2$	0,9556	21,5066	2	2	19	<0,05
Длит.ХПН/HbA1c	5	1,12	150	1,82	1,28	0,16	$y=3,3755+0,6382 \times x-0,1635 \times x^2$	0,9276	12,8142	2	2	19	>0,05

D1 – ошибка линейной регрессии, D2 – ошибка гиперболической регрессии, D3 – ошибка степенной функции, D4 – ошибка показательной функции, D5 – ошибка параболической регрессии, R² – коэффициент детерминации, k1 – число степеней свободы большей дисперсии, k2 – число степеней свободы меньшей дисперсии; Fнабл – распределение Фишера в проведенном опыте, Fкр – критическая точка F распределения Фишера.

Обнаружено, что между HbA1c и основными показателями у больных ХГН с начальными степенями ХПН устанавливалась нелинейная корреляционная связь (табл. 1). Так, например, выявлена

высокая корреляция HbA1c/возраст больных ($p<0,005$), высокая – Long/ HbA1c ($p<0,05$) и высокая – HbA1c/Long ($p<0,01$). Не обнаружено какой-либо связи между уровнем HbA1c и 24-Р. В то же

Таблица 3

Уровни HbA1c и основных показателей, а также результаты их корреляционного анализа у больных ХПН, находящихся на ПГД

	n	$\bar{X} \pm m$	$\bar{Y} \pm m$	r	t	p	R	t	P
HbA1c/ДВ	8	6,185±0,75	11,750±0,25	0,46	1,28	>0,1	0,79	3,76	<0,01
ДВ/HbA1c							0,53	1,54	>0,2
HbA1c/ПДм ²	9	6,19±0,75	14,00±0,76	0,49	1,53	>0,2	0,58	1,88	>0,05
ПД м ² /HbA1c							0,55	1,52	>0,2
HbA1c/СПК	9	296,667±13,774	5,98±0,69	-0,46	1,37	>0,2	0,78	2,97	<0,01
СПК/ HbA1c							0,49	1,48	>0,1
HbA1c/ОПК	8	6,185±0,75	66,38±4,02	-0,33	0,85	>0,2	0,89	4,94	<0,002
ОПК/HbA1c							0,63	1,97	>0,05
ОУФ/HbA1c	8	3,613±0,23	6,19±0,75	-0,29	0,74	>0,2	0,496	1,42	>0,1
HbA1c/ОУФ							0,47	1,31	>0,2
HbA1c/kt/v	9	5,976±0,69	1,23±0,05	-0,35	0,97	>0,2	0,81	3,68	<0,05
Kt/v/HbA1c							0,596	1,99	>0,05
ДД/HbA1c	9	3,46±0,69	5,98±0,69	-0,05	0,13	>0,5	0,35	0,99	>0,2
HbA1c/ДД							0,82	3,72	<0,005

ДВ – диализное время, ПД – площадь диализатора, СПК – скорость перфузии крови, ОПК – объем перфузии крови, ОУФ – объем ультрафильтрации, ДД – длительность ХПН на диализе; kt/v – индекс адекватности диализа по мочевины; n – количество обследованных больных, $\bar{X} \pm m$ и $\bar{Y} \pm m$ – средние арифметические HbA1c и исследуемых показателей, r, t, p – соответственно отношение, критерий достоверности коэффициент линейной корреляции, критерий достоверности и уровень значимости, R, t, p – соответственно выборочное корреляционное и уровень значимости.

Таблица 4

Регрессионный анализ между уровнями HbA1c и основными показателями у больных ХПН, находящихся на ПГД

	Определение вида функции					уравнение регрессии
	D1	D2	D3	D4	D5	
HbA1c/ДВ	1,29	2,57	2,09	2,57	1,29	$y=7,39+1,21 \times x-0,07 \times x^2$
ДВ/HbA1c	22,63	32,24	22,96	22,96	17180760811	$y=-12,51+1,599 \times x$
HbA1c/ПДМ ²	22,16	24,99	21,13	21,94	21,15	$y=22,11 \times x-0,26$
ПД м ² /HbA1c	21,85	30,25	22,13	22,13	54979872460,0	$y=13,89-0,55 \times x$
HbA1c/СПК	10477,2312	25192,7556	12373,8314	10913,8376	5262,8710	$y=-147,3242+56,6451 \times x-4,7815 \times x^2$
СПК/HbA1c	26,6922	34,6444	27,8556	28,0994	26,5125	$y=20,6459+0,0789 \times x-0,0001 \times x^2$
HbA1c/ОПК	776	1499	891		185	$y=7,02+20,7 \times x-1,63 \times x^2$
ОПК/HbAc	27	31,4	27,3	28,7	19,19	$y=42,1-1,09 \times x+0,008 \times x^2$
ОУФ/HbA1c	28	31,1	30,1	29,3	23,7	$y=-8,85+9,96 \times x-1,56 \times x^2$
HbA1c/ОУФ	2,58	2,86	2,48	2,59	2,26	$y=5,92-0,63 \times x+0,04 \times x^2$
HbA1c/kt/v	0,15	0,75	0,14	0,16	0,06	$y=0,21+0,3 \times x-0,02 \times x^2$
Kt/v/HbA1c	29,4	68,6	30,4	31,1	22,4	$y=-73,15+129,03 \times x-51,9 \times x^2$
ДД/HbA1c	9	3,46±0,69	5,98±0,69	-0,05	0,13	$y=7,36-1,09 \times x+0,15 \times x^2$
HbA1c/ДД	34,2	40,8	41,3	42,7	11,3	$y=-9,87+4,33 \times x-0,32 \times x^2$

Оценка гипотезы						
	R ²	k1	k2	Fнабл	Fкрит	p
HbA1c/ДВ	0,63	2	5	4,27	5,79	>0,05
ДВ/HbA1c	0,28	1	6	2,35	5,99	>0,05
HbA1c/ПДМ ²	0,34	1	6	3,13	5,99	>0,05
ПД м ² /HbA1c	0,31	1	6	2,66	5,99	>0,05
HbA1c/СПК	0,6130	2	6	4,7524	5,14	>0,05
СПК/HbA1c	0,23	2	6	0,9205	5,14	>0,05
HbA1c/ОПК	0,793	2	5	9,64	8,43	<0,025
ОПК/HbAc	0,391	2	5	1,60	5,79	>0,05
ОУФ/HbA1c	0,246	2	5	0,82	8,43	>0,05
HbA1c/ОУФ	0,22	2	5	0,71	8,43	>0,05
HbA1c/kt/v	0,656	2	6	5,714	5,14	<0,05
kt/v/HbA1c	0,355	2	6	1,65	5,14	>0,05
ДД/HbA1c	0,13	2	6	0,43	5,14	>0,05
HbA1c/ДД	0,8199	2	6	6,15	5,14	<0,05

D1 – ошибка линейной регрессии, D2 – ошибка гиперболической регрессии, D3 – ошибка степенной функции, D4 – ошибка показательной функции, D5 – ошибка параболической регрессии; ДВ – диализное время, ПД – площадь диализатора, СПК – скорость перфузии крови, ОПК – объем перфузии крови, ОУФ – объем ультрафильтрации, ДД – длительность ХПН на диализе; R² – коэффициент детерминации; k1 – число степеней свободы большей дисперсии, k2 – число степеней свободы меньшей дисперсии; Fнабл – распределение Фишера в проведенном опыте, Fкрит – критическая точка F распределения Фишера.

время отмечено усиление нелинейной корреляции HbA1c/24-Р: суточный диурез ($t=2,235, p \sim 2,235$). Отсутствовала связь между уровнем мочевины, КК и HbA1c. Следует отметить весьма высокую корреляцию как длительность ХПН у больных с ХГН/HbA1c ($p<0,002$), так и HbA1c/длительность ХПН ($p<0,001$). А изменения в уровне HbA1c на 95,6%

($p<0,05$) были связаны с изменениями в длительности ХПН (согласно уравнению параболической регрессии) (табл. 2; рис. 2).

При обследовании больных, находящихся на программном гемодиализе (ПГД), обнаружено, что уровень HbA1c был в пределах нормы (табл. 3), так как эталонными считают значения HbA1c,



Рис.1. Определение предиктора протеинурии у больных СД.

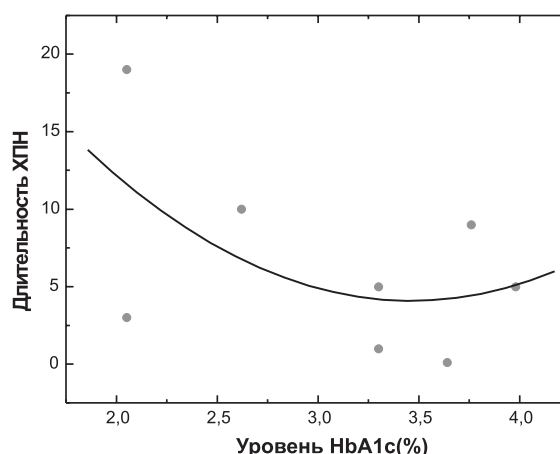


Рис. 2. Влияние уровня HbA1c (%) (ось абсцисс) на длительность ХПН у больных с ХГН (ось ординат).

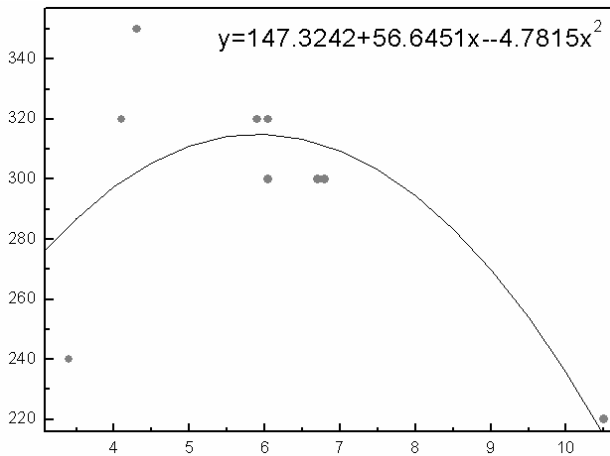


Рис. 3. Влияние уровня HbA1c (%) на СПК (мл/мин; ось ординат) $y = 147,3242 + 56,6451 \times x - 4,7815 \times x^2$.

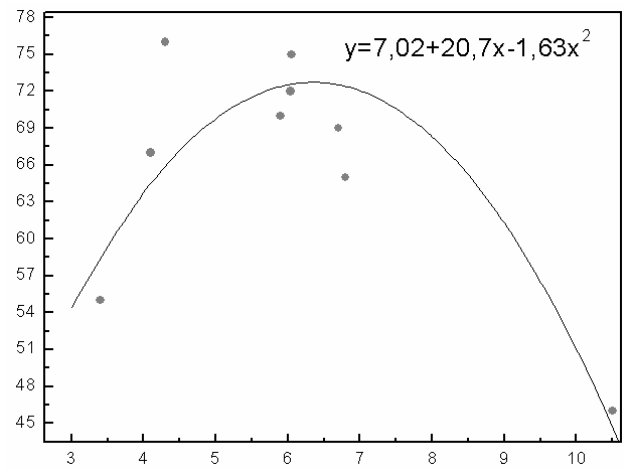


Рис. 4. Влияние уровня HbA1c (%) на ОПК (мл/мин; ось ординат) $y = 42,1 - 1,09 \times x + 0,008 \times x^2$.

полученные методом ионнообменной хроматографии (ИОХ) на большой колонке – $6,5 \pm 1,5\%$ [10]. В то же время при сопоставлении уровня этого параметра с основными показателями, характеризующими ПГД, обнаружен нелинейный параллелизм (см. табл. 3). Так, следует отметить высокую корреляцию между уровнем HbA1c и СПК, уровнем изучаемого показателя и ОПК. Также обнаружена заметная связь ГГ с ДВ, с kt/v , с ДД. На изменения HbA1c существенно не влияют вариации в показателях адекватности гемодиализа (табл. 4). Тем не менее изменения в уровне HbA1c в 61,3% могут привести к сдвигам в СПК (рис. 3), в 89,1% – к изменениям в ОПК (рис. 4), на 65,6% – к изменениям в kt/v (рис. 5) и на 89,99% – к изменениям в ДД (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

В известном исследовании UKPDS было показано, что при снижении уровня HbA1c с 7,9% до 7% происходит: снижение количества любых осложнений СД на 12%, уменьшение количества мик-

роангиопатий на 25%, снижение количества инфарктов миокарда на 16%. В литературе имеются сообщения о связи плохого гликемического контроля, в том числе и HbA1c, с развитием ДН, однако эти сведения противоречивы. Ассоциация HbA1c и выраженности альбуминурии не доказана; она либо незначительна [11], либо выражена в зависимости от стадии ДН [12]. Сообщается также о синергизме между плохим гликемическим контролем, состоянием рецептора ангиотензин II тип 1 и риском ДН [13]. У пациентов с СД 1 типа прогрессирование минимальной альбуминурии и обнаружение МАУ связано с плохим гликемическим контролем [14]. У 960 больных СД сравнивали способность тестов – 2-часовой пост-Гл, пре-Гл и HbA1c в предсказании специфических микроваскулярных осложнений при СД 2 [15]. Частота распространений показала, что наиболее частыми были диабетическая ретинопатия (ДР) и ДН. У больных, у которых выявлены эти осложнения – 2-часовая пост-Гл была 12,6 ммоль/л, постоянная глюкоза плазмы 9,3 ммоль/л, HbA1c 7,8 %. При таких значениях этих

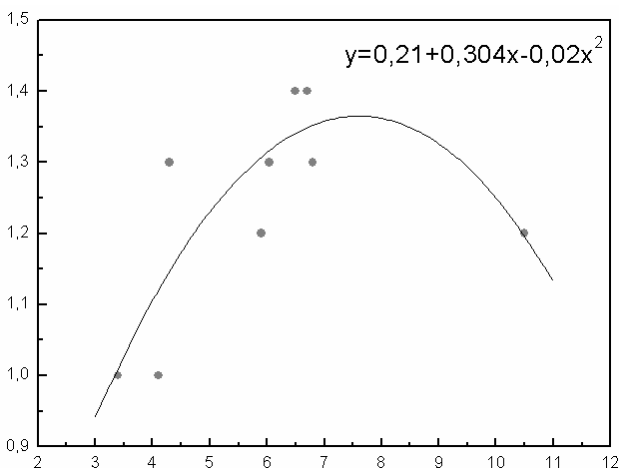


Рис. 5. Влияние уровня HbA1c (%) на kt/v (ось ординат) $y = 0,21 + 0,3 \times x - 0,02 \times x^2$.

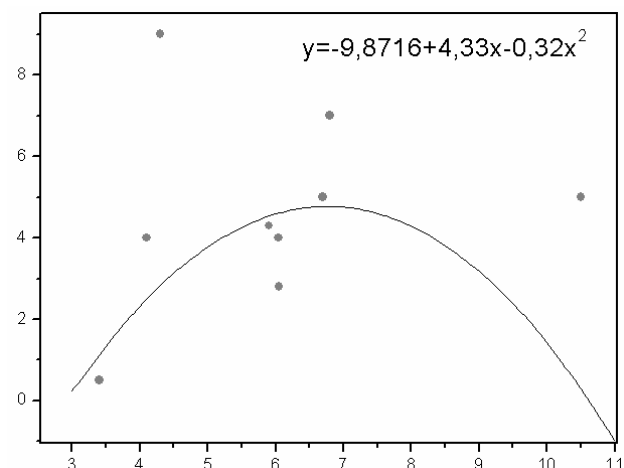


Рис. 6. Влияние уровня HbA1c (%) на ДД (годы). (ось ординат) $y = -9,87 + 4,33 \times x - 0,32 \times x^2$.

показателей существенно превалировала ДР ($p < 0,001$) и ДН ($p < 0,05$). Полученные нами данные по связи уровня HbA1c с 24-Р у больных СД прогностическое значение этой патологической формы гемоглобина у больных с ДН и согласуются с большинством литературных данных.

Повышение уровня HbA1c при ХПН отмечается издавна. Сначала этот феномен объясняли наличием часто встречающейся гипергликемии у больных с ХПН на диализе [16]. Затем было доказано, что содержание HbA1c повышалось вне зависимости от наличия или отсутствия глюкозы в диализирующем растворе [17]. Однако показано, что при почечной недостаточности может определяться и ложно низкая концентрация HbA1c. Но к сожалению, и по сегодняшний день нет полноценной теории, объясняющей факт изменения HbA1c при ХПН. Доказано, что повышение уровня HbA1c ассоциируется с почечными осложнениями как у больных СД, так и при патологических изменениях в почках в отсутствие СД. Также показано, что содержание HbA1c изменяется до и после почечной восстановительной терапии и может служить для экспертизы нормальной почечной функции [18]. Издавна для оценки качества гемодиализа предлагали определение уровней КК и мочевины. Однако последние не относятся к токсичным веществам и не участвуют в патогенезе развития большинства клинических проявлений уремии. Поскольку концентрацию мочевины легко измерить и она, накапливаясь при ХПН, равномерно распределяется по организму, ее клиренс положен в основу показателя kt/v [19]. На сегодняшний день kt/v является основным индексом адекватности диализа [20]. Кинетическая модель генерации и выведения мочевины с расчетом kt/v удовлетворяет основным требованиям к диализному индексу [21]. В то же время другие авторы полагают, что kt/v пригоден лишь как индикатор минимальной дозы гемодиализа [22]. При этом предлагается новый показатель: время гемодиализа, умноженное на число диализов в неделю. Полагают, что индекс kt/v может занять почетное место в музее гемодиализа рядом со «средней молекулой». Рандомизированное исследование, проводимое в настоящее время национальными институтами здоровья по оценке влияния дозы гемодиализа на развитие осложнений и смертности больных заставляет пересмотреть существующие стандарты адекватного гемодиализа и предлагают изыскивать новые параметры [23]. Мы предположили, что связь HbA1c с kt/v , с основными показателями, характеризующими ПГД, а также доказанное влияние этого гликированного белка на

качественные параметры внепочечного очищения могут свидетельствовать о возможности применения HbA1c как одного из основных индексов качества ПГД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основными путями использования HbA1c в нефрологической практике могут быть прогнозирование протеинурии у больных СД, начальной ХПН у больных ХГН. Полученные данные также позволяют рекомендовать определение HbA1c как дополнительного показателя надёжного контроля качества ПГД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Hakomori S. *Introductory remarks on aberrant glycosylation in tumor cells*. Gold Spring Harbor: Ar Liss, Inc 1988:207-212
2. Corfield AP, Myerscough N, Gough M et al. Glycosylation patterns of mucins in colonic disease. *Biochem Soc Transact* 1995;23: 840-845
3. Raza MW, Blackwell CC, Molyneux P et al. Association between secretor status and respiratory viral illness. *Brit Med J* 1991; 303: 815-818
4. Malhotra R, Wormald MR, Rudd PM et al. Glycosylation changes of IgG associated with rheumatoid arthritis can activate complement via the mannose-binding protein. *Nature Medicine* 1995;(1): 237-243
5. Nicholl ID, Stitt AW, Moore JE et al. Increased levels of advanced glycation end products in the lenses and blood vessels of cigarette smokers. *Mol Med* 1998;4:594-601
6. Королёв ВА, Лопатина ГЛ. Гликозилированный гемоглобин у больных с иммунными нефропатиями. В: *Нефрологический семинар 2004. Сборник трудов ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара (дополнение). 15-18 июня 2004 г. Санкт-Петербург, Россия*. ФОЛИАНТ, СПб, 2004:7-8
7. Никула ТД. Проект «Класифікацій гломерулонефриту та хронічної ниркової недостатності української асоціації нефрологів». В: Никула ТД, ред. *Актуальні проблеми нефрології: збірник наукових праць (випуск 7)*. Задруга, Київ, 2002;7-18
8. Королев ВА, Глушкова ОВ, Гордеева ГИ. Гликированный гемоглобин у больных с диабетической нефропатией. *Нефрология* 2003;7(1):76-79
9. Королёв ВА, Всеволожская ЛД. Значение гликозилированного гемоглобина у больных на программном гемодиализе. В: *Нефрологический семинар 2004. Сборник трудов ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. 15-18 июня 2004 г. Санкт-Петербург, Россия*. ФОЛИАНТ, СПб, 2004: 46
10. Trivelli LA, Ranney HM, Lai HT. Hemoglobin components in patient with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971; 284:353-357
11. Pinkney JH, Denver AE, Mohamed-Ali V, Foster C, Yudkin JS. Insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus is associated with microalbuminuria independently of ambulatory blood pressure. *J Diab Complicat* 1995;9(4):230-233
12. Agardh CD, Agardh E, Torffvit O. The association between retinopathy, nephropathy, cardiovascular disease and long-term metabolic control in type 1 diabetes mellitus: a 5 year follow-up study of 442 adult patients in routine care. *Diab Res Clin Pract* 1997; 35(2-3):113-121
13. Tarnow L, Kjeld T, Knudsen E, Major-Pedersen A et al. Lack of synergism between long-term poor glycaemic control and three gene polymorphisms of the renin-angiotensin system on risk of developing diabetic nephropathy in type I diabetic

patients. *Diabetologia* 2000; 43(6):794-799

14. Powrie JK, Watts GF, Ingham JN et al. Role of glycaemic control in development of microalbuminuria in patients with insulin dependent diabetes. *Brit Med J* 1994;309(6969):1608-1612

15. McCance DR, Hanson RL, Charles MA et al. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes [published erratum appears in BMJ 1994 Oct; 309(6958): 841]. *Brit Med J* 1994;308(6940):1323-1328

16. De Frenzo RA. Pathogenesis of glucose intolerance in uremia. *Metabolism* 1978; 27: 1866-1874

17. Scherntthamer G, Stummvole HK, Muller MU. Glycosylated Hb in chronic renal failure. *Lancet* 1979;(1):774

18. Winkelmayer WC, Owen W, Glynn RJ et al. Preventive

health care measures before and after start of renal replacement therapy. *J Gen Intern Med* 2002;17(8):658-662

19. Стецюк ЕА. Основы гемодиализа. ГЭОТАР-МЕД., М., 2001; 69-93

20. Спиридонов ВН, Никогосян ЮА. Оценка функционального состояния почек с помощью показателя kt/v . *Нефрология* 2003;7(2):86-87

21. Чупрасов ВБ. Программный гемодиализ. ФОЛИАНТ, СПб., 2001;256

22. Стецюк ЕА. Конец индекса kt/v ? *Нефрология* 2002; 6(2): 97-98

23. Храйчик ДЕ, Седор ДР, Ганц МБ. Секреты нефрологии. М.-СПб. БИНОМ, 2001:183-187

Поступила в редакцию 21.02.2005 г.

© Т. Райниене, 2005
УДК 616.61-089.843:615.38-053.9

T. Райниене

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ ОТ ЖИВЫХ ДОНОРОВ В ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 60 ЛЕТ И ЕЁ ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

T. Rainiene

LIVING KIDNEY TRANSPLANTATION FROM DONORS OVER SIXTY AND ITS RESULTS IN THE LATE FOLLOW-UP

Клиники Сантарискиу, Центр лабораторной диагностики госпиталя Вильнюсского университета, Литва

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – оценить отдаленные исходы трансплантации почек (потеря трансплантата и его функции) от пожилых людей (60 лет и старше) по сравнению с контрольной группой доноров моложе 60 лет. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проанализированы результаты 154 трансплантаций почек от живых родственных и не родственных (супруги) доноров, произведенных между 1992 годом и маем 2002 года. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от возраста доноров: первая (n=44) – средний возраст доноров 66,4±4,9 (60–78) лет и вторая (контрольная; n=110) – средний возраст доноров 47,9±7,9 (22–59) лет. Поддерживающая иммуносупрессия состояла из циклоспорина, азатиоприна или микофенолат мофетила и преднизолона. Функцию трансплантата оценивали по уровню креатинина сыворотки крови. Для сравнения различий между группами был использован χ^2 -тест. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Трансплантаты от пожилых доноров составили 28,6%. Средний возраст реципиентов (36,6±9,4 vs 30,2±11,4), доля повторных трансплантаций (4,5% vs 6,4%), совместимость по HLA-системе (3,59 vs 3,1), число сенсibilизированных (PRA≥50%) пациентов (6,8% vs 3,6%) было сходным в обеих группах. Длительно наблюдались 37 больных из первой группы и 96 из второй. В течение первого года не было обнаружено значимых отличий в состоянии пациентов и частоте гибели трансплантатов. Доля реципиентов с хорошей и удовлетворительной функцией трансплантата в первой группе была достоверно ниже, чем во второй: 81,1% vs 93,8% ($\chi^2=4,8604$ p<0,05) через год, 73,0% vs 89,6% ($\chi^2=5,5124$, p<0,02) через 3 года и 50,0% vs 93,2% ($\chi^2=15,3014$, p<0,001) через 5 лет соответственно. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Риск развития хронического отторжения трансплантированной почки при длительном наблюдении не зависит от возраста доноров. Хорошее и удовлетворительное состояние функции трансплантата при пересадке почки от пожилых людей наблюдается реже чем при трансплантации от более молодых живых доноров.

Ключевые слова: трансплантация почки, живые доноры, возраст донора, функция трансплантата.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess long-term outcomes (loss of transplant and its function) of transplantation of the kidneys from elderly (≥ 60 years) donors and compare them to a control group of donors <60 years. **PATIENTS AND METHODS.** Results of 154 renal transplantations from living related and non-related (spouses) donors performed between 1992 and May 2002 were analyzed. All patients were divided into two groups according to the donors' age: group 1 (n=44) mean age of donor 66.4±4.9 (60-78) years and group 2 (control group, n=110) mean age of donors 47.9±7.9 (22-59) years. The maintenance immunosuppression consisted of cyclosporine, azathioprine or mofetil mycophenolate and prednisolone. The graft function was evaluated by serum creatinine concentration levels. The χ^2 test was used to compare differences between the groups. **RESULTS.** Transplants from elderly donors made up 28.6% of all living donor transplants. Mean age of the recipients (36.6±9.4 vs 30.2±11.4), percentage of retransplanted patients (4.5% vs 6.4%), HLA match (3.59 vs 3.1), number of sensitized (PRA ≥ 50%) patients (6.8% vs 3.6%) were similar in both groups. In group 1 37 patients and 96 patients from group 2 were followed up for a year after transplantation. No statistically significant differences in the patients' state and graft loss were found during the first year. The percentage of recipients with excellent and good graft function in group 1 was statistically significantly lower than in group 2: 81.1% vs 93.8% ($\chi^2=4.8604$ p<0.05) in a year, 73.0% vs 89.6% ($\chi^2=5.5124$, p<0.02) in 3 years and 50.0% vs 93.2% ($\chi^2=15.3014$, p<0.001) in 5 years respectively. **CONCLUSION.** The risk of chronic rejection of the transplanted kidney is independent of the donor's age. Excellent and good state of the graft from elderly donors was observed more rarely than of the graft from younger donors.

Key words: living donors, kidney transplantation, donors' age, transplant function.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки (ТП) является предпочтительным методом почечной заместительной терапии фактически для всех пациентов с терминальной почечной недостаточностью [1]. Прогрессирующее увеличение числа пациентов в листе ожидания и недостаток трупных органов являются стимулами для ТП от живых доноров [2]. За

последние 10 лет в нашем центре отмечается значительное увеличение таких операций, составивших 31,4% (154 из 491) от всех ТП. Значительную часть живых доноров (72,7%) составили родители и большинство из них было старше 60 лет. Тем не менее влияние возраста донора на состояние трансплантата остается предметом дебатов.

Мы поставили задачу оценить отдаленные ис-

ходы (потеря трансплантата и его функции) ТП от пожилых (старше 60 лет) людей и сравнить их с результатами в контрольной группе доноров моложе 60 лет.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты 154-х ТП от живых родственных и не родственных (супруги) доноров, произведенных с 1992 года по май 2002. Из 154 пациентов 44 (первая, или основная группа) получили трансплантат от доноров старше 60 лет (в основном почки родителей – 88,6%) и 110 больных (вторая, или контрольная группа) пересажен орган от лиц моложе 60 лет (63,6% – родители, 25,5% – сиблинги, 11% – родственники второй линии и супруги). Демографические данные реципиентов и доноров (возраст, пол, совместимость по HLA, уровень высоко сенсибилизированных пациентов, отношения между живыми донорами и реципиентами) представлены в табл. 1 и 2.

Поддерживающая иммуносупрессия состояла из циклоспорина, азатиоприна/микофенолат мофетила и преднизолона у всех пациентов, кроме одного, получавшего терапию стероидами. У всех реципиентов терапия была начата за 2 дня до операции. Все больные наблюдались в течение 12–120 месяцев.

Функция трансплантата оценивалась по концентрации креатина в сыворотке крови с использованием клинической классификационной шкалы, рекомендованной проф. Opelz (исследование CTS). Все данные выражались как среднее $\pm$ SD. Статистическая обработка результатов проводилась

с применением критерия χ^2 . Статистическая значимость определялась как $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашем исследовании 154 реципиента почечного трансплантата были разделены на две группы, в зависимости от возраста донора (см. табл. 2). Обе выборки не различались по возрасту реципиентов, совместимости по HLA-системе, проценту повторных трансплантаций, выраженности сенсибилизации (см. табл. 1) и времени холодовой ишемии. Частота неудовлетворительных исходов, из-за смерти реципиентов с функционирующими трансплантатами, отторжения и сосудистого тромбоза в течение первого года после ТП статистически не различалась в обеих группах (15,9% vs 12,7%). При ежегодном обследовании 37 пациентов из первой группы, 96 – из второй обнаружено, что доля реципиентов с хорошей и удовлетворительной функцией трансплантата в основной выборке была достоверно ниже, чем в контрольной: через год – 81,1% vs 93,8% ($\chi^2=4,8604$, $p<0,05$); через 3 года – 73,0% vs 89,6% ($\chi^2=5,5124$, $p<0,02$); через 5 лет – 50,0% vs 93,2% ($\chi^2=15,3014$, $p<0,001$), соответственно (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В течение многих лет возраст старше 50–55 лет являлся критерием исключения для донорства органов. Сейчас некоторые центры трансплантации регулярно работают с донорами старше 55 лет. Из-за дефицита органов для трансплантации, почки от доноров старше 60 лет стали последнее время использоваться гораздо чаще.

Согласно результатам М. Haberal и соавт., при возрасте донора старше 55 появляется более высокий риск несостоятельности трансплантата [1]. Другие авторы указывают, что увеличение возраста донора ассоциировано с увеличением процента склерозированных гломерул и частоты интерстициального фиброза и, как результат, более низким уровнем функции пересаженной почки у индивидуумов, получивших такой трансплантат [2–4]. В исследовании J.M. Puig и соавт. показано влияние возраста донора на исходы трансплантации трупной почки. Тем не менее было сочтено, что «несмотря на тот факт, что длительность выживания почки от пожилых доноров может быть меньше, они (пожилые доноры – *перев.*) являются ценным

Характеристика реципиентов

Показатели	Первая группа (n=44)	Вторая группа (n=110)
Возраст, годы, среднее $\pm$ SD от – до	36,6 $\pm$ 9,4 8 - 59	30,2 $\pm$ 11,4 6-56
Мужчины/женщины (%)	73/27	59/41
Совместимость по HLA, среднее (A, B, DR)	3,59	3,1
Сенсибилизация *PRA $\geq$ 50%	6,8	3,6
Повторная трансплантация (%)	4,5	6,4

Примечание. *PRA - panel of reactivity antibodies (предоперационный уровень предрасполагающих антител).

Таблица 2

Характеристика доноров

Показатели	Первая группа (n=44)	Вторая группа (n=110)
Возраст, годы, среднее $\pm$ SD от – до	66,4 $\pm$ 4,9 60 – 78	47,9 $\pm$ 7,9 22 – 59
Матери	65,9%	50,0%
Отцы	22,7%	13,6%
Сиблинги	2,3%	25,5%
Родственники второй линии	9,1%	4,5%
Супруги	0%	6,4%

Таблица 3

**Доля пациентов (%) с хорошей и
удовлетворительной функцией
трансплантата в обследованных группах**

Длительность наблюдения	Первая группа (n=44)	Вторая группа (n=110)	P
1 год	81,1	93,8	<0,05
3 года	73,0	89,6	<0,02
5 лет	50,0	93,2	<0,001

источником для ТП, и использование таких органов допустимо на практике» [5].

Выживаемость почечных трансплантатов от живых доноров уже изучалась в Литве ранее, и эти данные представлены в литературе [6, 7]. Настоящее исследование сфокусировано на связи между уровнем почечной функции и возрастом донора, т.к. за последние 10 лет возраст доноров значительно возрос. Сравнение функции почек в исследованных группах обнаружило значительно более низкий процент реципиентов с хорошей и удовлетворительной функцией трансплантата, полученного от доноров старше 60 лет, особенно в позднем периоде после ТП. Необходимо отметить, что в нашем исследовании более половины доноров (63,6%) были даже старше 65 лет и этот фактор, как представляется, также влияет на полученные результаты.

Многие исследователи демонстрируют хорошие исходы при пересадках почки от живых людей вне зависимости от гистосовместимости [8] и высокий уровень выживаемости почечных трансплантатов от супругов и живых не родственных доноров [9]. Некоторые авторы делают вывод, что при современном дефиците органов, пригодных для трансплантации, продолжающееся использование почек пожилых живых людей является разумной альтернативой для увеличения резерва доноров [10, 11]. Использование пожилых доноров может рассматриваться как допустимый риск для реципиента, оправданный необходимостью увеличения донорского фонда, а функция трансплантированной почки, остается стабильной, хотя и ниже нормального уровня, на протяжении многих лет после ТП [12].

Таким образом, как более старший возраст реципиента, так и пожилой возраст донора расцениваются как определенные факторы риска в прогнозе ТП [13, 14]. Однако тщательная оценка

пожилого кандидата для донорства в сочетании с адекватно подобранной иммуносуперсией могут улучшить результаты ТП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возраст живых доноров старше 60 лет существенно не увеличивает риск хронического отторжения почечного трансплантата при длительном наблюдении. Хорошая и удовлетворительная функция почки, пересаженной от пожилых доноров, встречается реже, чем трансплантированной от более молодых.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Meier-Kriesche H-U, Ojo AO, Ardorfer JA et al. Need for individualized immunosuppression in elderly renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2001, 33: 1190-1191
2. Puig JM, Sola R, Vela E, Cleries M, Llovetas J, and the Committee of the renal patients registry of Catalonia. Renal transplantation using from elderly donors. *Transplant Proc* 2001, 33: 1141-1143
3. Hadjiyannakis E.J, Hadjidimitriou F, Drakopoulos S et al. Renal transplantation from older living donors. *Transplant Proc* 2001, 33: 906-908
4. Haberal M, Emiroglu R, Karakayali H et al. Living-donor transplants: Part of the answer to organ shortage. *Transplant Proc* 2001, 33: 2619-2620
5. Barbari A, Stephan A, Masri MA et al. Chronic graft dysfunction: donor factors. *Transplant Proc* 2001, 33: 2695-2698
6. Rainiene T, Lapsyte V. Living kidney allotransplantation in Lithuania. *Acta medica Lituanica* 1999, 3: 45-49
7. Cecka JM, Terasaki PL. Living donor kidney transplants: Superior success rates despite histoincompatibility. *Transplant Proc* 1997, 29: 203
8. Terasaki PL, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 1995, 333: 333-336
9. Pokorna E, Vitko S, Chadimova M, Schuck O: Adverse effect of donor arteriosclerosis on graft outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15: 705-710
10. Cecka JM, Terasaki PL. Optimal use for older donor kidney: older recipients. *Transplant Proc* 1995, 27: 801-802
11. Raksnys D. Kidney transplants survival and the age of the living donors. *Medicina* 2001, 37: 553-555
12. Rainiene T. Antigraft response in advanced age cadaveric renal recipients. *Medicina* 2002, 38: 84-88
13. Gaber LW, Moore LW, Alloway RR et al. Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. *Transplantation* 1995, 60: 334-339
14. Pretagostini R, Poli J, Rossi M et al. Effect of donor age on survival and organ function in kidney transplantation from living donor. *Nephrol Dial Transplant* 1996, 11: A304

Перевод с английского И.И. Трофименко

Поступила в редакцию 07.06.2005 г.

© Т.В.Гудкова, Г.Х.Мирсаева, Ф.Х.Камилов, Р.М.Фазлыева, 2005
УДК 616.61-002.3-036:612.015.32+616.155.2-008.841.5]

Т.В. Гудкова, Г.Х. Мирсаева, Ф.Х. Камилов, Р.М. Фазлыева

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В ТРОМБОЦИТАХ И СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПЕРВИЧНЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

T.V.Gudkova, G.Kh.Mirsaeva, F.Kh.Kamilov, R.M.Fazlyeva

LIPID PEROXIDATION IN THE PLATELETS AND THE STATE OF BLOOD COAGULATION IN PATIENTS WITH CHRONIC PRIMARY PYELONEPHRITIS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось комплексное изучение состояния процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тромбоцитах, антиоксидантной системы (АОС), сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и выяснение возможного значения их в патогенезе хронического пиелонефрита. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Показатели ПОЛ, АОС, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза определяли трехкратно у 48 больных хроническим пиелонефритом в фазе обострения в возрасте от 18 до 50 лет, из них 38 женщин и 10 мужчин. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Анализ полученных результатов говорит о глубоких нарушениях в системе ПОЛ, что документируется достоверным увеличением в тромбоцитах первичных и вторичных продуктов липопероксидации – изолированных двойных связей (ИДС), диеновых конъюгатов (ДК), сопряженных триенов (СТ), ТБК-реагирующих продуктов ($p < 0,001$). Интенсивность процессов ПОЛ зависит от степени активности хронического пиелонефрита. Причем, интенсификация ПОЛ у больных хроническим пиелонефритом сопровождается существенным угнетением активности АОС (каталазы, супероксиддисмутазы (СОД) и общей антиоксидантной активности (АОА) плазмы) ($p < 0,001$). Кроме того, у больных хроническим пиелонефритом отмечается активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, более выраженная у больных III степенью активности заболевания ($p < 0,001$). Важно отметить, что увеличение интенсивности процессов ПОЛ в тромбоцитах, снижение активности АОС происходит параллельно с повышением активности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, у больных хроническим пиелонефритом происходят достоверные изменения концентрации продуктов ПОЛ в тромбоцитах, активности АОС и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Изменения данных показателей и степень их выраженности, возможно, является одним из звеньев патогенеза заболевания и требует корригирующей терапии.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, перекисное окисление липидов в тромбоцитах, антиоксидантная система, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to evaluate the lipid peroxidation (LP) processes in platelets, antioxidative system (AOS), platelet-vascular hemostasis and to determine their potential significance for pathogenesis of chronic pyelonephritis. **PATIENTS AND METHODS.** Indices of LP, AOS, platelet-vascular hemostasis were determined three times in 48 chronic pyelonephritis patients (38 women and 10 men) aged from 18 to 50 in the phase of exacerbation. **RESULTS.** An analysis of the results obtained has demonstrated essential disorders in the lipid peroxidation system. It is documented by a significantly increased primary and secondary lipid peroxidation products in the platelets - isolated double bonds, dienic conjugates, conjugated trienes, TBA-responding products ($p < 0.001$). The intensity of lipid peroxidation processes depends on the rate of chronic pyelonephritis activity. In patients with chronic pyelonephritis the intensification of LP is accompanied by essential suppression of the AOS activity (catalase, superoxide dismutase and total antioxidative activity of plasma ($p < 0.001$)). Furthermore, activation of platelet-vascular hemostasis is observed in chronic pyelonephritis patients, more pronounced in patients with the III degree of the disease activity ($p < 0.001$). It should be noted that increased intensity of LP processes in the platelets, decreased activity of AOS is parallel to increased activity of the platelet-vascular hemostasis. **CONCLUSION.** Thus, significant changes in the concentration of LP products in the platelets, AOS activity and platelet-vascular hemostasis are observed in patients with chronic pyelonephritis. Changed indices and their degree seem to be a link in pathogenesis of the disease and require correcting therapy.

Key words: chronic pyelonephritis, lipid peroxidation in platelets, antioxidative system, platelet-vascular hemostasis.

ВВЕДЕНИЕ

Широкая распространенность хронического пиелонефрита (1–4 на 1000 взрослого населения), тенденция к росту, вариабельность течения, неблагоприятный прогноз, значительные трудовые потери в связи с его обострениями и осложнениями, частая заболеваемость женщин репродуктивного возрас-

та – все это обуславливает необходимость постоянного совершенствования методов диагностики и лечения данной патологии [1, 2].

Установлено, что развитие хронического пиелонефрита, как и многих других заболеваний воспалительного характера, сопровождается выраженными изменениями со стороны свертыва-

ющей системы крови и фибринолиза [3–5]. Однако полученные данные носят противоречивый характер и требуют уточнения. Так, имеются сведения о гиперкоагуляционных нарушениях [6, 7], в то время как результаты других авторов показывают разнонаправленность изменений системы гемостаза с развитием субклинического диссеминированного внутрисосудистого свертывания [8, 9].

Также обсуждается вопрос о роли свободно-радикального окисления в патогенезе хронического пиелонефрита [10]. По данным разных авторов, отмечено повышение содержания продуктов ПОЛ в плазме крови [11], моче [12], мембранах эритроцитов [13, 14], лимфоцитов [15].

С точки зрения патогенетической значимости перекисного окисления липидов (ПОЛ) внимание исследователей привлекают клетки крови, как структуры, способные быстро реагировать на повреждающий фактор активацией внутриклеточных реакций. Особенно большой интерес вызывают тромбоциты, которые являются основным источником ПОЛ в крови. Плазма, освобожденная от этих клеток, содержит минимальное количество пероксидов [16]. В свою очередь, продукты ПОЛ оказывают значительное влияние на функциональную активность тромбоцитов [17–19].

В литературе приводится немало данных о роли ПОЛ в патогенезе многих заболеваний, но изучение процессов липопероксидации в тромбоцитах встречается лишь при ряде эндокринной, сердечно-сосудистой патологии [20, 21] и в единичных экспериментальных исследованиях [17, 18].

Учитывая вышеизложенное, целью нашего исследования явилось комплексное изучение состояния процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тромбоцитах, антиоксидантной системы (АОС), сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и выяснение возможного значения их в патогенезе хронического пиелонефрита.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Показатели ПОЛ, АОС, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза определяли трехкратно у 48 больных хроническим пиелонефритом в фазе обострения в возрасте от 18 до 50 лет, из них 38 женщин и 10 мужчин. Все пациенты обследовались при поступлении в клинику до назначения общепринятой терапии, в середине лечения и на момент выписки из стационара. Забор крови проводили утром натощак после 12-часового перерыва в приеме пищи.

Группу контроля составили 15 практически здоровых лиц. Всех пациентов разделили на три группы в зависимости от степени активности

хронического пиелонефрита: I степени – 9, II – 25, III – 14. Диагноз устанавливали на основании результатов клинического обследования, данных лабораторных и инструментальных методов. Степень активности хронического пиелонефрита определяли в соответствии с критериями, разработанными Г.П. Шульцевым [22]. Выделение и отмывку тромбоцитов для оценки ПОЛ в них проводили согласно описанию А.Б. Самаль и соавт. [23]. Для суждения об оксидантном статусе определяли содержание в тромбоцитах продуктов липопероксидации – диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов (КД), сопряженных триенов (СТ), шиффовых оснований (ШО) и изолированных двойных связей (ИДС) методом И.А. Волчегорского и соавт. [24], содержание малонового диальдегида (МДА) – по методу А.И. Карпищенко [25]. Антиоксидантный статус оценивали, исследуя активность каталазы по методу М.А. Королюк и соавт. [26], активность супероксиддисмутазы (СОД) по методу Н.А. Терехиной и Ю.А. Петрович (1992) и общую антиокислительную активность (АОА) по методу Г.И. Клебанова и соавт. [27]. Количество тромбоцитов определялось анализатором «Cobas Micros»; спонтанная агрегация – по методу В.Х. Лапотникова, Л.М. Хараш [28], активность фактора Р4 тромбоцитов – по методу Л.А. Матвиенко, М.А. Котовщиковой [29]; фактор Виллебранда – по методу С.И. Моисеева [29].

Статистическую значимость полученных результатов оценивали методами вариационной статистики, используя t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Содержание продуктов ПОЛ в тромбоцитах изучалось у больных хроническим пиелонефритом в зависимости от степени активности воспалительного процесса (табл. 1). Проведенное трехкратное исследование продуктов ПОЛ в тромбоцитах показало достоверное их повышение на всем протяжении стационарного лечения ($p < 0,001$). Максимально высокая концентрация зарегистрирована при поступлении в стационар с тенденцией к последующему уменьшению. Проводимая общепринятая терапия снижала интенсивность ПОЛ в тромбоцитах, но не столь значительно – концентрация их к моменту выписки из стационара у больных со II и III степенями активности превышала контрольные показатели в 1,5 – 3,2 раза. Степень повышения данного показателя зависела от степени активности воспалительного процесса в почках. У больных со II и III степенями активности хронического пиелонефрита выявлено значитель-

Таблица 1

Содержание продуктов ПОЛ в тромбоцитах у больных хроническим пиелонефритом на фоне общепринятой терапии ($\bar{X} \pm m$)

Группы обследованных	Периоды лечения	Продукты ПОЛ в гептановом экстракте			МДА, нмоль/мг белка
		E232/E220	E278/E220	E400/E220	
Контрольная, n=15		2,0287±0,0742	0,3392±0,0134	0,2125±0,0109	9,1600±0,1147
I, n=9	при поступлении	2,3189±0,0697*	0,3800±0,0170	0,2317±0,0078	9,7707±0,2147*
	в середине лечения	2,1667±0,0577	0,3726±0,0169	0,2298±0,0072	9,5425±0,1623
	при выписке	2,018±0,0623	0,3663±0,0164	0,2263±0,0067	9,3850±0,1246
II, n=25	при поступлении	4,2692±0,1212**	0,8921±0,0242**	0,4704±0,0108**	16,2975±0,4192**
	в середине лечения	3,6504±0,1178**	0,8824±0,0242**	0,4583±0,0107**	15,2448±0,4102**
	при выписке	3,0252±0,1175**	0,8658±0,0239**	0,4487±0,0109**	14,0598±0,3879**
III, n=14	при поступлении	5,9964±0,1071**	1,1025±0,0320**	0,6134±0,0125**	27,7613±0,6252**
	в середине лечения	5,3921±0,1092**	1,0948±0,0320**	0,5557±0,0125**	26,7692±0,6342**
	при выписке	4,7064±0,1060**	1,0865±0,0323**	0,4979±0,0128**	25,5179±0,6375**

Примечание: ** – достоверность различий при $p < 0,001$; * – достоверность различий при $p < 0,05$.

Таблица 2

Активность антиоксидантных ферментов в тромбоцитах и общая антиокислительная активность сыворотки крови у больных хроническим пиелонефритом на фоне общепринятой терапии ($\bar{X} \pm m$)

Группы обследованных	Периоды лечения	Каталаза тромбоцитов, мкмоль/мг белка	СОД тромбоцитов, ЕД/мг белка	Общая АОА сыворотки, % торможения
Контрольная, n=15		8,2030±0,0704	50,0240±0,0904	28,584±0,584
I, n=9	при поступлении	7,9707±0,0651*	49,506±0,269	27,755±0,244
	в середине лечения	8,0801±0,0532	49,875±0,156	27,840±0,268
	при выписке	8,1802±0,0477	50,003±0,104	28,031±0,305
II, n=25	при поступлении	5,9088±0,1135**	34,7018±0,3421**	23,484±0,176**
	в середине лечения	6,4508±0,1160**	36,8987±0,3498**	24,280±0,187**
	при выписке	6,9572±0,1091**	39,0394±0,3532**	25,542±0,193**
III, n=14	при поступлении	3,4579±0,1188**	26,2949±0,8081**	22,224±0,227**
	в середине лечения	3,9900±0,1330**	27,9498±0,8881**	24,245±0,255**
	при выписке	4,5121±0,1211**	29,6050±0,9770**	25,595±0,252**

Примечание: ** – достоверность различий при $p < 0,001$; * – достоверность различий при $p < 0,05$.

ное увеличение содержания продуктов ПОЛ в тромбоцитах.

Изучение антиоксидантной защиты у больных хроническим пиелонефритом (табл. 2) включало определение общей АОА плазмы крови, которая характеризует преимущественно неферментативное звено и уровень активности двух ферментов антирадикальной системы – каталазы и СОД. Результаты исследований показывают, что наряду с угнетением общей антиокислительной активности наблюдалось резкое угнетение активности каталазы и СОД, которое больше проявлялось при поступлении больных в стационар (активность каталазы при поступлении была снижена в 1,03–2,37, СОД – в 1,01–1,9 раза по сравнению с группой контроля). На фоне общепринятой терапии отмечалось постепенное повышение активности ферментов. Однако нормализации к моменту выписки из стационара не наступало, выявлялось статистически достоверное различие с контролем ($p < 0,001$).

Результаты исследования сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза показали (табл. 3), что при хроническом пиелонефрите выраженность нарушений со стороны свертывающей системы крови в определенной мере зависит от степени

активности воспалительного процесса в почечной ткани. У больных с I степенью активности изучаемые показатели практически не отличались от контроля. У больных же со II и III степенями активности заболевания были выявлены более глубокие изменения свертывающей системы крови. Статистически достоверно было снижено количество тромбоцитов ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля, что сопровождалось увеличением спонтанной агрегации тромбоцитов ($p < 0,001$), значительным повышением концентрации фактора Виллебранда в плазме ($p < 0,001$), усилением высвобождения фактора P_4 тромбоцитов ($p < 0,001$).

Таким образом, у больных хроническим пиелонефритом отмечается активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на фоне интенсификации процессов ПОЛ в тромбоцитах и резкого угнетения активности антиоксидантной системы. Сопоставление результатов исследования АОА плазмы, активности каталазы и СОД с уровнем липоперекисей в тромбоцитах и активностью сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при различных степенях активности хронического пиелонефрита позволило установить, что I степень активности заболевания сопровождается незначительным возрастанием

Таблица 3

Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных хроническим пиелонефритом на фоне общепринятой терапии ($\bar{X} \pm m$)

Группы обследованных	Периоды лечения	Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	Фактор P_4 тромбоцитов, %	Фактор Виллебранда, ед/мин
Контрольная, n=15		239,8 $\pm$ 4,23	11,21 $\pm$ 0,18	37,08 $\pm$ 0,39	0,07 $\pm$ 0,005
I, n=9	при поступлении	225,11 $\pm$ 1,57**	12,02 $\pm$ 0,32*	37,27 $\pm$ 0,41	0,083 $\pm$ 0,004
	в середине лечения	230,56 $\pm$ 1,49	11,71 $\pm$ 0,26	37,02 $\pm$ 0,66	0,074 $\pm$ 0,003
	при выписке	232,67 $\pm$ 1,86	11,08 $\pm$ 0,20	37,06 $\pm$ 0,24	0,072 $\pm$ 0,002
II, n=25	при поступлении	175,12 $\pm$ 0,79***	34,21 $\pm$ 0,50***	74,89 $\pm$ 0,99***	0,267 $\pm$ 0,006***
	в середине лечения	187,68 $\pm$ 0,74***	26,08 $\pm$ 0,49***	64,31 $\pm$ 1,21***	0,205 $\pm$ 0,006***
	при выписке	195,36 $\pm$ 0,88***	17,96 $\pm$ 0,52***	53,25 $\pm$ 1,10***	0,159 $\pm$ 0,007***
III, n=14	при поступлении	123,14 $\pm$ 1,08***	44,19 $\pm$ 0,76***	87,41 $\pm$ 2,15***	0,355 $\pm$ 0,020***
	в середине лечения	147,14 $\pm$ 1,49***	33,92 $\pm$ 1,13***	73,45 $\pm$ 2,31***	0,283 $\pm$ 0,019***
	при выписке	171,79 $\pm$ 1,98***	24,68 $\pm$ 1,05***	63,78 $\pm$ 2,22***	0,187 $\pm$ 0,020***

Примечание: *** – достоверность различий при $p < 0,001$; ** – достоверность различий при $p < 0,01$; * – достоверность различий при $p < 0,05$.

уровня продуктов ПОЛ в тромбоцитах при сохраненной активности антиоксидантной защиты и незначительной активации гемостаза. В то же время, интенсификация процессов ПОЛ в тромбоцитах и значительное накопление его продуктов, присущая III степени активности хронического пиелонефрита, сопровождается депрессией общей АОА, снижением концентрации антирадикальных ферментов – каталазы и СОД и выраженной активацией сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одновременно гиперкоагулемия и активация ПОЛ характерны для старения, физической нагрузки, эмоционального стресса, воспалительного процесса, травм, инфекционных, паразитарных, вирусных заболеваний, злокачественного роста и др. [29–33]. Полученные нами результаты подтверждают то, что при гиперкоагулемии различного происхождения, в частности при хроническом пиелонефрите, активизируются свободнорадикальные процессы и падает антиокислительная активность.

Подавление антиоксидантного действия ферментов потенцирует активацию процессов ПОЛ в тромбоцитах и способствует избыточному накоплению его продуктов, приводящих к реализации их повреждающего действия на структурную и функциональную полноценность мембран.

Таким образом, агрегация тромбоцитов сопряжена с процессами ПОЛ в них. При активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза растет содержание продуктов ПОЛ, падает антиоксидантная активность. В свою очередь, продукты перекисидации модифицируют структуру мембран, что сказывается на интенсивности реакции высвобождения и выходе в кровоток коагуляционно-активных тромбоцитарных факторов свертывания. Антиоксиданты, напротив, блокируя развитие свободнорадикальных процессов, стабилизируют

структурно-функциональные свойства мембран, уменьшая их прокоагулянтную, в том числе агрегационную активность.

Своевременная и правильная диагностика указанных изменений будет способствовать назначению адекватной терапии и более быстрой ликвидации обострения патологического процесса. На основании результатов наших исследований и данных литературы можно заключить, что активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и процессов ПОЛ в тромбоцитах имеет важное значение в патогенезе хронического пиелонефрита, что необходимо учитывать в комплексной терапии больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных хроническим пиелонефритом развивается существенное усиление процессов перекисного окисления липидов, что подтверждается значительным повышением уровня его продуктов в тромбоцитах, образующихся на разных стадиях перекисного каскада – гидроперекисей, диеновых конъюгатов, сопряженных триенов, кетодиенов, малонового диальдегида.

2. При хроническом пиелонефрите обнаруживается резкое падение активности антиоксидантной защиты (ферментативного – каталазы и СОД, и неферментативного звена – ОАО активности плазмы). Эти изменения происходят на фоне накопления первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в тромбоцитах.

3. Интенсификация процессов ПОЛ в тромбоцитах, резкое угнетение активности антиоксидантной системы у больных хроническим пиелонефритом сопровождается активацией сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

4. Выраженность процессов ПОЛ в тромбоцитах, депрессии антиоксидантной защиты и активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при хроничес-

ком пиелонефрите зависит от степени активности воспалительного процесса в почечной ткани.

5. Используемые в нашей работе биохимические тесты могут быть предложены для дополнительной количественной верификации степени активности воспаления, прогнозирования возможных осложнений.

6. Применение антиоксидантных препаратов в комплексной терапии больных хроническим пиелонефритом может уменьшить тяжесть повреждений, ускорить восстановление функции почек, предупредить и уменьшить риск развития осложнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лопаткин НА. *Хронический пиелонефрит*. Материалы пленума правления Всероссийского общества урологов. Екатеринбург, 1996: 107-125
2. Калугина ГВ, Клушанцева МС, Шехаб ЛФ. *Хронический пиелонефрит*. М.: Медицина, 1993; 240
3. Балуда ВП, Балуда МВ, Деянов ИИ, Тлепушук ИК. *Физиология системы гемостаза*. М., 1995; 243
4. Неймарк АИ, Малазона ЗТ, Яковец ЯВ. Применение лазеротерапии в коррекции нарушений системы гемостаза у больных хроническим пиелонефритом. *Урология и нефрология* 1996; (6): 12-14
5. Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EJD eds. *Haemostasis and Thrombosis*. Churchill Livingstone, Edinburg, UK, 1994
6. Пек Те Хван. Фибринолитическая активность мочи и гемокоагуляционная система у больных хроническим пиелонефритом. *Урология и нефрология* 1980; (1): 10-13
7. Николенко ОК. Суточный ритм показателей гемостаза у больных хроническим пиелонефритом. *Урология и нефрология* 1983; (2): 64-66
8. Заславская РМ, Агзамова РТ, Тейблум ММ. Оценка эффективности хронотерапии гепарином и курантилом больных хроническим пиелонефритом. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 1995; 58 (1): 40-42
9. Савицкий СН, Гордеев АВ. Гемостаз и почки. *Тер арх* 1992; 64 (6): 97-100
10. Голод ЕА, Кирпатовской ВИ. Повышение активных форм кислорода как одна из причин нарушения метаболизма в клетках почечных канальцев у больных острым и хроническим пиелонефритом. *Урология* 2003; (1): 59-61
11. Светлова ЗВ, Смирнова НН. Свободнорадикальное окисление липидов и белков у детей при хроническом пиелонефрите в фазе ремиссии с сохранной функцией почек. *Нефрология* 2003; (3): 44-47
12. Неверов НИ, Козловская ЛВ, Каррыева БЧ и др. Свободнорадикальные процессы и перекисное окисление липидов при заболеваниях почек. *Тер арх* 1992; 64 (11): 42-44
13. Цветчих ВЕ. Активность процессов перекисного окисления липидов и состояние нейругуморальных механизмов регуляции у больных хроническим пиелонефритом. *Тер арх* 1992; (11): 80-82
14. Рудько ИА, Балашова ТС, Кубатиев АА. Состояние прооксидантно-антиоксидантной систем эритроцита у больных хронической почечной недостаточностью. *Тер арх* 1995; (8): 7-9
15. Майданник ВГ. Состояние свободнорадикального окисления и биоэнергетики при пиелонефрите у детей. *Педиатрия* 1988; (10): 12-16
16. Бышевский АШ, Галян СЛ, Дементьева ИА и др. *Тромбоциты: состав, функции, биомедицинское значение*. Тюмень, 1996; 249
17. Соловьев ВГ. *Роль тромбоцитов, эритроцитов и сосудистой стенки при активации перекисного окисления липидов*. Автореф дис... д-ра мед наук, 1997; 43
18. Ральченко ИВ. *Роль тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов в реализации связи между гемостазом и перекисным окислением липидов*. Автореф дис... д-ра мед наук. Челябинск, 1997; 43
19. Кривохижина ЛВ, Кантюков СА, Ермолаева ЕН, Марышева Е.Ф. Динамика перекисного окисления липидов и активности антиокислительной системы в процессе агрегации тромбоцитов. *Казан мед журн* 2002; (4): 273-274
20. Шатилина ЛВ, Михайлова ИА, Федоров ВВ, Гуревич ВС. Перекисное окисление липидов и функциональная активность тромбоцитов при гипертрофической кардиомиопатии. *Кардиология* 1996; (5): 55-58
21. Медведева ИВ, Дороднева ЕФ, Коган ЕЗ, Журавлева ТД. Изменения окислительного метаболизма пептидов в мембранах тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца после пищевых нагрузок растительным и животным жиром. *Тер арх* 2001; (12): 17-21
22. Крюкова АЯ, Павлова ГА. *Врачебно-трудовая экспертиза при заболеваниях почек: Методические рекомендации*. Уфа, 1993; 14
23. Самаль АВ, Черенкевич СН, Хмара НФ. *Агрегация тромбоцитов: методы изучения и механизмы*. Минск, 1990; 104
24. Волчегорский ИА, Налимов АГ, Яровинский БГ, Лифшиц РИ. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопр мед химии* 1989; (1): 127-130
25. Карпищенко АИ. *Медицинская лабораторная диагностика*. СПб, 1997; 304
26. Королюк МА, Иванова ЛИ, Майрова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. *Лаб Дело* 1988; (1): 16-19
27. Клебанов ГИ, Теселкин ЮО, Бабенкова ИВ и др. Антиоксидантная активность сыворотки крови. *Вестник РАМН* 1999; (2): 15-22
28. Лапотников ВА, Хараш ЛМ. Возможности метода определения спонтанной агрегации тромбоцитов. *Военно-мед журн* 1982; (8): 68-69
29. Мирсаева ГХ. *Клинико-патогенетическое значение перекисного окисления липидов, уровня простаноидов и внутрисосудистого свертывания крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом*. Дисс... д-ра мед наук. Уфа, 1999; 303
30. Камимуллина АП, Санников ЕИ. Роль перекисного свободно-радикального окисления в патологии и методы его коррекции. *Мед консультация* 1996; (2): 20-24
31. Меньщикова ЕБ, Зенков НК, Шергин СМ. *Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты*. Новосибирск, 1994; 203
32. Emerit J, Keein JM. Radicaux libres et peroxydation lipidique in biologie cellulaire. *Pathol Biol* 1991; 39 (4): 316
33. Johnson UL, Luberg T, Galdal KS et al. Platelets stimulate thromboplastin synthesis in human endothelial cells. *Thromb Haemost* 1993; 49 (2): 69-72

Поступила в редакцию 11.02.2005 г.

© О.В.Синяченко, Г.А.Игнатенко, И.В.Мухин, М.В.Грушина, 2005
УДК 616.611-002-036.12-08:616.136.7

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

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РЕЖИМОВ НА МОРФОГЕНЕЗ ТУБУЛО-СТРОМАЛЬНО-СОСУДИСТЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ

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

INFLUENCE OF DIFFERENT THERAPEUTIC REGIMENS ON MORPHOGENESIS OF TUBULO-STROMAL-VASCULAR CHANGES IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ заключалась в оценке особенностей тубуло-стромально-сосудистых изменений при хронических гломерулонефритах, а также влияния проводимого лечения на морфогенез тубулоинтерстициального компонента. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 143 больных первичным хроническим гломерулонефритом, верифицированным посредством нефробиопсии. 19 (13,3%) из них выполнена повторная биопсия после окончания курса лечения в среднем через $9,4 \pm 0,15$ месяцев. Использован метод светооптической микроскопии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных мезангиопролиферативным гломерулонефритом выявлены преимущественно «канальцевые» нарушения, а проводимое лечение способствовало уменьшению степени выраженности дистрофии эпителия канальцев. При мезангиокапиллярном варианте заболевания преобладают сосудистые изменения. При мембранозной нефропатии частыми были наличие белковых масс и гиалиновых цилиндров в просвете канальцев, отек стромы и фибриноидный некроз. Наряду со значительным снижением частоты отека стромы и плазматического пропитывания на фоне лечения, отмечено усиление канальцевых изменений в виде учащения признаков дистрофии и некроза эпителиоцитов, нарушения целостности базальной мембраны канальцев. Ведущими признаками поражения тубулоинтерстиция при фокальном сегментарном гломерулосклерозе-гиалинозе явились стромальные изменения – склероз стромы и инфильтрация ее клеточными элементами, частота которых увеличивалась после лечения, что свидетельствует о прогрессировании нефросклеротических процессов и ускорении формирования ХПН. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Недооценка тубуло-интерстициальных изменений при хроническом гломерулонефрите чревата в дальнейшем прогрессированием заболевания с исходом в ХПН. Целесообразны исследования, направленные как на изучение роли морфологических и функциональных изменений тубулоинтерстиция, так и влияние лечебных мероприятий на эти процессы.

Ключевые слова: различные терапевтические режимы, морфогенез, тубуло-стромально-сосудистые изменения, хронические гломерулонефриты.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess specific tubulo-stromal-vascular changes in chronic glomerulonephrites and the effects of treatment on morphogenesis of tubulointerstitial component. **PATIENTS AND METHODS.** Nephrobiopsy was used to verify primary chronic glomerulonephritis in 143 examined patients. Repeated biopsy was performed in 19 (13.3%) of them within at the average 9.4 ± 0.15 months after finishing the course of treatment. The method of light optical microscopy was used. **RESULTS.** Patients with mesangioproliferative glomerulonephritis were found to have mainly «tubular» lesions, and the treatment favored a decrease of the degree of dystrophy of the tubule epithelium. In mesangiocapillary variant of the disease «vascular» changes prevailed. Membranous nephropathy was characterized by frequently observed protein masses and glial cylinders in the tubule lumen, stroma edema and fibrinoid necrosis. In addition to a considerably decreased occurrence of stroma edema and plasmatic impregnation against the background of treatment there were greater tubular alterations as more frequent signs of dystrophy and necrosis of the epitheliocytes, impaired integrity of the tubule basal membrane. The main signs of impaired tubulointerstitium in focal segmental glomerulosclerosis-glialinosis were «stromal» alterations - stroma sclerosis and infiltration of it by cellular elements, which were more frequent after treatment, that points to progressing nephrosclerotic processes and accelerated formation of CRF. **CONCLUSION.** Underestimation of tubulo-interstitial alterations in chronic glomerulonephritis is fraught with the progression of the disease in future with the outcome into CRF. Investigations aimed at studying the role of morphological and functional changes of the tubulointerstitium are expedient as well as of the effects of treatment on these processes.

Key words: different therapeutic regimens, morphogenesis, tubulo-stromal-vascular alterations, chronic glomerulonephrites.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы прогрессирование хронического гломерулонефрита (ХГН) рассматривается с позиции воздействия комплекса модифицируемых

и немодифицируемых факторов, среди которых особое внимание уделяется высокой активности заболевания, системной и интрагломерулярной гипертензии, гиперфильтрации, гиперлипидемии,

Таблица 1

Клинико-морфологическая характеристика

Клиническая и морфологическая характеристика	
Средний возраст больных ($\bar{X} \pm m$, лет)	36,5 $\pm$ 0,36
Пол больных (м/ж)	89/54
Средний возраст в начале заболевания ($\bar{X} \pm m$, годы)	32,2 $\pm$ 0,18
Средняя продолжительность заболевания ($\bar{X} \pm m$, годы)	4,9 $\pm$ 0,21
Нефротический синдром (абс., %)	42 (29,4)
Эритроцитурия (абс., %)	44 (30,7)
Транзиторное снижение азотовыделительной и (или) концентрационной функции почек (абс., %)	16 (11,2)
Морфологические варианты ХГН, абс (%):	
- мезангиопролиферативный	83 (58,0) $\rightarrow$ 5(26,3)*
- мезангиокапиллярный	32(22,4) $\rightarrow$ 5(26,3)*
- мембранозный	15(10,5) $\rightarrow$ 5(26,3)*
- фокально-сегментарный гломерулосклероз-гиалиноз	13(9,1) $\rightarrow$ 4(21,1)*

Примечание: *) – слева от стрелки представлено исходное (до лечения) количество выполненных биопсий (всего n=143), справа от стрелки – численность биопсий после проведенной терапии (всего n=19).

протеинурии и тубулоинтерстициальному склерозу [1–4].

Актуальность изучения тубулоинтерстициального компонента (ТИК) ХГН обусловлена тем, что морфо-функциональные процессы, происходящие в интерстиции почек, так же как и гломерулярные повреждения, определяют темпы прогрессирования заболевания, а степень их выраженности нередко обуславливает сроки наступления хронической почечной недостаточности (ХПН) [5].

При различных морфологических вариантах ХГН частота ТИК разнится. Так, при остром гломерулонефрите она приближается к 4%; при мезангиальном пролиферативном ХГН (МП ХГН) колеблется от 23 до 60%; при минимальных изменениях – до 8,5%; при мембранозном (МН) – до 24%; при амилоидозе почек – до 48%; при диабетической нефропатии – до 70% [5].

Цель исследования заключалась в оценке тубуло-стромально-сосудистых изменений при различных морфологических вариантах ХГН, а также влияния различных терапевтических режимов на морфогенез ТИК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 143 больных первичным ХГН с ТИК. Всем больным для верификации морфологического варианта ХГН выполнена нефробиопсия. Для оценки влияния режимов лечения на состояние тубуло-стромально-сосудистых структур, 19(13,3%) из них была выполнена повторная биопсия после окончания терапевтического курса через 9,4 $\pm$ 0,15 месяцев. В работе использовали классификацию гломерулонефритов, предложенную экспертами ВОЗ (1995 г.), базирующуюся на световой микроскопии. Характеристика больных и особенности клинического течения ХГН представлены в табл. 1.

Критериями включения больных в исследование служили: наличие МП ХГН, мезангиокапиллярного (МК ХГН), МН и фокально-сегментарного гломерулосклероза-гиалиноза (ФСГГ); сохранная функция почек; артериальная гипертензия (АГ); эритроцитурия.

Критериями исключения из исследования явились: наличие в анамнезе или статусе медикаментозно-индуцированного интерстициального нефрита; длительный прием нестероидных противовоспалительных средств; наличие склерозирую-

щего (фибропластического) ХГН; ХГН с минимальными изменениями; ХПН; лейкоцитурии; сахарный диабет, инфекции мочевыводящей системы, синдром Альпорта (как потенциально возможных причин диагностических ошибок при трактовке морфологической картины почечных биоптатов).

Дизайн исследования представлен на рисунке. Вводный этап исследования подразумевал госпитализацию, отмену получаемого лечения, клиническую и морфологическую верификацию ХГН, распределение в группы в зависимости от морфологического варианта нефрита. Нефробиопсия проводилась с помощью иглы Сильвермена под контролем ультразвука. Наблюдали 2 (1,4%) случая развития подкожных гематом. Ткань почки фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезвоживали и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 3–4 микрона окрашивались гематоксилином и эозином, конго-рот (для идентификации амилоида), ставили ШИК-реакцию. Для оценки морфологических изменений гистологических препаратов пользовались полуколичественным методом.

Этап лечения в зависимости от морфологического и клинического варианта ХГН, наличия АГ, нефротического синдрома (НС), включал либо патогенетическую терапию глюкокортикоидными гормонами, иммунодепрессантами, дезагрегантами, антикоагулянтами и диуретиками, либо ограничивался назначением дезагрегантов с аспирином. При АГ пациенты дополнительно получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина-2 (БРА) и их комбинацию, блокаторы кальциевых каналов (БМКК) и препараты центрального действия (ПЦД).

Статистическую обработку результатов выпол-

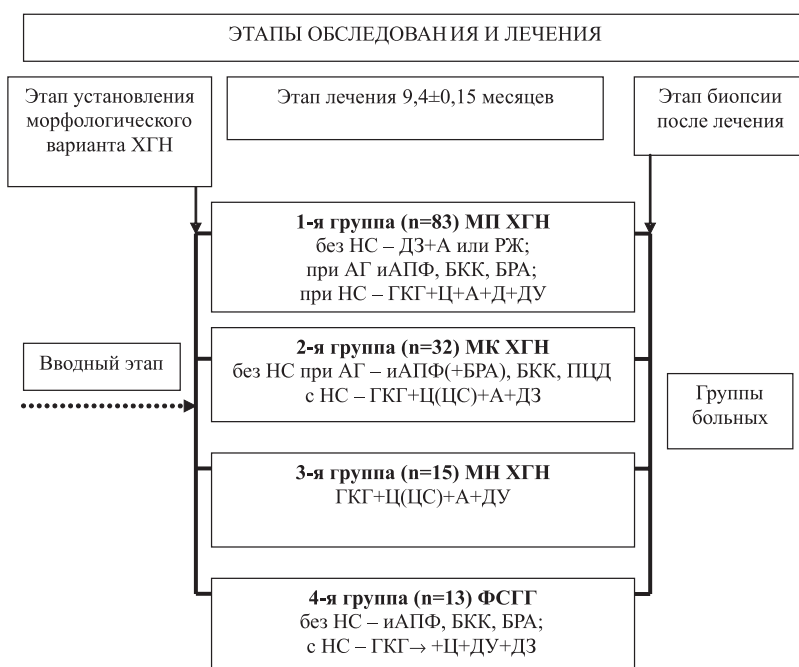


Рисунок. Дизайн исследования.

Перечень условных обозначений: МП ХГН – мезангиопролиферативный хронический гломерулонефрит; МК ХГН – мезангиокапиллярный хронический гломерулонефрит; МН ХГН – мембранозный хронический гломерулонефрит; ФСГГ – фокально-сегментарный гломерулосклероз-гиалиноз; НС – нефротический синдром; АГ – артериальная гипертензия; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ПЦД – препараты центрального действия; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина-2; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ГКГ – глюкокортикоидные гормоны; Ц – циклофосфан; ЦС – циклоспорин А; ДУ – диуретики; ДЗ – дезагреганты; РЖ – рыбий жир; А – аспирин.

няли при помощи программы «Biostatistica 4,03» с подсчетом критерия χ^2 . Статистически значимые различия показателей определяли при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика тубулярных изменений представлена в табл. 2. Мы сравнили частоту признаков ТИК до лечения в зависимости от морфологического варианта ХГН. Оказалось, что морфологические варианты ХГН различались по степени выраженности дистрофии канальцев ($\chi^2=14,8$, $p=0,005$), наличию некроза клеток тубулярного эпителия ($\chi^2=17,9$, $p=0,001$), изменению структуры базальной мембраны эпителия канальцев ($\chi^2=8,8$, $p=0,04$) и присутствию в просветах канальцев клеточных элементов и белковых масс ($\chi^2=30,3$, $p<0,0001$). Морфологические варианты ХГН не различались по степени атрофии канальцев ($\chi^2=1,5$, $p=0,9$), изменению структуры щеточной каймы эпителиоцитов ($\chi^2=0,2$, $p=1,0$), наличию инфильтрации интерстиция клеточными элементами ($\chi^2=6,0$, $p=0,19$) и степени ее выраженности ($\chi^2=4,6$, $p=0,2$). Сравнение частоты стромальных изменений до лечения (табл. 2) показало, что различия частоты формирования склероза (гиалиноза) стромы были статистически недостоверными

($\chi^2=3,1$, $p=0,5$). Анализ частотных различий сосудистых изменений до лечения показал наличие высоко достоверных различий ($\chi^2=15,6$, $p=0,001$).

После лечения морфологические варианты ХГН различались по частоте слабо и резко выраженной дистрофии канальцев (соответственно $\chi^2=13,1$, $p=0,005$ и $\chi^2=24,6$, $p=0,0002$), наличию белковых масс в просвете канальцев ($\chi^2=12,3$, $p=0,004$), очаговому склерозу (гиалинозу) стромы ($\chi^2=10,4$, $p=0,019$), степени выраженности клеточной инфильтрации стромы ($\chi^2=13,2$, $p=0,005$), наличию сосудистого спазма ($\chi^2=29,1$, $p=0,0001$). В то же время группы больных не различались по частоте умеренно выраженной дистрофии ($\chi^2=7,8$, $p=0,06$), очаговой и диффузной атрофии канальцев (соответственно $\chi^2=0,9$, $p=1,0$ и $\chi^2=1$, $p=0,97$), наличию некроза больших и меньших групп клеток канальцевого эпителия, а также присутствию фибриноидного некроза (соответственно $\chi^2=6,4$, $p=0,12$; $\chi^2=1,7$, $p=0,85$ и

$\chi^2=1,25$, $p=1,0$), наличию в просвете канальцев клеток слущенного эпителия ($\chi^2=5,7$, $p=0,16$), утолщению базальной мембраны эпителия канальцев ($\chi^2=3,6$, $p=0,4$) и нарушению ее целостности ($\chi^2=0,9$, $p=1,0$), а также целостности щеточной каймы эпителиоцитов ($\chi^2=3,1$, $p=0,49$), наличию в просвете канальцев эритроцитов ($\chi^2=0,5$, $p=0,4$), лимфоцитов ($\chi^2=1,1$, $p=1,0$), гиалиновых и зернистых цилиндров (соответственно $\chi^2=2,6$, $p=0,6$ и $\chi^2=0,2$, $p=1,0$), диффузному склерозу стромы ($\chi^2=2,7$, $p=0,5$), клеточной инфильтрации стромы лейкоцитами, эритроцитами, пенстыми клетками, гистиоцитами, эозинофилами (соответственно $\chi^2=3,2$, $p=0,4$; $\chi^2=0,6$, $p=1,0$; $\chi^2=1,5$, $p=0,9$; $\chi^2=0,13$, $p=1,0$; $\chi^2=0,39$, $p=0,51$), наличию отека стромы ($\chi^2=1,7$, $p=0,8$), склероза (гиалиноза) сосудов ($\chi^2=4,7$, $p=0,25$) и плазматического пропитывания ($\chi^2=6,6$, $p=0,11$) (табл. 3 и 4).

У больных МП ХГН поражение канальцевого аппарата превалировало над изменениями стромы и сосудов. Под влиянием лечения отмечено уменьшение степени выраженности дистрофии и некроза эпителиоцитов, повреждения их щеточной каймы. После лечения реже встречались белковые массы и цилиндры в просветах канальцев.

У больных МК ХГН до лечения превалировали сосудистые изменения в виде спазма и склероза

Характеристика тубулярных изменений при различных вариантах ХГН до и после лечения, абс. (%)

Тубулярные изменения	Морфологические варианты ХГН			
	МП	МК	МН	ФСГГ
Дистрофия эпителия канальцев:				
-резко выраженная	17 (20,5) 1 (20,0)	9 (28,1) 1 (20,0)	8 (53,3) 1 (20,0)	2 (15,4) 4 (100,0)
-умеренно выраженная	30 (36,1) 1 (20,0)	5 (15,6) 1 (20,0)	5 (33,3) 3 (60,0)	3 (23,1) 1 (25,0)
-слабо выраженная	55 (66,2) 1 (20,0)	17 (53,1) 1 (20,0)	2 (12,3) 1 (20,0)	6 (46,1) 1 (25,0)
Атрофия канальцев:				
-очаговая	20 (24,1) 2 (40,0)	10 (31,2) 1 (20,0)	10 (66,7) 1 (20,0)	3 (23,1) 1 (25,0)
-диффузная	8 (9,6) 1 (20,0)	6 (18,7) 1 (20,0)	2 (12,3) 2 (40,0)	1 (7,7) 1 (25,0)
Некроз эпителия канальцев:				
-больших групп клеток	26 (31,3) 1 (20,0)	18 (56,2) 1 (25,0)	5 (33,3) 2 (40,0)	10 (76,9) 3 (75,0)
-небольших групп клеток	25 (30,1) 2 (40,0)	4 (12,5) 1 (20,0)	4 (26,7) 1 (20,0)	3 (23,1) 1 (25,0)
-фибриноидный некроз	1 (1,2) 1 (25,0)	1 (3,1) 1 (25,0)	3 (20,0) 1 (25,0)	1 (7,7) 1 (25,0)
Наличие слущенных клеток эпителия в просвете канальцев	19 (22,9) 1 (20,0)	2 (6,3) 2 (40,0)	6 (40,0) 4 (80,0)	9 (69,2) 2 (50,0)
Изменение базальной мембраны эпителия канальцев:				
-утолщение	8 (9,6) 1 (20,0)	3 (9,4) 1 (20,0)	1 (3,7) 2 (40,0)	2 (15,4) 1 (25,0)
-нарушение целостности (прерывистость; разрыв)	3 (3,6) 1 (20,0)	2 (6,3) 1 (20,0)	9 (60,0) 2 (40,0)	3 (23,1) 2 (50,0)
Изменение щеточной каймы эпителиоцитов канальцев:				
-нарушение целостности	28 (33,7) 1 (20,0)	7 (21,8) 2 (40,0)	10 (66,7) 1 (20,0)	9 (69,2) 1 (25,0)
-отсутствие щеточной каймы	17 (20,5) 1 (20,0)	4 (12,5) 1 (20,0)	5 (33,3) 1 (20,0)	4 (30,7) 2 (50,0)
Наличие в просвете канальцев:				
-белковых масс	15 (18,1) 1 (20,0)	4 (12,5) 5 (100,0)	12 (80,0) 5 (100,0)	1 (7,7) 4 (100,0)
-эритроцитов	6 (7,2) 1 (20,0)	12 (37,5) 1 (20,0)	5 (33,3) 1 (20,0)	13 (100,0) 2 (50,0)
-лимфоцитов	4 (4,8) 1 (20,0)	5 (15,6) 1 (20,0)	10 (66,7) 1 (20,0)	2 (15,4) 1 (25,0)
-гиалиновых цилиндров	20 (24,1) 2 (40,0)	7 (21,8) 2 (40,0)	15 (100,0) 5 (100,0)	10 (76,9) 1 (20,0)
-зернистых цилиндров	4 (4,8) 1 (20,0)	2 (6,3) 1 (20,0)	6 (40,0) 2 (40,0)	2 (15,4) 1 (25,0)

Примечание: частота признаков до лечения представлена в верхней части ячейки, после лечения – в нижней.

за (гиалиноза) сосудов мелкого и среднего калибра. У 100% больных после лечения установлен сосудистый спазм и склероз (гиалиноз) сосудов, а также очаговый склероз стромы и наличие белковых масс в тубулярных пространствах, в 20% случаев имел место фибриноидный некроз, а степень выраженности клеточной инфильтрации стромы после лечения превосходила по частоте другие морфологические варианты ХГН.

При МН ХГН чаще, чем при других морфологических формах нефрита встречался некроз эпителиоцитов и наличие белковых масс и гиалиновых цилиндров (у 100% обследованных) в канальцах. Чаще, чем при других вариантах ХГН наблюдался

Таблица 2

ся отек стромы, плазматическое пропитывание и фибриноидный некроз. На фоне лечения отмечено усиление признаков дистрофии эпителиоцитов и учащение их слущивания (у 80%). У 40% больных наблюдалось нарушение целостности базальной мембраны канальцев. Степень стромальных изменений при МН ХГН была наименьшей. На фоне лечения снижалась частота отека стромы и плазматического пропитывания.

При ФСГГ значительно преобладали признаки склерозирования стромы, дистрофии и некроза эпителиоцитов (у 100% больных), чаще встречались эритроциты в просветах канальцев. Отмечено отсутствие инфильтрации стромы клеточными элементами. Лечение способствовало интенсификации процессов склерозирования стромы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Считается, что при ХГН формирование ТИК предшествует развитию нефросклеротических процессов [3]. Такая закономерность обнаруживается при IgA нефропатии, МН ХГН, 1 типе МК ХГН [6].

Постоянным маркером протеинурических форм ХГН является изменение межтубулярной ткани почки, причем выраженность протеинурии коррелирует со степенью интерстициальных изменений [3]. В этой связи протеинурию рассматривают с позиции пускового фактора, инициирующего ответную реакцию интерстиция [7]. Считается, что высокая концентрация молекул белка в просвете канальцев вызывает перегрузку механизма реабсорбции, следствием чего является развитие межтубулярной воспалительной клеточной реакции (межтубулярного нефрита) [7]. Протеинурия нефротического уровня оказывает повреждающее воздействие на клетки эпителия проксимальных канальцев в том самом месте, где

Характеристика стромальных изменений при различных вариантах ХГН до и после лечения, абс. (%)

Стромальные изменения	Морфологические варианты ХГН			
	МП	МК	МН	ФСГГ
Склероз (гиалиноз) стромы:				
- диффузный	10 (12,0) 1 (20,0)	3 (9,4) 2 (40,0)	3 (20,0) 1 (20,0)	5 (38,5) 3 (75,0)
- очаговый	33 (39,7) 1 (20,0)	8 (25,0) 5 (100,0)	2 (13,3) 1 (20,0)	12 (92,3) 4 (100,0)
Инфильтрация интерстиция клеточными элементами:				
- лейкоцитами	8 (9,6) 1 (20,0)	6 (18,7) 1 (20,0)	1 (6,7) 1 (20,0)	1 (7,7) 1 (25,0)
- эритроцитами	3 (3,6) 1 (20,0)	1 (3,1) 1 (20,0)	1 (6,7) 1 (20,0)	2 (15,3) 1 (20,0)
- пенистыми клетками	5 (6,0) 1 (20,0)	1 (3,1) 1 (20,0)	1 (6,7) 1 (20,0)	1 (7,7) 1 (20,0)
- гистиоцитами	3 (3,6) 2 (40,0)	2 (6,3) 2 (40,0)	2 (13,3) 2 (40,0)	1 (7,7) 1 (25,0)
- эозинофилами	2 (2,4) -	1 (3,1) -	1 (6,7) -	1 (7,7) -
Выраженность клеточной инфильтрации стромы:				
- диффузный	16 (19,2) 1 (20,0)	6 (18,7) 2 (40,0)	2 (13,3) 1 (20,0)	2 (15,3) 1 (20,0)
- очаговый	39 (46,9) 2 (40,0)	5 (15,6) 3 (60,0)	7 (46,7) 2 (40,0)	1 (7,7) 2 (50,0)
Отек стромы	2 (2,4) 1 (20,0)	1 (3,1) 1 (20,0)	5 (33,3) 1 (20,0)	1 (7,7) 1 (25,0)

Примечание: частота признаков до лечения представлена в верхней части ячейки, после лечения – в нижней.

происходит интенсивная реабсорбция молекул протеинов [8]. Под воздействием протеинурии, липидурии (при НС) и нарушений аммоний генеза активируется миграция в интерстиций макрофагов, которые усиливают процессы клеточного воспаления. Далее склерозирование межпочечной ткани почек происходит через включение механизма стимуляции функции фибробластов [9].

Формирование ТИК при ХГН рассматривается с позиции ответной реакции на ишемическую облитерацию перитубулярных капилляров, возникающую вследствие склерозирования нефронов [9]. Основными причинами активации данного механизма являются молекулы белка, скапливающиеся в просвете

Таблица 3 канальцев вследствие невозможности полноценной их реабсорбции.

Цитокины (интерлейкин-1, 6, 8, ФНО-α), продуцируемые клетками, инфильтрирующими почечные клубочки, диффундируют в тубулоинтерстициальное пространство, где стимулируют синтез тубулярными клетками хемокинов, которые в свою очередь способствуют миграции клеточных элементов в интерстиций с образованием инфильтратов, чем усиливают межпочечную воспалительную реакцию. Цитокины провоспалительной группы в сочетании с факторами роста интенсифицируют фибробластоподобное превращение интерстициальных клеток [3, 10].

D'Amico G. [11] выделяет пять основных механизмов, лежащих в основе формирования ТИК: продукция цитокинов поврежденными нефронами; ишемия тубулярного эпителия и интерстициальных клеток; нарушение трафика молекул протеинов через тубулярные клетки;

гипераммониегенез с диффузией молекул NH_4 в межпочечную ткань, активацией макрофагов и синтезом коллагена; токсическое влияние на нефротелий недоокисленных молекул кислорода, диффузия их в интерстиций и активация фибробластов; активация почечного ангиотенза-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных МП ХГН выявлены преимущественно канальцевые нарушения, а проводимое лечение способствовало уменьшению степени выраженности дистрофии канальцевого эпителия. При МК ХГН преобладают сосудистые изменения. Интенсификацию формирования очагов склероза и выраженности клеточной инфильтрации стромы можно рассматривать с двух позиций. С одной стороны, усугубление указанных изменений может являться следствием

Характеристика сосудистых изменений при различных вариантах ХГН до и после лечения, абс. (%)

Сосудистые изменения	Морфологические варианты ХГН			
	МП	МК	МН	ФСГГ
Спазм сосудов	60 (72,2) 1 (20,0)	4 (12,5) 5 (100,0)	2 (13,3) 1 (20,0)	1 (7,7) 1 (25,0)
Склероз (гиалиноз) сосудов	22 (26,5) 1 (20,0)	15 (46,8) 5 (100,0)	3 (20,0) 1 (20,0)	7 (53,8) 3 (75,0)
Плазматическое пропитывание	7 (8,4) 1 (20,0)	5 (15,6) 1 (20,0)	8 (53,3) 2 (40,0)	1 (7,7) 3 (75,0)
Фибриноидный некроз	2 (2,4) -	1 (3,1) 1 (20,0)	4 (26,7) -	1 (7,7) -

Примечание: частота признаков до лечения представлена в верхней части ячейки, после лечения – в нижней.

Таблица 4 естественного течения и прогрессирования заболевания. С другой стороны, нельзя исключить токсическое влияние лекарственных препаратов на структуры интерстиция. В первую очередь это относится к цитостатикам и глюкокортикоидным гормонам, однако для подтверждения или исключения

данной гипотезы требуется проведение отдельного исследования. При МН ХГН частыми признаками ТИК явились наличие белковых масс и гиалиновых цилиндров в просвете канальцев, отек стромы и фибриноидный некроз. Наряду со значительным снижением частоты отека стромы и плазматического пропитывания на фоне лечения отмечено увеличение частоты дистрофии и некроза эпителиоцитов, нарушения целостности базальной мембраны канальцев. Ведущими ТИК-признаками при ФСГГ явились стромальные изменения – склероз стромы и инфильтрация ее клеточными элементами, частота которых увеличивалась после лечения, что свидетельствует о прогрессировании нефросклеротических процессов и ускорении формирования ХПН.

Недооценка ТИК-изменений при ХГН чревата в дальнейшем прогрессированием заболевания с исходом в ХПН. В этой связи целесообразны исследования, направленные как на изучение роли морфологических и функциональных изменений тубулоинтерстиция, так и влияние лечебных мероприятий на эти процессы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ. и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-15
2. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. и др. Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология* 2004; 8(3): 89-99
3. Тареева ИЕ, ред. *Нефрология. Руководство для врачей*. Медицина, М., 2000; 688
4. Рябов СИ. *Нефрология*. Спец лит, СПб., 2000; 672
5. Шулутоко БИ, Макаренко СБ, Шумилкин ВР. *Гломерулонефриты*. Ренкор, СПб., 2001; 568
6. Варшавский ВА, Проскурнева ЕП., Гасанов АВ. и др. О дроблении некоторых морфологических форм хронического гломерулонефрита. *Арх патологии* 1999; (5): 40-46
7. Мухин НА, Козловская ЛВ, Кутырина ИМ. и др. Протеинурическое ремоделирование тубулоинтерстиция – мишень нефропротекторной терапии при хронических заболеваниях почек. *Тер арх* 2002; (6): 5-11
8. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001;60: 1131-1140
9. Thomas ME, Brunskill NJ, Harris KP et al. Proteinuria induces tubular cell turnover; a potential mechanism for tubular atrophy. *Kidney Int* 1999; 55: 890-898
10. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339:1448-1456
11. D'Amico G. Tubule-interstitial damage in glomerular diseases: its role in the progression of the renal damage. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 [Suppl 1]: 80-85

Поступила в редакцию 16.02.2005 г.

© А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, А.И. Неворотин, С.Е.Хохлов, В.Г.Сиповский, В.В.Барабанова, С.Г.Чефу, А.А.Жлоба, Э.Л.Блашко, 2005
УДК 611.61:616.633.478.5.001.5

*А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, А.И. Неворотин, С.Е.Хохлов,
В.Г.Сиповский, В.В.Барабанова, С.Г.Чефу, А.А.Жлоба, Э.Л.Блашко*

ГОМОЦИСТЕИН ВЫЗЫВАЕТ ПОВРЕЖДЕНИЯ НЕ ТОЛЬКО КЛУБОЧКОВОГО, НО И КАНАЛЬЦЕВОГО ОТДЕЛА НЕФРОНА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

*A.V.Smirnov, V.A.Dobronravov, A.I.Nevorotin, S.E.Khokhlov, V.G.Sipovsky,
V.V.Barabanova, S.G.Chefu, A.A.Zhloba, E.L.Blashko*

HOMOCYSTEIN CAUSES LESIONS OF NOT ONLY GLOMERULAR BUT ALSO TUBULAR PART OF THE NEPHRON (EXPERIMENTAL STUDY)

Научно-исследовательский институт нефрологии, Научно-исследовательский центр, кафедра патологической физиологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ было выявление функциональных и структурных последствий экспериментальной гипергомоцистеинемии в почках крыс. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Взрослым белым крысам линии Вистар в течение 3 недель парентерально вводили гомоцистеин (ГЦ; -13.4 мг/кг) для оценки влияния экспериментальной гипергомоцистеинемии (ГГЦ) на мочевую экскрецию альбумина (МЭА), клиренс креатинина (C_{cr}), а также на структуры клубочков и проксимальных канальцев (ПК) на светооптическом и электронномикроскопическом уровнях. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Развитие умеренной ГГЦ у экспериментальных животных приводило к достоверному увеличению МЭА без достоверного изменения C_{cr} , что сопровождалось умеренной мезангиальной пролиферацией, гиперплазией гломерулярной базальной мембраны, заметным увеличением числа больших апикальных вакуолей и вторичных лизосом, а также очаговой утратой щеточной каймы в отдельных клетках ПК. Кроме того, в ПК было отмечено увеличение количества аутофагосом, наряду с наличием эпителиальных клеток с дезорганизованными участками базальной цитоплазмы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные следует рассматривать как прямое доказательство повреждающего действия ГГЦ на клубочки и клетки ПК.

Ключевые слова: гомоцистеин, почки, повреждения.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to find out the functional and structural consequences of experimental hyperhomocysteinemia (hHcy) in the rats' kidneys. **MATERIAL AND METHODS.** Adult albino Wistar rats were exposed to daily parenteral homocysteine for three weeks in order to evaluate the influence of experimental hHcy on urinary albumine excretion (UAE), plasma creatinine concentration and creatinine clearance (C_{cr}) as well as on the alterations of the glomerular and proximal tubular (PT) structures at the light and electron microscopy levels. **RESULTS.** The development of mild hHcy in experimental animals resulted in significantly increased UAE without a significant C_{cr} change that was accompanied by moderate focal mesangial and endothelial cell proliferation, glomerular basement membrane hyperplasia, appreciably increased number of large apical vacuoles and secondary lysosomes, and focal loss of the brush border in certain PT cells. In addition, an increased number of autophagic vacuoles along with the epithelial cells with disorganized loci of the basal cytoplasm was noted. **CONCLUSION.** The data obtained are considered to be a direct evidence of the impairing effect of hHcy on the glomeruli and PT cells.

Key words: homocysteine, kidneys, lesions.

ВВЕДЕНИЕ

Установлено, что гипергомоцистеинемия (ГГЦ) вызывает как функциональные, так и отчетливые структурные повреждения клубочка. Так, при моделировании на крысах ГГЦ приводит к повышению экскреции белка с мочой [1, 2], снижению почечного плазмотока и скорости клубочковой фильтрации [3,4]; при светооптическом анализе выявлено увеличение объема мезангиального матрикса, некоторое увеличение количества мезангиальных клеток и умеренный гломерулосклероз [1,

2, 4]. Отмечен также и незначительный склероз в корковом отделе почки. При этом, однако, ни в одном из опубликованных исследований даже не упоминается о возможном изменении канальцевого отдела нефрона. Между тем при различных экспериментальных воздействиях и клинических ситуациях, сопровождающихся повышенной фильтрацией белка в клубочке, имеет место его усиленная реабсорбция с выраженными структурными изменениями эпителиальных клеток [5–10]. Именно эти данные послужили стимулом к выполнению насто-

ящей работы, целью которой являлся анализ вызванных ГГЦ изменений не только в клубочковых, но и в канальцевых элементах с применением методов как световой, так и электронной микроскопии в сочетании с оценкой функционального состояния почки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали крыс-самцов линии Вистар (возраст 12 недель, масса тела 180-220 г), содержащихся в стандартных лабораторных условиях. Животные экспериментальной группы в течение 3 недель получали DL-гомоцистеин (ГЦ) (13,4 мг/кг, 1 раз в сутки, внутримышечно). Животные контрольной группы (n=12) получали внутримышечно физиологический раствор по 1 мл ежедневно в течение этого же периода времени.

За сутки до взятия материала у подопытных животных собирали суточную мочу в метаболической камере. Утром натощак под эфирным наркозом у крыс брали кровь из яремной вены в объеме 5 мл, которую помещали на 30 мин в охлажденные пластиковые пробирки с антикоагулянт (ЭДТА). В отделенной центрифугированием плазме (3000 об/мин в течение 7 мин) определяли концентрацию общего ГЦ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в модификации А.А.Жлобы и Э.Л.Блашко, одним из преимуществ которой является существенное снижение потери окисленной фракции ГЦ [11].

Помимо этого для исследования мочи определяли: суточный диурез, экскрецию альбумина и креатинина с последующим расчетом соотношения альбумин/креатинин мочи (ACR), концентрационный индекс и клиренс креатинина, концентрацию альбумина иммунохимическим методом с нефелометрической детекцией на автоматическом анализаторе Aray-360 (фирма Beckmann, США), а в плазме крови – концентрацию креатинина и мочевины по стандартной методике на биохимическом автоанализаторе (COBAS MIRA).

Для светоптического исследования образцы почки фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин и окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизон с докраской на эластик, нитратом серебра по Джонсу–Моури, реактивом Шиффа (PAS реакция) и хромотропом (трихромальная окраска). Для электронной микроскопии применяли глутаральдегид-параальдегидную фиксацию по Карновскому, с после-

дующим осмированием, контрастированием, обезвоживанием и заливкой в смесь Эпона и Аралдита. Препараты исследовали в светоптическом микроскопе MICROS 200A (Австрия) и электронном микроскопе JEM -7a (Япония).

Различия в группах определяли с использованием стандартных непараметрических тестов сравнения в лицензионном пакете статистических программ SPSS 11.0. Достоверными считали различия при значении $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Парентеральное введение ГЦ приводило к умеренному, но достоверному увеличению концентрации ГЦ в плазме крови (таблица). На этом фоне у экспериментальных животных произошло достоверное увеличение мочевой экскреции альбумина. Содержание креатинина и мочевины существенно не отличалось в опытной и в контрольной группе. Вместе с тем у крыс с ГГЦ отмечали достоверное снижение концентрации креатинина в моче, его концентрационного индекса. ССг также был несколько ниже в экспериментальной группе, однако различия не были достоверными (см. таблицу).

Светоптическое исследование. При ГГЦ отмечено некоторое увеличение размеров клубочков, очаговые спайки капиллярных петель с капсулой клубочка без расширения мочевого пространства. В капиллярных петлях выявлялась умеренная сегментарная пролиферация мезангиоцитов (рис.1). Эпителий проксимальных канальцев (ПК) был заметно гипертрофирован, цитоплазма эпителиальных клеток характеризовалась набуханием и просветлением. В некоторых канальцах отмечено локальное расхождение межклеточных контактов и утрата щеточной каемки. В цитоплазме клеток ПК выявлялись эозинофильные включения с отчетливой PAS-положительной реакцией (рис. 2).

Субмикроскопическое исследование. При ГГЦ отмечена пролиферация мезангиоцитов, эндотелиоцитов, а также гиперплазия базальных мембран капилляров (рис. 3). В апикальном отделе

Уровень ГЦ в плазме крови и показатели состояния почек у экспериментальных животных

Показатель	Группа контроля n=12	Группа ГГЦ n=10	p
ГЦ, мкмоль/л	5,1 ± 1,1	6,9 ± 2,5	0,033
Диурез, мл/сут	4,5 ± 1,9	8,5 ± 6,0	0,041
Мочевина плазмы крови, ммоль/л	6,44 ± 0,82	7,20 ± 1,06	0,067
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	45 ± 8	49 ± 4	0,287
Креатинин мочи, мкмоль/л	12968 ± 5314	6336 ± 2203	0,001
U_{cr}/P_{cr}	304 ± 162	137 ± 49	0,002
C_{cr} , мл/мин	0,79 ± 0,18	0,64 ± 0,22	0,094
ACR, мг/г	10,6 ± 11,1	44,7 ± 59,1	0,006

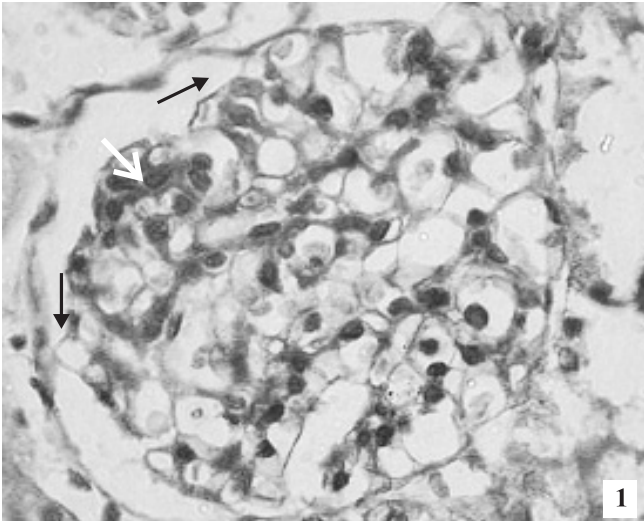


Рис. 1. Очаговые спайки капиллярных петель с капсулой клубочка (черные стрелки) и сегментарная гиперклеточность мезангия (белая стрелка). PAS –реакция с докраской гематоксилином. x 120.

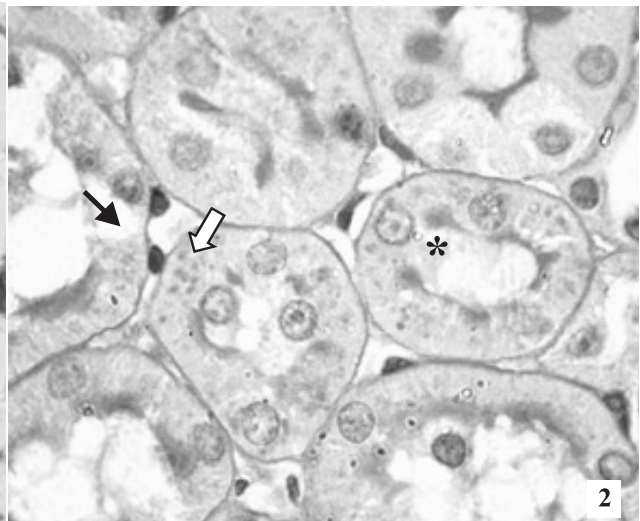


Рис. 2. Просветление цитоплазмы (черная стрелка), скопление PAS-позитивных гранул (белая стрелка) и участок утраты щеточной каемки (звездочка). PAS –реакция с докраской гематоксилином. x 160.

клеток ПК, помимо типичных для них эндоцитозных пузырьков, апикальных вакуолей и лизосом, отмечены аутофагические вакуоли с плотным аморфным содержимым (рис. 4). В базальном отделе цитоплазмы выявлено более значительное, чем в апикальном, количество аутофосом, вторичных лизосом, нередко – с липидными включениями, а в отдельных клетках обнаружены весьма крупные полиморфные участки неструктурированной цитоплазмы, местами отграниченные щелевидными промежутками от остальной ее части (рис. 5). Отсутствие замкнутой границы, характерной для аутофагических вакуолей, свидетельствует, по-ви-

димому, о локальном цитонекрозе, т.е. о более глубоком повреждении клеток.

ОБСУЖДЕНИЕ

ГГЦ считают важным фактором риска при сердечно-сосудистой патологии [12–14]. Так, показано, что повышение концентрации ГЦ в крови человека и экспериментальных животных вызывает выраженные нарушения функции эндотелия [15–18]. Среди ключевых факторов отмечают прямое токсическое действие ГЦ на эндотелиальную выстилку [18], ингибирование синтеза оксида азота [19], усиленный синтез асимметричного диметиларгинина [20–22], содержание которого, подобно ГЦ, возрастает на ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП) [23].

Структурные изменения при экспериментальной ГГЦ выявляли в артериях любого калибра, причем не только в эндотелии, но и в других компонентах сосудистой стенки [24–26]. В частности, к таковым относится и развитие гиперплазии гладкомышечных клеток [27], обусловленную, вероятно, первичным поражением эндотелия, а также нарушением продукции оксида азота [28–30].

Морфологические и функциональные последствия ГГЦ наиболее детально изучены на аорте и сосудах головного мозга. Намного меньше известно о влиянии ГГЦ на сосудистые и другие структуры почки, причем эти исследования ограничены описанием отдельных нарушений на светоптическом уровне. Так, при моделировании ГГЦ в течение 6–12 недель были обнаружены отчетливые клинические и морфологические признаки поражения клубочков у нормо- и гипертонзивных линий крыс в виде развития протеинурии, расширения ме-



Рис. 3. Участок гиперплазии и базальных мембран клубочка. Увеличение 7160. Масштабная метка – 3 мкм.

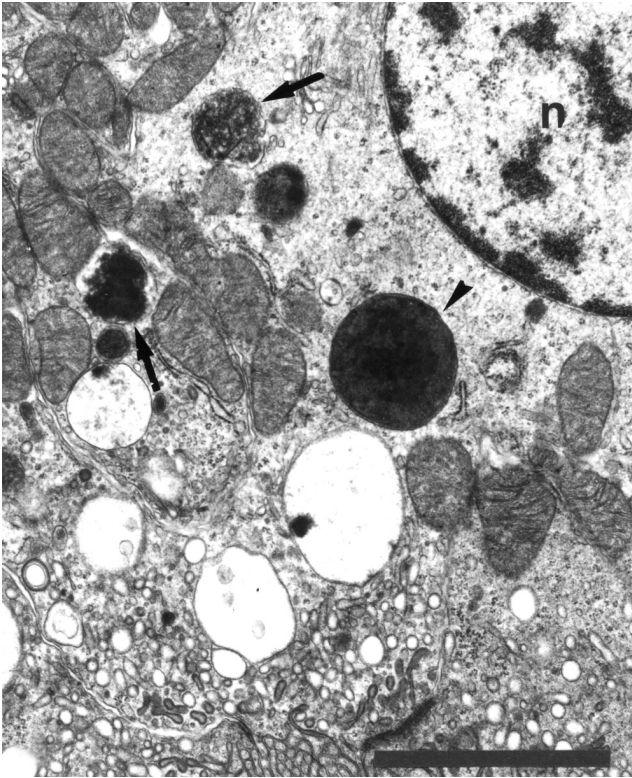


Рис. 4. В апикальном отделе клетки ПК видны многочисленные эндоцитозные пузырьки, большие апикальные вакуоли, вторичные лизосомы (наконечник стрелки) и аутофагосомы с гетерогенным по плотности аморфным содержимым (стрелки). Увеличение 10350. Масштабная метка – 3 мкм.

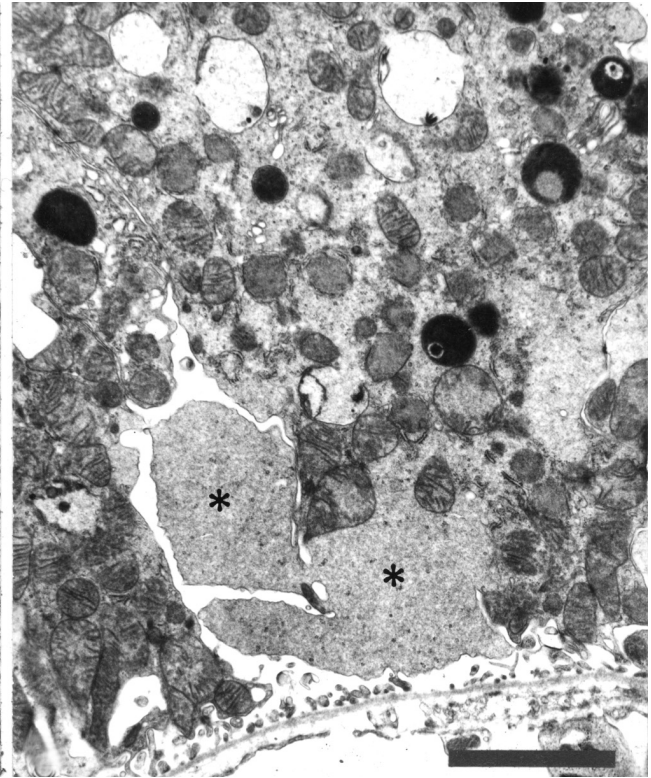


Рис. 5. В базальном отделе клетки ПК видны лизосомы, причем некоторые из них – с липидными включениями. Два связанных узким перешейком друг с другом участка цитоплазмы лишены видимых структур и, по-видимому, представляют собой начальную стадию локального некроза (звездочки). Увеличение 7160. Масштабная метка – 3 мкм.

зангия, его гиперцеллюлярности, коллапса капиллярных петель и склеротических изменений [1,2]. С другой стороны, на нормотензивных крысах зарегистрировано лишь очаговое увеличение мезангиального матрикса, без явных склеротических изменений клубочков, интерстиция и сосудов на фоне существенных гемодинамических изменений, таких, как снижение почечного плазмотока и СКФ при умеренной ГГЦ [3]. Различия можно объяснить не только разницей в артериальном давлении, но и тем, что в последней работе вместо ГЦ вводили его дериват (тиолактон ГЦ), который обладает значительно более высоким мочевым клиренсом [30], предположительно за счет уменьшенной канальцевой реабсорбции, что, скорее всего, и объясняет отсутствие существенных светооптических изменений почечных структур.

Длительность проведения эксперимента в настоящем исследовании была значительно короче, чем в цитированных выше исследованиях, что и позволило зарегистрировать изменения в структуре и функции ключевых отделов нефрона на ранних сроках моделирования ГГЦ. Именно кратковременным воздействием ГЦ следует объяснять отсутствие заметного снижения C_{cr} и каких-либо склеротических изменений в клубоч-

ках, сосудах и интерстиции. Вместе с тем, даже при этих условиях светооптически зарегистрирована очаговая пролиферация клеток мезангия, а ультраструктурно – пролиферация эндотелиальных клеток и гиперплазия базальных мембран в зоне мезангиального контакта, что, по-видимому, отражает развитие умеренной альбуминурии при относительно сохранном C_{cr} . Идентичные изменения отмечены и при других видах клинической и экспериментальной патологии почек [31], однако в настоящей работе они впервые документированы при введении ГЦ, причем на беспрецедентно коротких сроках воздействия препарата. Что касается возможных механизмов выявленных изменений, то таковые могут быть связаны с увеличением содержания ГЦ в цитоплазме, сопровождающимся усиленным синтезом S-аденозилметионина с последующим его транспортом в митохондрии, приводящим к повышению метилирования нуклеиновых кислот и белков [32]. Экспериментальные данные указывают и на ряд иных механизмов, способствующих пролиферации мезангиоцитов при ГГЦ. Среди них – экспрессия VEGF [33], увеличение образования тканевого ингибитора металлопротеиназ (TIMP-1) на фоне стимуляции NADH-оксидантной активности [34], усиленный синтез ДНК, по

крайней мере отчасти опосредуемый увеличением активности митогенактивируемой протеинкиназы (МАРК) [35], и экспрессия нуклеарного фактора NF-κB [36,37]. Последнее касается также и клеток эндотелия [38].

В других исследованиях, выполненных на отлученных от кормления крысах линии Фишер, напротив, продемонстрировано утолщение стенок артерий/артериол и развитие фокальных склеротических изменений интерстиция, при увеличении эндотелиального фактора роста – индикатора гипоксии, что позволило предположить основную роль сосудистых изменений в развитии интерстициального фиброза [39]. В этом исследовании уровни протеинурии не отличались в группах ГГЦ и контроле. Представляет интерес и тот факт, что при назначении фолатов выраженность ГГЦ и ТИИ была достоверно более низкой [39]. Известно, что добавление фолатов в культуру раковых клеток толстой кишки линии Сасо-2 существенно снижает их пролиферативную активность [40], поэтому в качестве одного из вероятных механизмов наблюдаемых изменений может рассматриваться и снижение транспорта фолатов в клетки [41].

Структурные изменения клеток ПК могут быть четко подразделены на две категории. К первой следует отнести обусловленные фильтрацией белка признаки его усиленной реабсорбции. Это проявляется увеличением количества структур лизосомально-вакуолярного аппарата, а именно больших апикальных вакуолей и вторичных лизосом, выявляемых по PAS-позитивной реакции светооптически, а субмикроскопически – без специального маркирования. И те и другие неоднократно демонстрировались в клетках ПК в ситуациях с повышенной альбуминурией и неизменно ассоциировались именно с форсированной реабсорбцией в ответ на повышение концентрации белка в просвете проксимальных канальцев [5,6–9]. Поскольку указанные структуры представлены в умеренном количестве и в интактных клетках ПК, а при введении ГЦ отмечено лишь незначительное увеличение их числа, данный факт не может служить показателем повреждения клеток и отражает, по-видимому, лишь физиологически обусловленную активацию реабсорбции в ответ на повреждение клубочкового фильтра. Не исключено, что отмеченная под световым микроскопом гипертрофия клеток ПК объясняется вкладом возросшего числа вакуолей и лизосом. увеличением общего объема цитоплазмы без ее гидратации. С другой стороны, значительное увеличение количества аутофагосом, особенно в базальной цитоплазме клеток ПК, при введении ГЦ может быть

интерпретировано только как показатель существенного нарушения клеточного метаболизма. Свидетельством этому служат многочисленные работы с использованием самых разнообразных типов клеток и вредоносных воздействий, при которых неизменно отмечали увеличение количества аутофагосом. Последние изредка встречаются и в интактных клетках и предназначены для утилизации закончивших жизненный цикл органелл, однако показано, что именно повреждение стимулирует интенсивную аутофагию [42–45]. К еще более определенному выводу о повреждении клеток ПК приводят и светооптические данные о частичной утрате щеточной каемки в некоторых клетках ПК и зарегистрированное субмикроскопически свидетельство о дезорганизации участков цитоплазмы отдельных клеток, что не имеет иной интерпретации, кроме тяжелого, возможно, преднекротического повреждения клетки [46].

Следует также учитывать, что эпителий ПК, как и некоторые другие клеточные линии, имеет систему трансмембранного транспорта ГЦ, причем показано, что увеличение его внеклеточной концентрации усиливает поток ГЦ в цитоплазму [47–50]. Поэтому не исключено, что именно накопление ГЦ в клетках ПК, обусловленное увеличением его концентрации в первичной моче, является важным фактором развития обнаруженных в настоящей работе цитотоксических эффектов, что согласуется с данными, полученными ранее на культуре клеток ПК [51]. Что касается молекулярных механизмов повреждающего действия ГЦ, то таковые связывают со снижением концентрации глутатиона [51], активацией трансульфурирования ГЦ в цистатионин и цистеин [52], конъюгированием ГЦ с двухвалентными катионами [49], а, возможно, с образованием дисульфидов ГЦ и гомотеистенилированием внутриклеточных белков и альбумина [53]. Уточнение вклада этих факторов в процессы повреждения нефрона на уровне как клубочковых, так и канальцевых структур требует специального исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в подтверждение предыдущих исследований в настоящей работе физиологически и морфологическими методами установлено, что ГГЦ вызывает существенные функциональные и структурные изменения начального отдела нефрона, причем на столь ранних сроках, которые ранее экспериментально не испытывались. Некоторые из этих изменений, а именно – умеренная пролиферация мезангиальных и эндотелиальных клеток клубочка, а также выраженная аутофагия и единичные

случаи дезорганизации цитоплазмы клеток ПК относятся к категории повреждения по аналогии с многочисленными идентичными находками при самых разнообразных воздействиях заведомо патологического характера. Таким образом, полученные данные определенно указывают на то, что ГГЦ, вызывая повреждение и клубочков, и ПК, может рассматриваться как новый потенциальный фактор развития и прогрессирования почечной патологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Miller A, Mujumdar V, Shek E et al. Hyperhomocyst(e)inemia induces multiorgan damage. *Heart Vessels* 2000;15(3):135-143
2. Li N, Chen YF, Zou AP. Implications of hyperhomocysteinemia in glomerular sclerosis in hypertension. *Hypertension* 2002; 39(2 Pt 2): 443-448
3. Ossani GP, Fischer PA, Caram SG et al. Mild hyperhomocysteinemia promotes renal hemodynamic dysfunction without histopathologic changes in adult rats. *Kidney Int* 2004; 66(5): 1866-1872
4. Chen YF, Li PL, Zou AP. Effect of hyperhomocysteinemia on plasma or tissue adenosine levels and renal function *Circulation* 2002;106:1275-1281
5. Nielsen S. Endocytosis in renal proximal tubules. Experimental electron microscopical studies of protein absorption and membrane traffic in isolated, in vitro perfused proximal tubules. *Dan Med Bull* 1994;41(3):243-263
6. Maunsbach AB. Cellular mechanisms of tubular protein transport. *Int Rev Physiol* 1976;11:145-167
7. Murer H, Forster I, Hernando N, et al. Posttranscriptional regulation of the proximal tubule NaPi-II transporter in response to PTH and dietary P(i). *Am J Physiol* 1999; 277(5 Pt 2):F676-684
8. Ryabov SI, Plotkin VY, Freici IJ, Nevorotin AJ. Possible role of the proximal convoluted tubules of human kidney in chronic glomerulonephritis. A quantitative electron-microscopic study. *Nephron* 1978; 21(1):42-47
9. Ryabov SI, Plotkin VYa, Nevorotin AJ. Intracellular routes of a lysosome marker enzyme, acid phosphatase, in proximal convoluted tubule cells of human kidney in glomerulonephritis as studied by electron cytochemistry. *Nephron* 1981; 29(1-2): 68-72
10. Hryciw DH, Pollock CA, Poronnik P. PKC{alpha} mediated remodeling of the actin cytoskeleton is involved in constitutive albumin uptake by proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: 1227-1235
11. 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
12. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr et al. Homocyst(e)ine, and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999; 131: 363-375
13. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 286-291
14. Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS et al. Association between high homocyst(e)ine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 1069-1075
15. Lentz SR, Sobey CG, Piegors DJ et al. Vascular dysfunction in monkeys with diet-induced hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996; 98:24-29
16. Celermajer DS, Sorensen K, Ryallis M et al. Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocystinuria but not in their heterozygous parents. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:854-858
17. Tawakol A, Omland T, Gerhard M et al. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans *Circulation*. 1997; 95:1119-1121
18. de Groot PG, Willems C, Boers GHJ et al. Endothelial cell dysfunction in homocystinuria. *Eur J Clin Invest* 1983;13: 405-410
19. Stamler JS, Osborn JA, Jaraji O, et al. Adverse effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993;91:308-318
20. Buger RH, Bode-Bugger SM, Sydow K et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst(e)inemia or hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2000; 20:1557-1564
21. Stuhlinger MC, Oka RK, Graf EE et al. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst(e)inemia: role of asymmetric dimethylarginine *Circulation* 2003; 108(8): 933 - 938
22. Stuhlinger MC, Tsao PS, Her J-H et al. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001; 104: 2569-2575
23. Kielstein JT, Boger R H, Bode-Bogger SM et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(1): 170 - 176
24. Cook JW, Taylor LM, Orloff SL et al. Homocysteine and arterial disease. Experimental mechanisms. *Vascul Pharmacol*. 2002; 38(5): 293-300
25. Kim JM, Lee H, Chang N. Hyperhomocysteinemia due to short-term folate deprivation is related to electron microscopic changes in the rat brain. *J Nut* 2002; 132(11):3418-3421
26. Baumbach GL, Sigmund CD, Bottiglieri T, Lentz SR. Structure of cerebral arterioles in cystathionine beta-synthase-deficient mice. *Circ Res* 2002; 91(10): 931-937
27. Rolland PH, Friggi A, Barlatier A et al. Hyperhomocysteinemia-induced vascular damage in the minipig: captopril-hydrochlorothiazide combination prevents elastic alterations. *Circulation* 1995; 91: 1161-1174
28. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989; 83: 1774-1777;
29. Chillon JM, Ghoneim S, Baumbach GL. Effects of chronic nitric oxide synthase inhibition on cerebral arterioles in rats. *Hypertension* 1997; 30: 1097-1104
30. Chwatko G, Jakubowski H. Urinary excretion of homocysteine-thiolactone in humans. *Clin Chem* 2005; 51(2):408-415
31. Tisher CC, Brenner BM eds. *Renal pathology with clinical and functional correlation*, 2nd ed. Lippincott, Philadelphia, 1994; 1007
32. Agrimi G, Di Noia MA, Marobio CM et al. Identification of the human mitochondrial S-adenosylmethionine transporter: bacterial expression, reconstitution, functional characterization and tissue distribution. *Biochem* 2004; 379(Pt 1): 183-190
33. Roybal CN, Yang S, Sun CW et al. Homocysteine increases the expression of vascular endothelial growth factor by a mechanism involving endoplasmic reticulum stress and transcription factor ATF4. *J Biol Chem* 2004; 279(15):14844-14852
34. Yang ZZ, Zou AP. Homocysteine enhances TIMP-1 expression and cell proliferation associated with NADH oxidase in rat mesangial cells. *Kidney Int* 2003;63(3):1012-1020
35. Ingram AJ, Krepinsky JC, James L et al. Activation of mesangial cell MAPK in response to homocysteine. *Kidney Int* 2004; 66(2): 733-745
36. Zhang F, Siow YL, O K. Hyperhomocysteinemia activates NF-kappaB and inducible nitric oxide synthase in the kidney. *Kidney Int* 2004; 65(4): 1327-1338
37. Wang, G, Siow YL, Oh K. Homocysteine stimulates nuclear factor kappa B activity and monocyte chemoattractant protein-1 expression in vascular smooth-muscle cells: a

possible role for protein kinase C. *Biochem J* 2000; 352: 817-826

38. Mercie P, Belloc F, Bihlou-Nabera C et al. Comparative methodologic study of NFkappaB activation in cultured endothelial cells. *J Lab Clin Med* 2000; 136(5): 402-411

39. Kumagai H, Katoh S, Hirose K et al. Renal tubulointerstitial injury in weanling rats with hyperhomocysteinemia. *Kidney Int* 2002;62(4):1219-1228

40. Akoglu B, Milovic V, Caspary WF, Faust D. Hyperproliferation of homocysteine-treated colon cancer cells is reversed by folate and 5-methyltetrahydrofolate. *Eur J Nutr* 2004; 43(2):93-99

41. Naggar H, Fei YJ, Ganapathy V, Smith SB. Regulation of reduced-folate transporter-1 (RFT-1) by homocysteine and identity of transport systems for homocysteine uptake in retinal pigment epithelial (RPE) cells. *Exp Eye Res* 2003;77(6):687-697

42. N. Garg BD, Olson MJ, Li LC, Roy AK. Phagolysosomal alterations induced by unleaded gasoline in epithelial cells of the proximal convoluted tubules of male rats: effect of dose and treatment duration. *J Toxicol Environ Health* 1989; 26(1): 101-118

43. N. Okubo A, Sameshima M, Unoki K et al. Ultrastructural changes associated with accumulation of inclusion bodies in rat retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(13): 4305-4312

44. Meijer AJ, Codogno P. Regulation and role of autophagy in mammalian cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36(12): 2445-2462

45. Yoshimori T. Autophagy: a regulated bulk degradation

process inside cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 313(2): 453-458

46. Oulmi Y, Negele RD, Braunbeck T. Segment specificity of the cytological response in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) renal tubules following prolonged exposure to sublethal concentrations of atrazine. *Ecotoxicol Environ Saf* 1995; 32(1): 39-50

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

48. Silbernagl S. The renal handling of amino acids and oligopeptides. *Physiol Rev* 1988; 68:911-1007

49. Bridges CC, Zalups RK. Homocysteine, system b0,+ and the renal epithelial transport and toxicity of inorganic mercury. *Am J Pathol* 2004; 165(4):1385-1394

50. Hultberg B. Extracellular concentration of homocysteine in human cell lines is influenced by specific inhibitors of cyst(e)ine transport. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(4):378-383

51. Nakanishi T, Akabane ER, Nanami M et al. Comparison of cytotoxicity of cysteine and homocysteine for renal epithelial cells. *Nephron Exp Nephrol* 2005;100(1): e11-20

52. Persa C, Pierce A, Ma Z et al. The presence of a transsulfuration pathway in the lens: a new oxidative stress defense system. *Exp Eye Res* 2004; 79(6): 875-886

53. Jakubowski H. Protein homocysteinylation: possible mechanism underlying pathological consequences of elevated homocystein level. *FASEB J* 1999; 13: 2277-2283

Поступила в редакцию 17.05.2005 г.

© В.П.Пишак, Ю.Е.Роговый, И.Й.Сидорчук, Л.Г.Архипова, И.Л.Муравьева, А.В.Бочаров, М.В.Халатурник, 2005
УДК 616.613-02:615.777.96-08:543/545.001.5

В.П. Пишак, Ю.Е. Роговый, И.Й. Сидорчук, Л.Г. Архипова, И.Л. Муравьева, А.В. Бочаров, М.В. Халатурник

АНАЛИЗ ЗАЩИТНОГО ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА GA-40 НА ТЕЧЕНИЕ СУЛЕМОВОЙ НЕФРОПАТИИ С ПОМОЩЬЮ ВЕГЕТАТИВНОГО РЕЗОНАНСНОГО ТЕСТА «ИМЕДИС ТЕСТ+»

V.P.Pishak, Yu.E.Rogovy, I.I.Sidorchuk, L.G.Arhipova, I.L.Muraviyova, A.V.Bocharov, M.V.Khalaturnik

ANALYSIS OF A PROTECTIVE INFLUENCE OF THE DRUG GA-40 ON SUBLIMATE NEPHROPATHY WITH A VEGETATIVE RESONANCE TEST «IMEDIS TEST+»

Кафедра патофизиологии Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – выяснить возможности диагностики защитного воздействия препарата GA-40 на течение сулемовой нефропатии у крыс. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В опытах на 24 половозрелых белых крысах-самцах с сулемовой нефропатией исследовали защитное воздействие препарата GA-40 в олигурическую и полиурическую стадии острой почечной недостаточности. При оценке мочи с помощью вегетативного резонансного теста «ИМЕДИС ТЕСТ+» проводилось определение по шкале биоиндекса: креатинина, ионов натрия, калия, лития, мочевины, тромбосана A_2 , альдостерона, белка, ПГ E_2 , ангиотензина 2, фактора некроза опухолей-альфа, L-аргинина, вазо-интестиниального пептида, препарата GA-40. Прижизненное тестирование в крови креатинина и в корковом веществе почек крыс ртуты, ПГ E_2 , ангиотензина 2, фактора некроза опухолей-альфа, L-аргинина, вазоинтестиниального пептида проводили через воспроизводимую биологически активную точку здорового добровольца. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показано, что препарат GA-40 оказывает защитное воздействие на течение сулемовой нефропатии, как в олигурическую, так и в полиурическую стадию патологического процесса, что сопровождается ускоренным выведением ртуты из организма с мочой, снижением ее содержания в корковом веществе почек, уменьшением степени ретенционной азотемии за счет нормализации баланса гормонально-мессенджерных систем гомеостаза ионов натрия. Метод вегетативного резонансного теста «ИМЕДИС ТЕСТ+» дает возможность выявить препарат GA-40 в моче крыс, которым он предварительно вводился. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Перспектива научных исследований состоит в дальнейшем использовании вегетативного резонансного теста «ИМЕДИС ТЕСТ+» для прижизненной оценки биологических параметров у экспериментальных животных с заболеваниями почек.

Ключевые слова: «ИМЕДИС ТЕСТ+», сулемовая нефропатия, GA-40.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to elucidate potentialities of the diagnostics of protective effects of GA-40 on the course of sublimite nephropathy in rats. **MATERIAL AND METHODS.** Protective effects of GA-40 were investigated in mature white male rats in the oliguric and polyuric stages of acute renal failure. In assessment of urine with the help of a vegetative resonance test «Imedis test+» the following parameters were determined by the bioindex scale: creatinine, ions of sodium, potassium, lithium, urea, thromboxan A_2 , aldosterone, protein, Pg E_2 , angiotensin 2, TNF- α , L-arginine, vasointestinal peptide, GA-40. The life-time testing of creatinine in blood and sublimite in the cortical substance of the rat kidneys, Pg E_2 , angiotensin 2, TNF- α , L-arginine, vasointestinal peptide was performed through the reproducible biologically active point of a healthy volunteer. **RESULTS.** It was shown that GA-40 had a protective effect on the course of sublimite nephropathy both in the oliguric and polyuric stages of the pathological process that was accompanied by a quicker elimination of sublimite from organism with urine, decrease of its content in the cortical substance of the kidneys, less degree of retentional azotemia at the expense of normalization of the balance of the hormonal-messenger systems of homeostasis of sodium ions. The method of the vegetative resonance test «Imedis test+» made it possible to find out GA-40 in the rat's urine that were previously given the substance. **CONCLUSION.** The perspective of scientific investigations is to continue using the vegetative resonance test «Imedis test+» for the life-time assessment of biological parameters in experimental animals with diseases of the kidneys.

Key words: «Imedis test+», sublimite nephropathy, GA-40.

ВВЕДЕНИЕ

Характер перестройки функции почек и гормонально-мессенджерных систем гомеостаза ионов натрия в условиях повреждения проксимального

отдела нефрона сулемой за счет блокады SH- групп ферментов Na^+-K^+ - АТФ-азы, сукцинатдегидрогеназы, белка аквапорина 1 с последующей активацией механизма тубуло-гломерулярной обратной

связи хорошо изучен как в олигурическую, так и в полиурическую стадию процесса [1–3]. Вместе с тем, в последнее время возрастает интерес к исследованию функционального состояния почек и гормонально-мессенджерных систем гомеостаза ионов натрия с помощью вегетативного резонансного теста «ИМЕДИС ТЕСТ+» [4, 5] и к использованию препарата GA-40 для коррекции патологических процессов за счет его способности вызывать гармонию между процессами (симпатикус – катаболизм – кислотность) или (парасимпатикус – анаболизм – щелочность). Однако защитное влияние препарата GA-40 в коррекции сулемовой нефропатии практически не изучено.

Цель исследования – выяснить возможности диагностики защитного воздействия препарата GA-40 на течение сулемовой нефропатии у крыс с помощью вегетативного резонансного теста «ИМЕДИС ТЕСТ+» в условиях водного диуреза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В опытах на 24 половозрелых белых крысах-самцах с сулемовой нефропатией (введение 0,1% раствора сулемы в дозе 5 мг/кг) исследовали защитное воздействие препарата GA-40 (ежедневное введение в дозе 2 мкг/кг) в олигурическую (24 часа) и полиурическую (72 часа) стадии острой почечной недостаточности. Функцию почек изучали при индуцированном водном диурезе [6], для чего животным вводили подогретую (37°C) водопроводную воду

в объеме 5% от массы тела внутрижелудочно. Мочу собирали за 2 часа. При оценке мочи с помощью вегетативного резонансного теста «ИМЕДИС ТЕСТ+», пробы в полиэтиленовых пробирках исследовали в камере для биорезонанса на аппарате для электропунктурной диагностики «МИНИ-ЭКСПЕРТ Т» (Регистрационное удостоверение на изделие медицинской техники № ФС 022а3065/0415-04, выдано Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 8 июля 2004 года) с определением по шкале биоиндекса: креатинина, ионов натрия, калия, лития, мочевины, тромбксана А₂, альдостерона, белка, ПГ Е₂, ангиотензина 2, фактора некроза опухолей-альфа, L-аргинина, вазо-интестинального пептида, препарата GA-40. Прижизненное тестирование в крови креатинина и в корковом веществе почек крыс ртути, ПГ Е₂, ангиотензина 2, фактора некроза опухолей-альфа, L-аргинина, вазо-интестинального пептида проводили через воспроизводимую биологически активную точку здорового добровольца при непосредственном контакте последнего с экспериментальным животным [7, 8].

Материал обработан методом параметрической статистики при помощи пакета программ «Statgraphics» и «Excel-7.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ

В олигурическую стадию сулемовой нефропатии у крыс препарат GA-40 вызывал тенденцию к

Таблица 1

Влияние препарата GA-40 на концентрацию креатинина в плазме крови, содержание ртути, TNF_α и гормонально - мессенджерных систем гомеостаза ионов натрия в корковом веществе почек в полиурическую стадию сулемовой нефропатии при исследовании крыс с помощью вегетативного резонансного теста «ИМЕДИС ТЕСТ+» ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Сулемовая нефропатия - 72 часа (n=6)	Сулемовая нефропатия - 72 часа+ GA-40 (n=6)	p
Концентрация креатинина в плазме крови, усл.ед.	17,66±0,333	4,83±0,307	< 0,001
Содержание ртути в корковом веществе почек, усл.ед.	10,33±0,421	3,83±0,307	< 0,001
Содержание ангиотензина 2 в корковом веществе почек, усл.ед.	17,16±0,307	8,50±0,223	< 0,001
Содержание тромбксана А ₂ в корковом веществе почек, усл.ед.	15,83±0,401	8,83±0,307	< 0,001
Содержание L-аргинина в корковом веществе почек, усл.ед.	18,830,401	6,66±0,210	< 0,001
Содержание простагландина Е ₂ в корковом веществе почек, усл.ед.	6,33±0,333	2,50±0,223	< 0,001
Содержание вазо-интестинального пептида в корковом веществе почек, усл.ед.	14,33±0,333	8,83±0,307	< 0,001
Содержание фактора некроза опухолей - альфа в корковом веществе почек, усл.ед.	15,00±0,365	5,16±0,307	< 0,001

p - достоверность отличий в сравнении с сулемовой нефропатией.

Таблица 2

Корреляционный анализ связей между концентрациями креатинина, содержанием ртути и ПГЕ₂ в корковом веществе почек через 72 часа после введения сулемы при исследовании крыс с помощью вегетативного резонансного теста «ИМЕДИС ТЕСТ+»

Пары корреляционных связей		Коэффициент корреляции, r	Достоверность корреляционной связи
Креатинин крови	Ртуть коркового вещества почек	0,896	p< 0,05
ПГЕ ₂ коркового вещества почек	TNF _α коркового вещества почек	0,729	p< 0,05

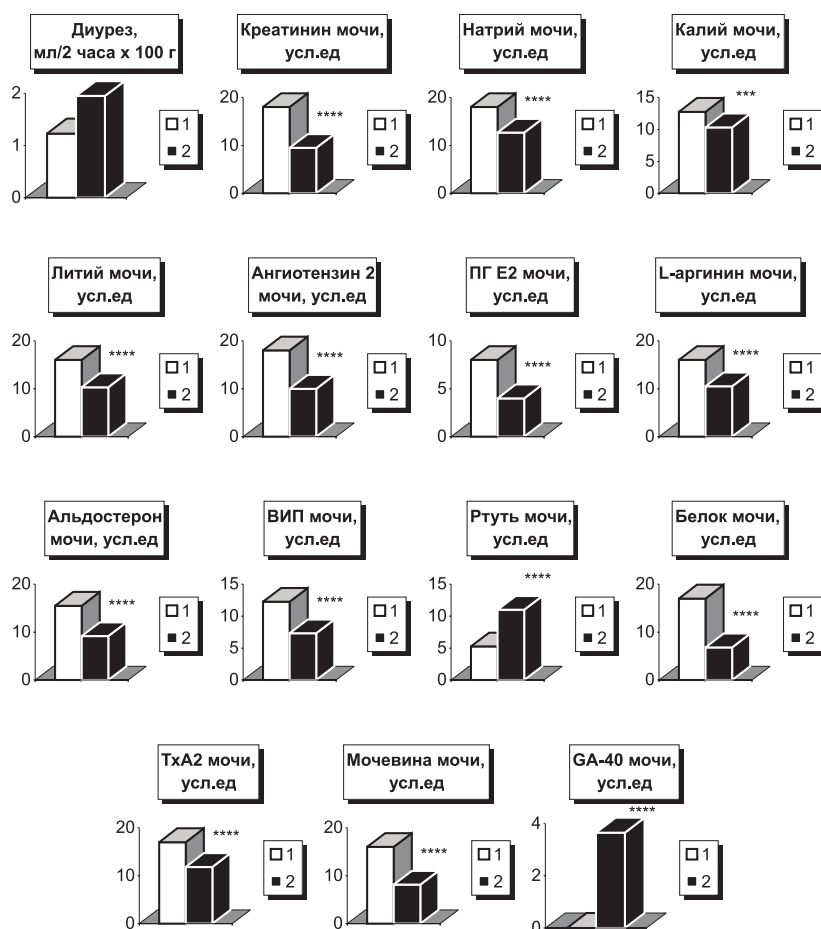


Рисунок. Влияние препарата GA-40 на течение сулемовой нефропатии у крыс в олигурическую стадию развития патологического процесса через 24 часа после введения дихлористой ртути при исследовании крыс с помощью вегетативного резонансного теста "ИМЕДИС ТЕСТ+". 1 - сулемовая нефропатия; 2 - сулемовая нефропатия + GA-40. Достоверность отличий в сравнении с сулемовой нефропатией отмечена: *** - $p < 0,01$; **** - $p < 0,001$.

повышению диуреза, снижались концентрации в моче: креатинина, ионов натрия, калия, лития, ангиотензина 2, ПГ E₂, L-аргинина, альдостерона, ВИП, белка, ТхA₂, мочевины, возрастала концентрация в моче ртути и тестировался препарат GA-40 (рисунок).

В полиурическую стадию сулемовой нефропатии препарат GA-40 уменьшал уровень ретенционной азотемии по снижению концентрации креатинина в плазме крови, снижал содержание ртути, ангиотензина 2, тромбосана A₂, фактора некроза опухолей-альфа, L-аргинина, ПГ E₂, ВИП в корковом веществе почек (табл. 1). Корреляционный анализ выявил прямые связи между креатинином крови – ртутью коркового вещества почек и ПГ E₂ коркового вещества почек – фактором некроза опухолей-альфа коркового вещества почек (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Защитное действие препарата GA-40 обусловлено его способностью вызывать гармонию

между процессами (симпатикус – катаболизм – кислотность или парасимпатикус – анаболизм – щелочность), в результате чего уменьшается повреждение дихлористой ртутью проксимального отдела нефрона, что подтверждено увеличением ртути в моче, снижением концентрации белка, ионов натрия и лития в моче (ионы лития реабсорбируются исключительно в проксимальном отделе нефрона). Уменьшение повреждающего воздействия сулемы на проксимальный отдел нефрона сопровождается снижением доставки ионов натрия к macula densa дистального отдела нефрона с уменьшением реактивности тубулогломерулярной обратной связи и ишемической активации перекисного окисления липидов в корковом веществе почек, на что указывало снижение ангиотензина 2, альдостерона, тромбосана A₂ в моче. Снижение содержания в моче ПГ E₂, ВИП, L-аргинина отражают уменьшение тонуса вазодилататоров в ответ на снижение тонуса вазоконстрикторов ангиотензина 2 и тромбосана A₂. Снижение концентрации в моче креатинина и мочевины указывают на более низкий

уровень ретенционной азотемии под влиянием препарата GA-40.

Выявленное снижение содержания ртути и фактора некроза опухолей-альфа в корковом веществе почек в полиурическую стадию сулемовой нефропатии указывает на защитное действие препарата GA-40 на проксимальный отдел нефрона. Это сопровождается снижением реактивности тубулогломерулярной обратной связи с уменьшением уровня вазоконстрикторов ангиотензина 2 и тромбосана A₂ в корковом веществе почек со снижением уровня ретенционной азотемии по креатинину в плазме крови. Снижение уровня вазодилататоров в корковом веществе почек ПГ E₂, ВИП, L-аргинина указывает на отсутствие развития не только реперфузионных повреждений почек под влиянием препарата GA-40, но и вероятно самой полиурической стадии из-за ликвидации комплекса предшествующих повреждений почек на фоне лечения данным препаратом. Положительная корреляционная связь между содержанием ртути и креатинином крови обусловлена развитием ретен-

ционной азотемии из-за повреждения проксимального отдела нефрона и активацией механизма тубулогломерулярной обратной связи. Прямая корреляционная зависимость между ПГ E₂ и фактором некроза опухолей-альфа в полиурическую стадию сулемовой нефропатии обусловлена реперфузионным повреждением проксимального канальца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат GA-40 оказывает защитное воздействие на течение сулемовой нефропатии как в олигурическую, так и в полиурическую стадию патологического процесса, что сопровождается ускоренным выведением ртути из организма с мочой, снижением ее содержания в корковом веществе почек, уменьшением степени ретенционной азотемии за счет нормализации баланса гормонально-мессенджерных систем гомеостаза ионов натрия. Метод вегетативного резонансного теста «ИМЕДИС ТЕСТ+» дает возможность выявить препарат GA-40 в моче крыс, которым он предварительно вводился. Перспектива научных исследований состоит в дальнейшем использовании вегетативного резонансного теста «ИМЕДИС

ТЕСТ+» для прижизненной оценки биологических параметров у экспериментальных животных с заболеваниями почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Пішак ВП, Гоженко АІ, Роговий ЮЄ. Тубуло-інтерстиційний синдром. Медакадемія, Чернівці, 2002; 221
2. Роговий ЮЄ. *Механізми розвитку тубуло-інтерстиційних пошкоджень при патології нирок (експериментальне дослідження)*. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Одеса, 2000; 36
3. Шейман ДА. *Патофізіологія почки*. Вост. книжная Компания, М., 1997; 224
4. Архипова ЛГ, Муравьева ИЛ. Иллюзии и действительность или опыт работы на аппарате «МИНИ-ЭКСПЕРТ-Д». Перший Міжнародний Конгрес-круз «Медицина третього тисячоліття» 10-14 жовтня 2003 р, борт теплоходу «Принцеса Дніпра», круз Одеса-Київ, 2003; 216-220
5. Готовский ЮВ, Косарева ЛБ. «ИМЕДИС-ТЕСТ+» новый метод электропунктурной диагностики и контроля за проводимой терапией. Перший Міжнародний Конгрес-круз «Медицина третього тисячоліття» 10-14 жовтня 2003 р, борт теплоходу «Принцеса Дніпра», круз Одеса-Київ, 2003; 72-74
6. Рябов СИ, Наточин ЮВ. *Функциональная нефрология*. Лань, СПб., 1997; 304
7. Махонькина ЛБ, Сазонова ИМ. *Резонансный тест возможности диагностики и терапии*. Издательство Российского университета дружбы народов, М.; 2000; 740
8. Самохин АВ, Готовский ЮВ. *Электропунктурная диагностика и терапия по методу Р.Фолля*. Имедис, М., 2000; 512

Поступила в редакцию 16.02.2005 г.

© Н.В.Сократов, 2005
УДК 616.61-002.001.5-08:616.63

Н.В. Сократов

КОАГУЛЯЦИОННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МОЧИ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НЕФРИТА

N.V.Sokratov

COAGULATION INDICES OF URINE IN COMPLEX TREATMENT OF EXPERIMENTAL NEPHRITIS

Кафедра медицины и безопасности жизнедеятельности Государственного педагогического университета, г. Оренбург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение коагуляционных показателей мочи при лечении экспериментального Мазуги-нефрита. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследование проведено на кроликах массой тела от 2,0-3,7 кг. Изучены про- и антикоагулянтные, а также фибринолитические свойства мочи здоровых и больных животных до и после лечения последних комплексом препаратов (плазмы с высоким содержанием антитромбина-III, протектина и фенталамина). Определялось: силиконовое, коалиновое время, антивированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) индекс диапазонов контактной активации (ИДКА), протромбиновое, тромбиновое и время гепарина, антитромбин-III, продукты деградации фибриногена/фибрина (ПДФ) в моче, ферментативный и неферментативный фибринолиз. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что при лечении Мазуги-нефрита комплексом препаратов снижается активность факторов, участвующих в образовании протромбиназы. Уменьшается содержание в моче ПДФ, гепарина и АТ-III, возрастает в ней активность, как ферментативного, так и неферментативного фибринолиза, т.е. происходит восстановление коагуляционного потенциала мочи, существенно нарушенного при патологическом процессе в почках. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Больные почки меняют про-, антикоагулянтные и фибринолитические показатели мочи, которые приходят к нормальному значению после лечения экспериментального нефрита комплексом препаратов (плазмы с высоким содержанием АТ-III, фенталамина и протектина). Коагуляционные показатели мочи вполне могут быть использованы с целью диагностики развития заболеваний почек патологии, а также контроля за эффективностью проводимой терапии данной патологии.

Ключевые слова: Мазуги-нефрит, коагуляционные показатели мочи.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the coagulation indices of urine in treatment of experimental Masugi-nephritis. **MATERIALS AND METHODS.** The investigation was performed in rabbits with body mass 2.0-3.7 kg. Pro- and anticoagulatory as well as fibrinolytic properties of urine of healthy and sick animals were studied before and after treatment of the latter with a complex of drugs (plasma with high content of antithrombin-III, prodectin and phentalamine hydrochloride). The silicone, koalin time, partly activated thromboplastine time, index of the contact activation range, prothrombin, thrombin and heparine time, antithrombin-III, fibrinogen/fibrin degradation products (FDP) in urine, enzymatic and non-enzymatic fibrinolysis were determined. **RESULTS.** It has been found that treatment of Masugi-nephritis with a complex of drugs decreases activity of factors involved in formation of prothrombinase, the content of FDP in urine, heparin and AT-III, increases activity of both enzymatic and non-enzymatic fibrinolysis, i.e. reestablishes the coagulatory potential of urine substantially impaired during the pathological process in the kidneys. **CONCLUSION.** The diseased kidneys change the pro-, anticoagulatory and fibrinolytic indices of urine which become normal after the treatment of experimental nephritis with the complex of drugs (plasma with high content of antithrombin-III, prodectin and phentalamine hydrochloride). The coagulation indices of urine can be used for the diagnosing of the development of kidney diseases as well as for control of effectiveness of the therapy.

Key words: Masugi-nephritis, coagulation indices of urine.

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика нарушений системы гемостаза при заболеваниях почек основана на коагуляционных показателях, полученных при исследовании проб крови из общего кровотока (локтевой вены) [1].

Установлено, что между гемокоагуляцией в сосудах почек и общем кровотоке нет соответствия, в то время как такое тождество характерно для крови сосудистого бассейна почек и выделяемой ими мочи, в которой содержатся прокоагулянты, антикоагулянты и фибринолитические вещества [2]. Однако до сих пор,

коагуляционные параметры мочи в клинике практически не определяются, хотя эти показатели не только отражают локальный гемостаз в почках, но и меняются уже в начальной фазе почечной патологии, что очень важно для ранней диагностики нефропатий [3]. В связи с этим изучены коагуляционные свойства мочи до и после лечения экспериментального нефрита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 40 кроликах общего пола, массой тела от 2,0 до 3,7 кг здоровых и

больных животных до и после лечения комплексом препаратов (плазма с высоким содержанием АТ-III-1,2 мл/кг, продектин – 15 мг/кг, фентоламин – 10 мг/кг). У кроликов по специальной методике вызывали острый нефрит [4], с последующим комплексным лечением в течение десяти дней. Из мочевого пузыря набиралась силиконированными шприцами моча, которая центрифугировалась при 1500 об/мин в течение 30 минут (для удаления различных примесей), стандартизировалась доведением РН до 7,4. Для исследования коагуляционного потенциала мочи использовались тесты, что и для определения коагулологических параметров плазмы крови: силиконовое, коалиновое время, антиви-

рованное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), индекс диапазона контактной активации (ИДКА), протромбиновое, тромбиновое и время гепарина, антитромбин-III и продукты деградации фибриногена/фибрина (ПДФ) в моче и неферментативный фибринолиз (комплекс адреналин-гепарин-АДГ, фибриноген-гепарин-ФГ, плазминоген + плазмин-гепарин-ППГ+ПГ) [5–7], с той лишь разницей, что в контрольную пробирку к субстратной плазме вносилось 0,2 мл. физиологического раствора, а в опытную – такое же количество мочи. По разнице между контролем и опытом можно судить о про- и антикоагулянтной и фибринолитической активности мочи.

Влияние комплексного лечения на коагуляционные показатели мочи животных при остром Мазуги-нефрите

Наименование тестов	Статистические показатели	Моча здоровых животных	Моча больных животных	
			до лечения	после лечения
Силиконовое время (с)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	176,5±1,7	137,6±3,3±0,001	170,1±1,7 <0,05 <0,001
Каолиновое время (с)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	81,8±1,7	35,8±1,4 <0,001	76,5±1,6 >0,1 <0,001
ИДКА (%)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	63,6±0,9	73,7±1,5 <0,001	54,9±0,9 >0,25 >0,1
АПТВ (с)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	40,6±0,7	23,7±1,7 <0,001	35,2±1,3 <0,01 <0,001
Протромбиновое время (с)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	32,7±0,5	22,7±1,2 <0,001	29,1±0,6 <0,001 <0,001
ПДФ (мг%)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	0,2±0,003	2,1±0,1 <0,001	0,9±0,1 <0,001 <0,001
Тромбиновое время (с)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	47,1±1,6	59,4±2,0 <0,001	54,2±2,0 <0,02 >0,1
Время гепарина (с)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	7,0±0,4	13,4±0,7 <0,001	9,6±0,3 <0,001 <0,001
Антитромбин-III (с)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	40,5±1,0	53,3±2,4 <0,001	42,3±1,4 >0,5
Фибринолиз эуглобулинов (мин)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	89,2±2,7	123,9±1,8 <0,001	96,4±1,3 <0,05 <0,001
СФА (мм ²)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	62,6±1,2	41,4±0,7 <0,001	52,7±1,1 <0,001 <0,001
СНФА (мм ²)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	14,2±0,6	37,0±1,0 <0,001	47,6±1,2 <0,001 <0,001
Комплекс адреналин-гепарин (мм ²)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	10,8±0,7	18,9±1,4 <0,001	30,9±1,2 <0,001 <0,001
Комплекс фибриноген-гепарин (мм ²)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	0	5,9±0,8 <0,001	0
Комплекс плазминоген + плазмин-гепарин (мм ²)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	3,8±0,4	12,5±1,1 <0,001	14,5±1,2 <0,01 >0,5

Примечание: P_1 получено при сравнении столбцов 4 и 3, а также 5 и 3, а P_2 – 5 и 4.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В моче при экспериментальном Мазуги-нефрите повышается активность протромбиназы: силиконовое, коалиновое и активированное парциальное протромбиновое время (АПТВ) ускоряется на 22%, 56,2% соответственно в отличие от таковых показателей у здоровых животных. Утрачивается и конверсия протромбина в тромбин, что также указывает на выделение больными почками в мочу прокоагулянтов. В моче повышена концентрация продуктов деградации фибриногена/фибрина (ПДФ). В моче увеличено содержание эндогенного гепарина и антитромбина-III (АТ-III), а также содержание ингибиторов фибринолиза, комплексов гепарина с фибриногеном (ФГ), отсутствующего у здоровых животных, и адреналином (АДГ), плазминогеном + плазмином (ППГ + ПГ).

Назначение комплексного лечения (плазмы с высоким содержанием АТ-III, фентоламина и продектина) снижает коагулирующий потенциал мочи (таблица).

ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне терапии значительно удлиняется силиконовое и коалиновое время. Однако ИДКА — повышается. Следовательно, во время лечения в моче понижается активность факторов, участвующих в образовании протромбиназы. Вместе с этим активность факторов контакта возрастает. Существенно удлиняется АПТВ и протромбиновое время. Эти факты подтверждают то, что комплексное лечение снижает в моче активность факторов, участников кровяной и тканевой протромбиназы.

На фоне комплексного лечения нефрита в моче значительно уменьшается концентрация ПДФ.

Тромбиновое время и время гепарина при комплексном лечении нефрита уменьшается. Снижение содержания в моче гепарина, видимо, обусловлено уменьшением его выделения в мочу. Однако гепарина в моче после комплексного лечения все еще содержится больше, чем в моче здоровых животных.

На фоне десятидневной терапии в моче понижается содержание АТ-III. Возможно, причиной является восстановление на фоне комплексного лечения проницаемости мембран, что уменьшает потерю АТ-III с мочой, имеющее место в острый период заболевания.

На фоне комплексного лечения повышается фибринолитический потенциал мочи. Так, в 1-й серии, где оценивается в основном содержание активаторов плазминогена, растворение эуглоби-

линовой фракции значительно катализируется и почти достигает нормального уровня. Следовательно, в моче увеличивается содержание активаторов фибринолиза. Результаты 2-й серии указывают на то, что содержание ингибиторов в моче на фоне применяемой терапии снижается. Однако растворение эуглобулиновой фракции еще не достигает значений контроля, хотя и близко к таковому.

Суммарная фибринолитическая активность также увеличивается. В этом случае имеет место нарастание неферментативного фибринолиза. В моче резко увеличивается активность комплекса плазмин и плазминоген-гепарин. Возрастает также литическая способность комплекса адреналин-гепарин. Комплекса фибриноген-гепарин на фоне лечения в моче не обнаружено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные эксперименты показали, что при экспериментальном нефрите меняются коагуляционные показатели мочи: возрастает активность прокоагулянтов, а также содержание гепарина, АТ-III, ингибиторов ферментативного фибринолиза и комплексов гепарина с адреналином, фибриногеном, плазминогеном и плазмином (неферментативный фибринолиз). Назначение больным животным комплексного лечения (плазма, обогащенная АТ-III, продектин, фентоламин) нормализует коагуляционные параметры мочи, которые могут быть использованы в клинике в качестве диагностических тестов, а также контроля эффективности проводимой терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Сократов НВ. *Патофизиологические механизмы и патогенетическое лечение нарушений локальной системы гемостаза почек. Учебное пособие.* «Пресса», ОГПУ, Оренбург, 2003
2. Сократов НВ. Современные методы диагностики нарушений функциональной способности почек. *Вестник Оренбургского государственного университета* 2003; (4): 6-14
3. Серов ВВ. *Морфологические основы иммунопатологии почек.* Медицина, М., 1968
4. Лычев ВГ. *Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания.* Медицина, М., 1993; 47-64
5. Момот АП. *Мембранная активность свертывания крови, маркеры тромбинемии при ДВС-синдроме (разработка и апробирование новых диагностических тестов).* Дисс... док. мед. наук. Барнаул, 1997
6. Папаян КА. *Патогенетические механизмы развития артериальных и венозных тромбозов у детей и лиц молодого возраста.* Дисс... канд. мед. наук. СПб, 2000
7. Панютина ЯВ, Папаян КА, Савенкова НД. Нарушение системы гемостаза при нефрологическом синдроме у детей. *Нефрология* 2004; (4): 32-40

Поступила в редакцию 01.02.2005 г.

© А.И.Гоженко, С.И.Доломатов, И.Ю.Бадьин, Б.А.Насибуллин, 2005
УДК 611.61:546.173]:546.17.001.5

А.И.Гоженко, С.И.Доломатов, И.Ю.Бадьин, Б.А.Насибуллин

ПОЧЕЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЦИКЛА ОКСИДА АЗОТА У БЕЛЫХ КРЫС ПРИ НАГРУЗКЕ НИТРИТОМ НАТРИЯ

A.I.Gozhenko, S.I.Dolomatov, I.Yu.Badyin, B.A.Nasibullin

RENAL MECHANISMS OF REGULATION OF THE NITROGEN OXIDE CYCLE IN WHITE RATS LOADED WITH SODIUM NITRITE

Научно-исследовательский институт медицины транспорта Министерства здравоохранения Украины, кафедра общей и клинической патофизиологии Одесского государственного медицинского университета, Одесса, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение почечного транспорта нитратов и нитритов в интактной почке. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В эксперимент отбирали крыс-самцов с массой тела 100-200 г. Животных случайным образом разделяли на 4 группы. Крысам 3-й и 4-й групп в составе нагрузочной пробы вводили нитрит натрия из расчета 0,2 мг на 100 г м.т. Функция почек крыс изучалась в условиях индуцированного диуреза. В качестве нагрузки использовали воду и 3% раствор химически чистого хлорида натрия (осмоляльность растворов составляла соответственно 3 и 1050 мосмоль/кг H₂O), которые вводили внутривентрально зондом из расчета 5% от массы тела. Воду или водный раствор нитрита натрия вводили соответственно крысам 1-й (n=12) и 3-й (n=12) групп. Введение солевого раствора и осуществляли крысам 2-й (n=13), а солевой раствор, содержащий нитрит натрия – крысам 4-й (n=12) группы. В полученных образцах мочи и плазмы крови определяли нитриты, нитраты, креатинин, а также белок мочи. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что однократное введение нитрита натрия, независимо от вида нагрузки, сопровождается снижением клиренса креатинина, повышением выделения почками белка и не приводит к увеличению концентрации нитрит-ионов в плазме крови. В то же время выявлено увеличение концентрации нитратов в плазме крови и усиление их экскреции почками. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** (1) Установлено, что введение нитрита натрия в количестве 0,2 мг на 100 г м.т. приводит к увеличению концентрации нитратов, но не нитритов, в плазме крови и сопровождается умеренным изменением функционального состояния почек: снижением клиренса креатинина и увеличением экскреции белка. (2) Проведенные исследования позволяют высказать предположение, что детоксикация организма при поступлении экзогенных нитритов осуществляется за счет ускоренного их окисления до нитратов с последующим повышением темпов выделения нитрат-аниона почками. (3) Почки играют важную роль в регуляции цикла оксида азота в организме при введении экзогенного нитрита натрия.

Ключевые слова: почки, нитрит натрия, транспорт.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the renal transport of nitrates and nitrites in the intact kidney. **MATERIALS AND METHODS.** The selected for the experiments male rats with body mass 100-200 g were randomly divided into 4 groups. The rats of the third and fourth groups were given sodium nitrite (0.2 mg/100g of body mass). The kidney function was studied under conditions of induced diuresis. Water and 3% solution of chemically pure sodium chloride (osmolality of the solution was 3 and 1050 mOsm/kg H₂O) was used as a load which was administered by an intragastric probe at 5% of body mass. Water or aqueous solution of sodium nitrite was administered to rats of the 1st and 3rd (n=12) groups respectively. Saline solution was administered to rats of the 2nd group (n=13), the saline solution with sodium nitrite was administered to rats of the 4th (n=12) group. Nitrites, nitrates, creatinine and urine protein were determined in samples of urine and blood plasma. **RESULTS.** It has been found that a single administration of sodium nitrite, independent of the kind of load, is followed by a decrease of creatinine clearance, elevation of protein eliminated by the kidneys and does not result in higher concentration of nitrite-ions in blood plasma. At the same time the concentration of nitrites in blood plasma and their excretion by the kidneys increased. **CONCLUSION.** 1. Administration of sodium nitrite (0.2 mg/100g of body mass) results in the increased concentration of nitrates rather than nitrites in blood plasma and is followed by a moderate change of the functional state of the kidneys: lower creatinine clearance and higher excretion of protein. 2. The investigations performed suggest that detoxication of organism after administration of exogenous nitrites is realized at the expense of their accelerated oxidation into nitrates followed by higher rate of excretion of nitrate-anion by the kidneys. 3. The kidneys play an important role in regulation of the nitrogen oxide cycle in organism after administration of exogenous sodium nitrite.

Key words: kidneys, sodium nitrite, transport.

ВВЕДЕНИЕ

По данным литературы, нитраты и нитриты эндогенного происхождения являются непосредственными продуктами метаболизма оксида азота и могут повторно включаться в цикл оксида азота, выполняя тем самым функцию депо и транспорта

оксида азота [1]. При этом почки играют важную роль в выведении из организма нитритов и нитратов эндогенного [2,3] и экзогенного [3,4] происхождения. В то же время, как показывают исследования, подавляющая часть профильтровавшихся в почечном клубочке эндогенных нитратов и нитритов под-

вергается обратному всасыванию в проксимальном сегменте нефрона [5]. Таким образом, роль почек в регуляции выделения неорганических окислов азота, согласно данным литературы, является важным физиологическим механизмом регуляции их концентрации во внеклеточной жидкости организма. При этом механизмы почечного транспорта нитритов и нитратов *in vivo* требуют более глубокого исследования. Целью работы было исследование почечного транспорта нитратов и нитритов в интактной почке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В эксперимент отбирали крыс-самцов с массой тела 100-200 г. Животных случайным образом разделяли на 4 группы. Крысам 3-й и 4-й групп в составе нагрузочной пробы вводили нитрит натрия из расчета 0,2 мг на 100 г м.т. Функция почек крыс изучалась в условиях индуцированного диуреза. За 12 часов до проведения функциональных проб животным ограничивали потребление пищи. В качестве нагрузки использовали воду и 3% раствор химически чистого хлорида натрия (осмоляльность растворов составляла соответственно 3 и 1050 мосмоль/кг H_2O). Воду или раствор хлорида натрия вводили внутривентрально зондом из расчета 5% от массы тела. Воду или водный раствор нитрита натрия вводили соответственно крысам 1-й ($n=12$) и 3-й ($n=12$) групп. Введение солевого раствора осуществляли крысам 2-й ($n=13$), а солевой раствор, содержащий нитрит натрия, – крысам 4-й ($n=12$) группы. Мочу собирали в течение 2 часов с момента введения нагрузочной пробы. Выведение животных из эксперимента осуществляли под легкой эфирной анестезией путем декапитации. Образцы полученной крови стабилизировали гепарином. Целую кровь центрифугировали и отбирали плазму для дальнейших исследований. В полученных образцах проб мочи и плазмы крови проводили анализ химического состава по следующим методикам: белок в моче фотометрически ($\lambda=590$ нм) на «КФК-3» сульфосалициловым методом [6];

- креатинин плазмы и мочи определяли фотометрически на спектрофотометре СФ-46 ($\lambda=520$ нм) по реакции с пикриновой кислотой;

- концентрацию нитратов плазмы крови и мочи определя-

ли фотометрически ($\lambda=540$ нм) на спектрофотометре СФ-46 [7].

Расчетные показатели деятельности почек вычисляли с использованием ранее предложенных формул [8].

Статистический анализ результатов исследования осуществляли по общепринятым методам с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что однократное введение водного и солевого раствора нитрита натрия в количестве 0,2 мг на 100 г м.т. сопровождается достоверным повышением концентрации креатинина в плазме крови (табл. 1, 2). Вместе с тем выявлено, что концентрация нитритов в плазме крови крыс 3-й и 4-й группы достоверно ниже, чем у контрольных животных. Однако уровень нитратов при этом достоверно превышает контрольные величины в 2,4 раза в условиях водной нагрузки и в 2 раза при нагрузке 3% раствором хлорида натрия.

Исследования функционального состояния почек показали, что однократное введение нитрита натрия приводит к умеренным изменениям показателей деятельности почек. В частности, в условиях водной нагрузки (табл. 3), на фоне несущественных изменений величины диуреза, зарегистрировано достоверное увеличение показателей концентрации белка в моче (в 2 раза) и его экскреции (в 2 раза). Вместе с тем, под влиянием нитрита натрия отмечалось снижение значений клиренса креатинина в 1,3 раза. Исследования выделения почками нитритов и нитратов показали, что темпы их экскреции в расчете на 1 мл клубочкового фильтрата возрас-

Таблица 1

Содержание нитритов и нитратов в плазме крови крыс при однократном введении водного раствора нитритов в количестве 0,2 мг/100 г м.т. ($\bar{X} \pm m$)

Исследуемые показатели	Контрольная группа $n=12$	Введение нитритов $n=12$
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	50 $\pm$ 2	69 $\pm$ 4 $p<0,01$
Общий кальций плазмы крови, ммоль/л	2,41 $\pm$ 0,08	2,39 $\pm$ 0,07
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	6,2 $\pm$ 0,7	14,5 $\pm$ 0,9 $p<0,01$

Примечание для табл. 1, 2: n – число наблюдений; p – показатель достоверности межгрупповых отличий

Таблица 2

Содержание нитритов и нитратов в плазме крови крыс при однократном введении нитритов в составе 3% раствора хлорида натрия в количестве 0,2 мг/100 г м.т. ($\bar{X} \pm m$)

Исследуемые показатели	Контрольная группа $n=13$	Введение нитритов $n=12$
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	45 $\pm$ 2	67 $\pm$ 5 $p<0,01$
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	5,9 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 0,1 $p<0,01$
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	4,8 $\pm$ 0,03	10,5 $\pm$ 0,08 $p<0,01$

**Показатели деятельности почек под влиянием
однократного введения водного раствора нитритов
в количестве 0,2 мг/100 г м.т. ($\bar{X} \pm m$)**

Исследуемые показатели	Контрольная группа n=12	Введение нитритов n=12
Диурез, мл/ч	1,4±0,2	1,5±0,2
Относительный диурез, %	58,3±3,2	61,2±4,2
Креатинин мочи, мкмоль/л	1472±28	1517±27
Экскреция креатинина, мкмоль/ч	2,4±0,2	2,5±0,2
Белок мочи, мг/л	29±3	65±6 p<0,01
Экскреция белка, мг/ч	0,046±0,009	0,091±0,022 p<0,01
Клиренс креатинина, мл/мин	733±31	547±24 p<0,01
Экскреция белка, на 1 мл КФ	0,93±0,27	2,77±0,75 p<0,01
Экскреция нитритов на 1 мл КФ	(0,2±0,02)×10 ⁻⁴	(0,6±0,07)×10 ⁻⁴ p<0,01
Экскреция нитратов на 1 мл КФ	(2,1±0,3)×10 ⁻⁴	(19,8±4,6)×10 ⁻⁴ p<0,01

Примечание: КФ – клубочковый фильтрат; n – число наблюдений; p – показатель достоверности межгрупповых отличий.

тали соответственно в 3 раза и 10 раз на фоне 3-кратного повышения экскреции белка, стандартизированной на 1 мл клубочкового фильтрата.

В свою очередь, при введении нитрита натрия в составе 3% раствора хлорида натрия также не установлено достоверных межгрупповых отличий величин объема диуреза. В то же время параметры концентрации белка в моче и его экскреции достоверно превышают контрольные значения в 3 раза, а показатель экскреции белка, стандартизированный на 1 мл клубочкового фильтрата, превышает контрольный уровень в 4 раза. При этом величина клиренса креатинина на фоне введения нитрита натрия снижается в 1,4 раза, а экскреция нитритов и нитратов в расчете на 1 мл клубочкового фильтрата повышается соответственно в 2,5 раза и в 3 раза (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, почечная экскреция продуктов окисления молекулы оксида азота – нитратов и нитритов – возрастает пропорционально увеличению скорости клубочковой фильтрации [9]. Также в литературе имеются сообщения о том, что у человека и животных, при определенных видах нагрузочных проб можно добиться повышения СКФ благодаря поступлению в организм животного белка или при острой нагрузке гиперосмотическим раствором [10,11]. Отмечается, что почечная экскреция нитратов вполне объективно

отражает состояние системного синтеза и скорости метаболизма молекулы оксида азота, поскольку, с одной стороны, почки являются основным органом, отвечающим за экскрецию эндогенных и экзогенных нитратов, а, с другой стороны, между величинами канальцевой загрузки и реабсорбции аниона существует линейная зависимость [12]. В то же время, в литературе имеются данные о том, что реакция почек на осмотическую нагрузку, в сравнении с водной, сопровождается существенным повышением почечной экскреции нитратов [3]. Согласно нашим данным, в группе контрольных животных под влиянием осмотической нагрузки, в сравнении с водной, наблюдается выраженное повышение концентрации нитритов и нитратов в моче. При этом увеличение стандартизированной на единицу объема фильтрата экскреции нитратов носило более выраженный характер, по сравнению с аналогичным показателем для нитритов. Целесообразность такой реакции, по нашему мнению, состоит в том, что одновременно с увеличением продукции оксида азота происходит повышение скорости его инактивации в цепи последовательных окислительных реакций $\text{NO} \rightarrow \text{NO}_2 \rightarrow \text{NO}_3$ [13]. При этом, возрастает пул физиологически наиболее низко активного метаболита – нитрата, предотвращая тем самым возможность ресинтеза молекулы NO в цепи нитрит-редуктазных реакций регуляции цикла оксида азота [1]. Результаты собственных исследований показывают, что однократное введение нитрита натрия в количестве 0,2 мг/100 г м.т. (независимо от вида функциональной нагрузки) не

Таблица 4

**Показатели деятельности почек под влиянием
однократного введения нитритов в составе 3% раствора
хлорида натрия в количестве 0,2 мг/100 г м.т. ($\bar{X} \pm m$)**

Исследуемые показатели	Контрольная группа n=13	Введение нитритов n=12
Диурез, мл/ч	2,6±0,3	2,8±0,3
Относительный диурез, %	112,6±6	114,3±5
Креатинин мочи, мкмоль/л	986±19	972±25
Экскреция креатинина, мкмоль/ч	2,5±0,2	2,8±0,3
Белок мочи, мг/л	23±4	65±6 p<0,01
Экскреция белка, мг/ч	0,051±0,009	0,157±0,031 p<0,01
Клиренс креатинина, мл/мин	964±33	708±21 p<0,01
Экскреция белка на единицу объема КФ	0,88±0,25	3,39±0,61 p<0,01
Экскреция нитритов на единицу объема КФ	(2,7±1,1)×10 ⁻⁴	(6,8±1,8)×10 ⁻⁴ p<0,01
Экскреция нитратов на единицу объема КФ	(14,8±3,8)×10 ⁻⁴	(41,5±8,3)×10 ⁻⁴ p<0,01

Примечание: КФ – клубочковый фильтрат; n – число наблюдений; p – показатель достоверности межгрупповых отличий.

вызывает накопления нитрит-ионов в плазме крови. С нашей точки зрения, данный результат достигается благодаря нескольким механизмам. Во-первых, за счет ускоренного окисления нитритов до биологически менее активного метаболита – нитратов. Действительно, концентрация азотно-кислых оснований в плазме крови превосходит контрольные показатели. Во-вторых, возрастают темпы почечного выделения нитратов, главным образом за счет снижения их канальцевой реабсорбции, поскольку скорость клубочковой фильтрации в данной группе ниже, чем в контроле. Увеличение канальцевой загрузки аниона вследствие повышенного его содержания в плазме крови не является основной причиной столь значимого превосходства почечной экскреции нитратов экзогенного происхождения над контрольными величинами. Справедливость наших рассуждений подтверждается результатами исследования функционального состояния канальцевого отдела нефрона. Например, у крыс на фоне введения нитритов мы регистрируем также рост экскреции белка. Как известно, основные количества профильтровавшихся пептидов, аминокислот реабсорбируются в проксимальном отделе нефрона [14]. Поэтому, увеличение почечной экскреции белка может свидетельствовать о снижении проксимального транспорта, которое в нашем эксперименте, скорее всего, не носит избирательный по отношению к нитратам и нитритам характер. Поэтому, удаляя избыток неорганических окислов азота, организм теряет и биологически важные молекулы. Тем не менее эффективность работы названных механизмов подтверждается отсутствием превышения контрольных уровней нитритов в плазме крови экспериментальных животных независимо от вида используемой нагрузки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что введение нитрита натрия в количестве 0,2 мг на 100 г м.т. приводит к увеличению концентрации нитратов, но не нитритов в плазме крови и сопровождается умеренным изменением функционального состояния почек: снижением клиренса креатинина и увеличением экскреции белка.

2. Проведенные исследования позволяют высказать предположение, что детоксикация организма при поступлении экзогенных нитритов осуществляется за счет ускоренного их окисления до нитратов с последующим повышением темпов выделения нитрат-аниона почками.

3. Почки играют важную роль в регуляции цикла оксида азота в организме при введении экзогенного нитрита натрия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Реутов ВП, Сорокина ЕГ, Охотин ВЕ, Косицын НС. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. Наука, М., 1998; 156
2. Jungersten L, Edlund A, Petersson AS, Wennmalm A. Plasma nitrate as an index of nitric oxide formation in man: analyses of kinetics and confounding factors. *Clin Physiol* 1996; 16(4): 369-379
3. Гоженко АИ. Роль оксиду азоту в молекулярно-клеточных механизмах функции нирок. *Український біохімічний журнал* 2002; 74(4а): 96
4. Cortas NK, Wakid NW. Pharmacokinetic aspects of inorganic nitrate ingestion in man. *Pharmacol Toxicol* 1991; 68(3): 192-195
5. Majid DS, Godfrey M, Grisham MB, Navar LG. Relation between pressure natriuresis and urinary excretion of nitrate/nitrite in anesthetized dogs. *Hypertension* 1995; 25(4): 860-865
6. Михеева АИ, Богодарова ИА. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56. *Лабораторное дело* 1969; (7): 441-442
7. Емченко НЛ, Цыганенко ОИ, Ковалевская ТВ. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма. *Клиническая и лабораторная диагностика* 1994; (6): 19-20
8. Наточин ЮВ. Физиология почки. *Формулы и расчёты*. Наука, Л., 1974; 68
9. Tolins JP, Palmer RM, Moncada S, Raji L. Role of endothelium-derived relaxing factor in regulation of renal hemodynamic responses. *Am J Physiol* 1990; 258(3): H655-H662
10. Гоженко АИ, Федорук АС. Влияние предуктала на развитие и течение экспериментальной острой почечной недостаточности. *Нефрология* 2000; 4(1): 67-71
11. Гоженко АИ, Куksань НИ, Гоженко ЕА. Методика определения почечного функционального резерва у человека. *Нефрология* 2001; 5(4): 70-73
12. Godfrey M, Majid DS. Renal handling of circulating nitrates in anesthetized dogs. *Am J Physiol Renal Physiol* 1998; 275(1): F68-F73
13. Lauer Th, Preik M, Rassaf T et al. Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(22): 12814-12819
14. Ратнер МЯ, Серов ВВ, Томилина НА. Ренальные дисфункции. Медицина, М., 1977; 296

Поступила в редакцию 09.03.2005 г.

© А.Ш. Румянцев, 2005
УДК 616.61-06:616.24-005.98

А.Ш. Румянцев

НЕФРОГЕННЫЙ ОТЕК ЛЕГКИХ

A.Sh.Rumyantsev

NEPHROGENIC EDEMA OF THE LUNGS

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

Ключевые слова: отек легких, хроническая болезнь почек, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение.

Key words: pulmonary edema, chronic renal disease, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment.

Отек легких – состояние, возникающее при избытке жидкости во внесосудистом пространстве легких. Термин «нефрогенный отек легких» не включен в МКБ 10 пересмотра, однако в деятельности практических врачей он используется. Не претендуя на дискуссионность, в данной статье будут рассмотрены особенности его развития, а также диагностической и лечебной тактики при нарушении баланса между количеством жидкости, поступающей в легкие и покидающей ее при хронической болезни почек.

Патогенез. Силы, обеспечивающие транкапиллярный обмен жидкости, впервые были описаны Эрнстом Старлингом [1] более 100 лет назад. Ниже приведено его уравнение в сокращенной форме. Физические величины, которые невозможно измерить в клинических условиях, опущены:

$$Q = K \times [(P_{mv} - P_i) - \sigma \times (P_{mv} - P_i)],$$

где

Q – поток жидкости через капилляры

K – коэффициент фильтрации

P_{mv} – гидростатическое давление крови в капиллярах

P_i – гидростатическое давление в интерстиции

σ – коэффициент осмотического отражения

P_{mv} – онкотическое давление в капиллярах

P_i – онкотическое давление в интерстиции.

Эндотелий является полупроницаемой мембраной. Гидростатическая движущая сила ($P_{mv} - P_i$) превосходит силу онкотической абсорбции [$\sigma \times (P_{mv} - P_i)$], поэтому жидкость непрерывно переходит из плазмы в интерстиций. Приблизительно треть фильтруемой жидкости проникает в него через поверхность артериол и венул, остальные две трети – через поверхность альвеолярных капилляров.

Говоря об онкотическом давлении, стоит напомнить, что:

1. Онкотическое давление создают в основном сывороточные альбумины.

2. Онкотическое давление в положении лежа снижается на 20% в течение 4-х часов в связи с мобилизацией безбелковой жидкости из тканей.

Долго не удавалось понять, почему у здорового человека обмен жидкости через стенки альвеолярных капилляров не создает помех для обмена газов.

На рис. 1 показано, что практически вся альвеолярная соединительная ткань лежит на так называемой «толстой» стороне капилляра. С противоположной, «тонкой» стороны эндотелиальная базальная мембрана расположена вплотную к эпителиальной базальной мембране. «Толстая» сторона капилляра содержит коллагеновые и эластиновые волокна, создающие каркас альвеолярных стенок, она приспособлена для обмена жидкости. «Тонкая» сторона обеспечива-

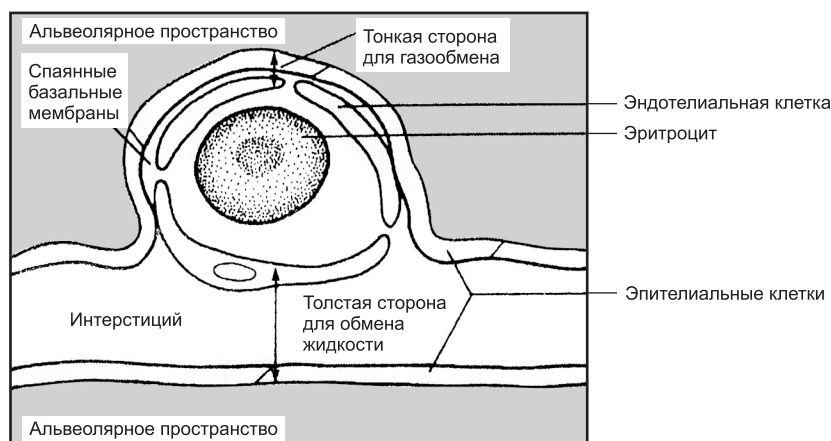


Рис. 1. Функциональная анатомия альвеолярно-капиллярной мембраны (цит. по [2]).

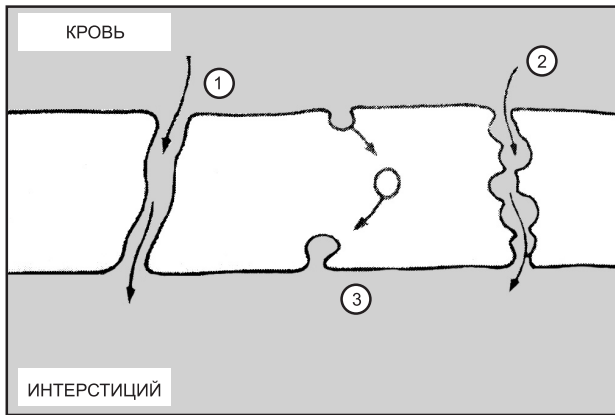


Рис. 2. Возможные пути проникновения воды и растворов через эндотелий: 1-межклеточные соединения, 2-везикулярные каналы, 3-везикулярный транцитоз (цит. по [2]).

ет обмен дыхательных газов через альвеоларно-капиллярную мембрану.

Имеются 3 возможных пути проникновения воды и веществ из сосуда в интерстиций: межклеточные соединения, везикулярные каналы и везикулярный транцитоз (рис. 2).

Вода и вещества с молекулярной массой не более 100 КДа пассивно продвигаются через межклеточные соединения посредством конвекции и диффузии. Стыки между альвеолоцитами более плотные, чем между эндотелиоцитами, поэтому жидкость и растворенные в ней вещества не могут пассивно проникнуть из интерстиция в альвеолы и направляются к висцеральному листку плевры и бронхососудистым пучкам. В этих зонах расположены терминальные мешки легочной лимфатической системы. Жидкость попадает в лимфатические сосуды, затем в грудной проток, а из него в верхнюю полую вену. Часть жидкости из субплеврального пространства через щели в висцеральном листке плевры попадает в плевральную полость. Оттуда через терминалы лимфатических сосудов на париетальном листке плевры жидкость поступает в грудной лимфатический проток.

При отеке легких жидкость сначала накапливается в интерстиции (интерстициальная фаза отека). «Толстая» сторона альвеоларных стенок слегка набухает, однако большая часть отекающей жидкости перемещается в субплевральное пространство, а также в зону бронховаскулярных пучков. Данные пространства более растяжимы, чем пространства вокруг альвеоларных стенок. В частности этим объясняется появление сухих хрипов при интерстициальном отеке легких. Таким образом, субплевральная и перибронхиальная соединительные ткани служат «стоком», который уносит избыток жидкости от зоны альвеол, тем самым сохраняя газообменную функцию легких. Плевральная полость действует как второй «сток». Если в

интерстиций попадает большое количество жидкости или поврежден альвеоларный эпителий, то жидкость начинает поступать в альвеолы (альвеоларная фаза отека). На этой стадии значительно нарушается газообмен как за счет шунтирования крови через альвеолы, заполненные жидкостью, так и за счет существенного снижения растяжимости легких.

Исходя из уравнения Старлинга можно предположить, что отек легких разовьется в тех случаях, когда любой из четырех показателей: гидростатическое давление крови в капиллярах, гидростатическое давление в интерстиции, онкотическое давление крови в капиллярах, онкотическое давление в интерстиции — изменится в направлении, повышающем скорость фильтрации жидкости. В действительности большинство изменений так называемых старлинговских сил быстро уравнивается физиологическими компенсаторными механизмами, уменьшающими или предотвращающими накопление отекающей жидкости. Они перечислены ниже:

1. Уменьшение интерстициального онкотического давления. Увеличение гидростатического давления в капиллярах увеличивает ток жидкости в интерстиций. Благодаря просеивающему эффекту концентрация белков в этой жидкости очень мала. Онкотическое давление в интерстиции снижается, что увеличивает градиент онкотического давления, препятствующий действию гидростатического градиента.

2. Увеличение интерстициального гидростатического давления. По мере растяжения интерстициального пространства интерстициальное гидростатическое давление нарастает, вызывая снижение градиента транкапиллярного гидростатического давления.

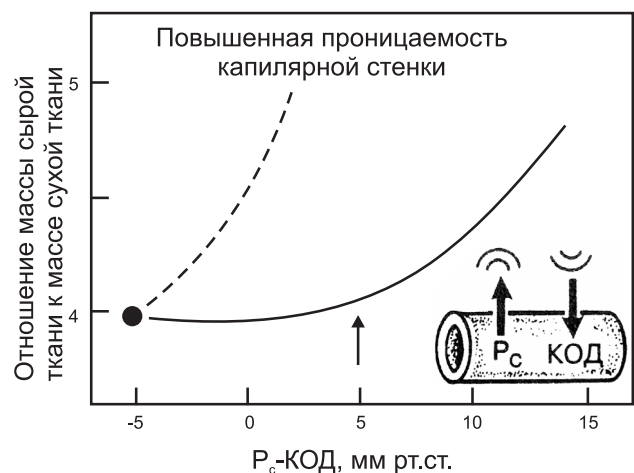


Рис. 3. Зависимость содержания жидкости в легочной ткани от разницы между гидростатическим давлением крови в легочных капиллярах (P_c) и онкотическим давлением плазмы (КОД). Цит. по [3].

Таблица 1

Причины развития отека легких

ПОВЫШЕНИЕ ГИДРОСТАТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ В ЛЕГОЧНЫХ КАПИЛЛЯРАХ	
Повышение давления в левом предсердии	Пороки митрального клапана Пороки аортального клапана Пароксизм мерцательной аритмии Миксома левого предсердия
Повышение конечного диастолического давления в левом желудочке	Кардиомиопатия Гипертонический криз Острый инфаркт миокарда Перикардит Состояния с высоким сердечным выбросом (анемия, тиреотоксикоз, артериовенозная фистула), избыточное введение жидкости
Повышение давления в легочных венах	Дефект межжелудочковой перегородки Тромбоз легочных вен
Нейрогенные причины	ОНМК Судорожный синдром
УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ ЛЕГОЧНЫХ КАПИЛЛЯРОВ	
Респираторный дистресс синдром	Отек головного мозга Сепсис Острый панкреатит Посттрасфузионные реакции Аспирация желудочного содержимого Лекарственные воздействия Экзогенные интоксикации
СНИЖЕНИЕ ОНКОТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ ПЛАЗМЫ КРОВИ	
Потеря белков	Нефротический синдром Печеночная недостаточность Синдром мальабсорбции
Снижение синтеза белков	Сепсис Печеночная недостаточность Почечная недостаточность Белково-энергетическая недостаточность
Гемодиализация	Избыточное введение кристаллоидов
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КЛИРЕНСА ЛИМФЫ	
	Медиастинальная обструкция (опухоли средостения) Карциноматозная лимфатическая инфильтрация Системные заболевания соединительной ткани Диссеминированные процессы в легочной ткани Длительная неадекватная вентиляция легких с положительным дыханием на выдохе

3. Увеличение онкотического давления плазмы. Перемещение большого количества жидкости с низким содержанием белка в интерстиций приводит к увеличению онкотического давления плазмы.

4. Резервные возможности лимфатической системы. Поток жидкости через лимфатическую систему может увеличиться в 15 раз, компенсируя скорость трансвакулярной фильтрации.

Теоретически можно выделить следующие причины развития отека легких (табл. 1).

В настоящее время считается, что снижение онкотического давления самостоятельного значения в развитии отека легких иметь не может. Однако при повышении сосудистой проницаемости этот фактор становится весьма важным (рис. 3).

Недостаточность клиренса лимфы как самостоятельный фактор развития отека легких также сомнительна. Скорость легочного лимфооттока составляет в покое около 20 мл/час и может увеличиваться в 10–15 раз. К тому же практически все причины нарушения легочного лимфооттока,

Таблица 2

Причины отека легких при хронической болезни почек

	↑ гидростатического давления	↓ онкотического давления	↑ сосудистой проницаемости
Нефротический синдром	+++	+++	+++
Системные васкулиты	-	+/-	+++
Коллагенозы	-	+/-	+++
Почечная недостаточность	++	+	++
Лечение гемодиализом	+	+	++
Гнойные заболевания мочевыделительной системы	-	+	+++
Опухолевые заболевания мочевыделительной системы	-	+	++

Лекарственные препараты, вызывающие поражение органов дыхания (цит. по [4])

Антибиотики Амфотерицин В Изониазид Нитрофураны Стрептомицин Сульфасалазин Тетрациклин Этамбутол	Бета-блокаторы Гидралазин Гидрохлортиазид Дипиридамол Протаминсульфат Токаинамид Флекаинид Химиотерапевтические и иммуносупрессивные
Антикоагулянты, антиаритмики, антидепрессанты Карбамазепин Фенотиазид Хлордиазепероксид Противовоспалительные Аспирин Метатрексат Пеницилламин Соли золота Цитостатики Азатиоприн 6-меркаптопурин Гемцитабин Метотрексат Флюдарабин	Блеомицин Бусульфан Мельфалан Тамоксифен Хлорамбуцил Циклоспорин А Этопозид Прокарбазин Наркотические Анксиолитики Героин Кокаин Метадон Метилфенидат Наркотические анальгетики
Препараты, модифицирующие иммунный ответ Гранулоцит-макрофагколониестимулирующий фактор Интерферон Интерлейкин-2 Фактор некроза опухолей Кардиотропные Амиодарон Ингибиторы АПФ Антикоагулянты Бета-блокаторы	Седативные Различные группы β_2 -Агонисты (тербуталин, ритордин) Бромкриптин Дантролен Ингибиторы аппетита Метизергин Минеральные масла Токолитики Триптофан

приведенные в табл. 1, сочетаются с повышением проницаемости легочных капилляров.

Суммируя все вышеперечисленное, в практике нефролога встретиться с отеком легких можно в ситуациях, представленных в табл. 2.

Как правило, причиной развития нефрогенного отека легких является сочетание повышенного гидростатического давления в капиллярах легких и повреждения легочных капилляров. Дополнительными факторами являются гипопроteinемия и применение ряда лекарственных препаратов (табл. 3)

Клинические проявления. В отличие от истинного кардиогенного отека легких нефрогенный отек легких развивается постепенно. В течение нескольких часов после действия повреждающего фактора нарастает одышка. Далее присоединяется сухой кашель, который сменяется кашлем с выделением пенистой мокроты, возможно с примесью крови. Физикально на фоне жесткого дыхания появляются рассеянные сухие, а затем разнокалиберные влажные хрипы, цианоз, отмечается тенденция к снижению АД. В отличие от нефрогенного отека легких даже тяжелый гемодинамический

отек легких может разрешиться в течение 3-4-х суток.

Наиболее простыми инструментальными методами диагностики являются пульсоксиметрия, рентгенография и определение кислотно-основного состояния. При нефрогенном отеке легких сатурация крови даже при дыхании кислородом через маску не превышает 90%. Отношение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе к содержанию кислорода в артериальной крови меньше 300.

Важную информацию можно получить при рентгенографии. Рентгенограмму грудной клетки принято разделять на 3 зоны: верхнюю, среднюю и нижнюю. Условные границы между зонами проходят соответственно по нижнему краю переднего конца II и IV ребер.

Гравитационнозависимое распределение отека легких обусловлено большим воздействием силы тяжести на кровоток в различных зонах легких по сравнению с ее влиянием на воздушные потоки и давление в дыхательных путях. Перфузионное давление в легочных капиллярах увеличивается примерно на 1 см вод. ст. на каждый сантиметр расстояния от вершины до основания легкого. Таким образом, более высокое давление в легочных капиллярах нижней зоны – главная причина развития отека сначала в нижних отделах легких. Кровоток в сосудах нижней зоны нарушен из-за сдавления отечной жидкостью и гипоксической вазоконстрикции. В связи с этим наблюдается перераспределение легочного кровотока в пользу верхней зоны.

Традиционное представление о том, что рентгенологически можно отличить нефрогенный отек легких от кардиогенного в настоящее время опровергнуто. В обоих случаях может отмечаться расширение тени сердца и расширение легочных артерий в верхних зонах. Бронхиальный и сосудистый рисунок также расширен и нечеток, особенно вблизи корня из-за накопления отечной жидкости в перибронховаскулярных интерстициальных пространствах. Жидкость в субплевральной соединительной ткани вызывает видимое утолщение междолевых щелей. При длительности отека более 48 часов выявляют плевральный выпот, который, как правило, бывает двусторонним, хотя может быть и односторонним (чаще справа). По мере

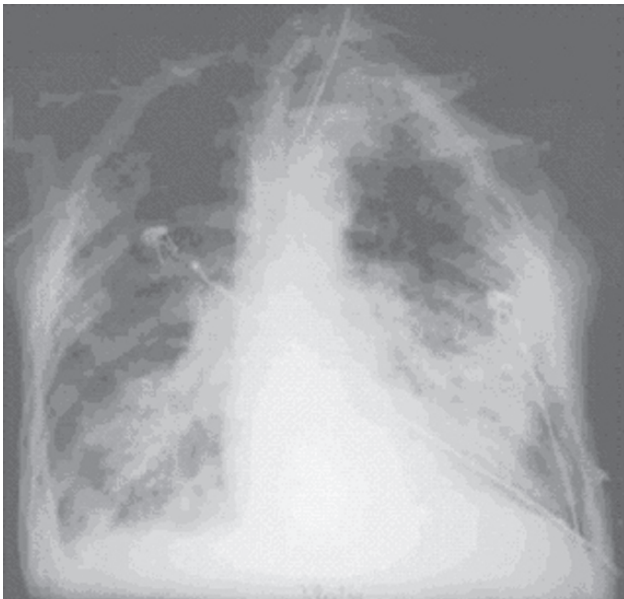


Рис. 4. Больной П., 34 лет, болезнь Гудпасчера, нефротический синдром, отек легких.

прогрессирования отека, при переходе его в альвеолярную фазу большинство этих изменений скрыто плотными расплывчатыми инфильтратами, которые «затуманивают» оба легких.

На рис. 4–6 представлены рентгенограммы больных с отеком легких.

Для уточнения ведущего патогенетического механизма в развитии отека легких рекомендуют определять давление заклинивания в легочной артерии с помощью флотационного катетера Свана-Ганца. Если его величина менее 15 мм рт. ст., отек вызван повышенной сосудистой проницаемостью, если выше 20 мм рт. ст. – гемодинамическими причинами [5]. При невозможности подобного исследования приходится ориентироваться на результаты ЭХОКГ: увеличение давления в легочной артерии, увеличение давления в левом предсердии.

Лечение. Главная проблема, которую создает отек легких, – гипоксия. Поэтому должны быть приняты все меры для нормализации газового состава крови. Проведение оксигенации через носовые катетеры при потоке кислорода от 1 до 6 л/мин создает во вдыхаемом воздухе концентрацию кислорода, равную 24–44%. При отсутствии повышения напряжения кислорода в крови до 90% необходимо решить вопрос об искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Показания для ИВЛ [6]:

1. Напряжение кислорода в крови менее 50 мм рт. ст.
2. Напряжение углекислого газа в крови более 60 мм рт. ст.
3. Критическое снижение резервного дыхания



Рис. 5. Больная В., 40 лет, СКВ, нефротический синдром, отек легких.

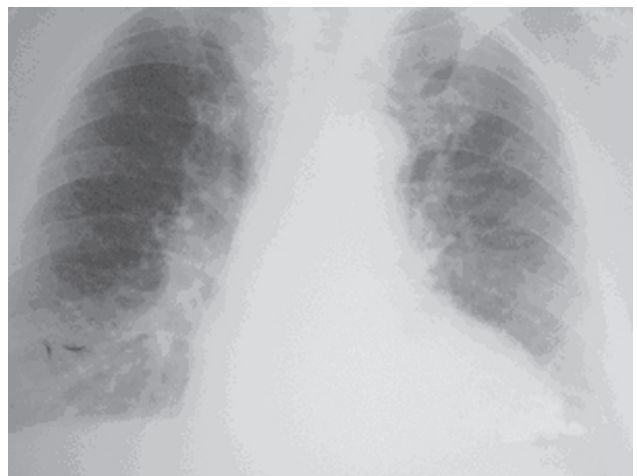


Рис. 6. Больная Ч., 59 лет, хр. пиелонефрит, ХПН III ст, отек легких до начала лечения гемодиализом.

(соотношение дыхательный объем в мл/масса больного в кг менее 5 мл/кг.

4. Неэффективность дыхания, когда при минутном объеме дыхания более 15 л/мин и нормальном напряжении углекислого газа в крови не более 50 мм рт. ст. не достигается адекватное насыщение артериальной крови кислородом.

Для синхронизации больного с аппаратом ИВЛ или для угнетения дыхательного центра используются наркотические анальгетики и седативные препараты.

Однако ИВЛ при нефрогенном отеке легких, как правило, недостаточно эффективна. Не менее важной задачей является адекватная дегидратация пациента. Начинать необходимо с точного учета баланса жидкости, ограничивая ее введение (перорально и парентерально) не более 500 мл/сут. Это очень важное, но часто не выполняемое требование. Поэтому необходимо проводить разъяснительную беседу не только с пациентом и его родственниками, но и с медицинским персоналом. Действительно, психологически трудно отказать в

настойчивых просьбах больного дать ему немного воды. Выраженная жажда может заставить пациента пойти на различные уловки. Например, просить пить у разных людей. В таком случае неучтенной может оказаться до 1 л жидкости. Мы предпочитаем иметь на прикроватной тумбочке табличку, в которую каждый, кто дает больному пить, отмечает, сколько жидкости дал. Выведение жидкости даже при помощи петлевых диуретиков не всегда эффективно. Все же целесообразно использовать дозы в пересчете на лазикс около 500 мг/сут, вводимые с помощью инфузomата (для ограничения объема вводимой жидкости). В ряде случаев приходится прибегать к так называемой изолированной ультрафильтрации. С этой целью катетеризируют одну из центральных вен (при возможности – под УЗИ-контролем), устанавливают двухходовой катетер и проводят ежедневные сеансы ультрафильтрации, начиная с объема 1,0-1,5 л. Объем удаляемой жидкости увеличивают на 0,5 л ежедневно, постепенно доводя его до 3,0-3,5 л.

Показания для ультрафильтрации:

1. Неэффективность ИВЛ.
2. Диурез менее 1 л/сут при введении жидкости не более 0,5 л/сут на фоне применения диуретиков (лазикс не менее 500 мг/сут).
3. Скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин.
4. Гидроперикард с тенденцией нарастания центрального венозного давления.

Отдельно хочется сказать о гипопроотеинемии, которая часто наблюдается у больных с нефрогенным отеком легких. Считается, что гидростатический отек легких развивается при давлении в левом предсердии более 18 мм рт. ст. При концентрации альбумина крови менее 30 г/л критическая величина давления в левом предсердии (X) определяется по формуле [7]:

$$X = 0,57 \times \text{альбумин плазмы, г/л}$$

Нередко гипоальбуминемия носит относительный характер и связана с гипергидратацией. Поэтому важной мерой борьбы с ней является адекватная дегидратация. Необходимость введения растворов альбумина должна быть хорошо продумана. Введение пациенту с васкулитом, гломерулонефритом, коллагенозом чужеродного белка может поддерживать существующий иммунный конфликт. Кроме того, популярный 10% раствор альбумина довольно быстро покидает сосудистое русло и оседает в легочной ткани. Это способствует увеличению онкотического давления в интерстиции и соответственно усилению его отека. Более эффективным методом можно считать переход на энтеральное питание специальными сбалансирован-

ными смесями. Кстати, это решает важную проблему достаточной калорийности питания и к тому же является менее дорогостоящим.

С целью нормализации легочного кровотока и профилактики тромбоэмболии легочной артерии обязательно назначение нефракционированного гепарина или низкомолекулярных гепаринов:

1. Нефракционированный гепарин (гепарин натрия) 60-80 ЕД/кг (не более 5000 ЕД) в/в струйно болюсно, затем инфузия 12-18 ЕД/кг/час.
2. Эноксапарин (клексан, ловеноркс) 30 мг в/в струйно болюсно, затем 100-150 МЕ/кг подкожно 2 раза в сутки.
3. Надропарин (фраксипарин) 86 МЕ/кг в/в струйно болюсно, затем 86 МЕ/кг подкожно 2 раза в сутки.
4. Дальтепарин (фрагмин) 100-200 МЕ/кг подкожно 2 раза в сутки.

Гепаринотерапия предполагает регулярный контроль показателей коагулограммы, в первую очередь активированного частичного тромбопластинового времени.

Среди относительно новых средств, эффективность которых показана при отеке легких – препараты сурфактанта. В России зарегистрированы 2 зарубежных препарата: синтетический препарат Экзосурф (Glaxo Smith Kline, Великобритания) и препарат из легкого свиньи Куросурф (CSC, Италия). Существенным недостатком всех зарубежных препаратов является их высокая стоимость, значительно ограничивающая возможность их применения в России. В настоящее время возможно применение отечественного препарата из легкого крупного рогатого скота Сурфактант-BL («Биосурф», РФ).

Методика применения на примере Сурфактанта-BL следующая. Наиболее эффективно его использование в первые часы-сутки развития дыхательной недостаточности при повышенной проницаемости легочных капилляров. Возможны 2 способа введения: болюсное эндобронхиальное в дозе 6 – 9 мг/кг и повторное введение в той же дозе через 6 – 12 часов либо ингаляционное в дозе 60–75 мг/час. Ингаляционное введение менее эффективно в связи с существенными потерями препарата в верхних дыхательных путях и трубках аппарата ИВЛ. Лечение продолжают в течение 3–4-х суток.

При систолическом АД более 110 мм рт. ст. целесообразна постоянная инфузия нитроглицерина в дозе 10-20 мкг/мин для уменьшения преднагрузки. Также в подобной ситуации эффективно с целью снижения постнагрузки и увеличения сердечного выброса применение ингибиторов ангиотензинпрев-

рашающего фермента, например эналаприла в/в в дозе 1,25 мг 4 раза в сутки. При систолическом АД менее 100 мм рт. ст. необходимо постоянное введение дофамина в дозе 3-10 мкг/кг/мин.

Применение глюкокортикостероидов длительное время позиционировалось как средство уменьшения проницаемости легочных капилляров. Однако это не подтверждено с позиций доказательной медицины. Целесообразно их использование в соответствующих дозах, как меры лечения основного заболевания или для купирования цитокинового каскада при синдроме системной воспалительной реакции [8].

Исход лечения нефрогенного отека легких зависит от возраста больного, характера основного заболевания и сопутствующей патологии, ведущего патогенетического механизма его развития. Так наилучших результатов удастся добиться при гидростатическом отеке легких, наиболее тяжело протекает отек легких при повышении проницаемости легочных капилляров. В любом случае следует признать, что в диагностике и лечении этого гроз-

ного состояния за последние годы достигнуты весьма ощутимые успехи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Starling E. On the absorption of fluid from the connective tissue spaces. *J Physiol (London)* 1896; 19:112-136
2. Хансен-Флашен Дж. Кардиогенный и некардиогенный отек легких. В: Гриппи МА, ред. *Патофизиология легких*. Восточная книжная компания, М., 1997; 210
3. Марино ПЛ. *Интенсивная терапия*. ГЭОТАР МЕДИЦИНА, М., 1999; 280
4. Корнев БМ, Попова ЕН, Козловская ЛВ, Фомин ВВ. Ятрогенные поражения легких. *Consilium Medicum* 2004; 6 (10): 15-15
5. Дон Х. *Принятие решения в интенсивной терапии*. Медицина, М., 1995; 50
6. Страншнов ВИ, Воинов ВА. Респираторный дистресс-синдром. В: Корячкин ВА, Страшнов ВИ, ред. *Интенсивная терапия угрожающих состояний*. Санкт-Петербургское медицинское издательство, СПб., 2002; 135
7. Жидков КП. *Критические состояния*. Морсар АВ, СПб., 2000; 13
8. Итон С, Мосс М. Острый респираторный дистресс-синдром. В: Парсонз ПЭ, Хеффнер ДжЭ, ред. *Секреты пульмонологии*. Медпресс-информ, М., 2004; 491

Поступила в редакцию 08.06.2005 г.

© Б.И. Шулутко, 2005
УДК 616.611-002-036.12(07)

Б.И. Шулутко

ВСЕ ЛИ ГЛАДКО В УЧЕНИИ О ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ?

B.I.Shulutko

IS EVERYTHING GOING SMOOTHLY IN THE DOCTRINE OF GLOMERULONEPHRITIS?

Санкт-Петербургский медицинский институт Международного университета фундаментального обучения, Россия

Ключевые слова: гломерулонефрит, этиология, патогенез.

Key words: glomerulonephritis, etiology, pathogenesis.

Очень трудно ломать привычные стереотипы. Особенно трудно это делать, если стереотипы вбиты нам в голову еще на студенческой скамье, если вся сознательная профессиональная жизнь прошла с твердым убеждением в истинности этих представлений.

Поскольку в настоящей статье мы хотим подвергнуть анализу существующие представления о гломерулонефрите, то и начнем с этих устоявшихся представлений о заболевании.

Оставим пока спорные вопросы этиологии. Патогенетически гломерулонефрит рассматривают как пролиферативный воспалительный процесс, затрагивающий в первую очередь клубочки почек и затем распространяющийся на все почечные структуры. Диагностическими критериями гломерулонефрита остаются классические пролиферативные изменения клеток мезангия, деструктивные поражения гломерулярной базальной мембраны. Из возможных проявлений – вовлечение эпителия капсулы, экссудативные реакции. Поражения сосудов, канальцев, вовлечение интерстиция рассматривается как вторичные по отношению к исходному воспалению в клубочках почек.

Описанные признаки – исключительно морфологические. Такой подход в нефрологии принят и он, по-видимому, наиболее правильный. Клинический же подход очень неопределенен, так как все клинические синдромы при заболеваниях почек неспецифичны. Не случайно во всех серьезных руководствах описанию различных нозологических форм предшествует перечисление основных клинических синдромов. Их так мало, что стоит перечислить: мочево-й, нефротический, гипертензионный и почечной недостаточности. Сам гломерулонефрит рассматривается в его нескольких формах.

Далее процитируем известнейшего нефролога

R. Atkins [1]: «Чаще всего гломерулонефрит опосредуется иммунологическими реакциями, при которых антитела откладываются на гломерулярных базальных мембранах или (при другом типе реакций) в мезангии, что можно наблюдать при помощи электронной микроскопии и иммуно-флюоресцентных методов. Вслед за антигенной стимуляцией в почках развивается иммунный ответ, который при посредстве медиаторов повреждения вызывает гломерулярное поражение, то есть гломерулонефрит». В журнале «Нефрология и диализ» R. Atkins [1] обстоятельно описывает все известные формы гломерулонефрита, ни слова не говоря об их возможном переходе из одной формы в другую и ничем не объясняя патогенез той или иной конкретной морфологической формы заболевания. Это не критика в адрес R. Atkins, а констатация факта. Никто, в том числе и мы, даже не задумывались над этим. Тем не менее в первой монографии по нефрологии [2] мы привели данные о намечающейся связи между видом иммунных реакций и локусами HLA-системы.

Но вернемся к предыдущему абзацу. К тому месту, где перечислены клинические синдромы гломерулонефрита. Мы, скрепя сердце, включили в их число гипертензионный. Но так считают все..., кроме нас и R. Atkins, который также не включает гипертензию в число патогенетически обусловленных синдромов при нефропатиях. Но это так – наболело. Более 20 лет мы утверждаем самостоятельность артериальной гипертензии, но даже для R. Atkins это стало очевидно только 5 лет назад (не думаю, что он читал наши работы). Что же требовать от наших ведущих нефрологов?

Однако вернемся непосредственно к теме настоящей статьи.

Трудности диагностики в нефрологии общеизвестны. Не случайно ВОЗ перешла на синдромаль-

ную диагностику нефропатий. И не случайно в МКБ-10 специально оговариваются условия постановки нозологического диагноза – прижизненное морфологическое исследование. Это утверждение справедливо только при признании абсолютности морфологических критериев. Мы сами до последнего времени были убеждены в сказанном. Но жизнь заставляет пересматривать многие, в том числе и эти, казалось бы, аксиомальные критерии.

Обсудим проблему относительности морфологических критериев на примере мезангиальной пролиферации. То, что здесь не все ясно, следует из слов В.В.Серова [3], который сказал, что «он не знает, что такое мезангиопролиферативный гломерулонефрит». Если уж В.В.Серов чего-либо не знает, то это означает, что проблема запутана донельзя.

Официально признано, что диагноз мезангиопролиферативного гломерулонефрита может быть установлен, если налицо мезангиальная пролиферация и/или увеличение мезангиального матрикса, положительные иммунофлюоресцентные находки. В ряде морфологических работ рассматривают иммунопозитивные и иммунонегативные варианты. Описанные простота и четкость – только кажущиеся. Не случайно такой крупный нефролог, как А. Bohle [4] указывает по крайней мере на 3 состояния, симулирующие мезангиопролиферативный гломерулонефрит: диффузный диабетический гломерулосклероз, мезангиальный гиалиноз при артериальной гипертензии и длительно существующая гипокалиемия. Не менее сложен вопрос об иммунофлюоресцентных находках. В цитированной работе частота иммуногистонегативных случаев мезангиопролиферативного гломерулонефрита колеблется от 15% в тяжелых случаях до 55%(!) – в легких. Автор связывает подобное явление с процессами фагоцитоза, особенно выраженными в мезангиальной зоне, а также гетерогенностью форм мезангиопролиферативного гломерулонефрита. Здесь скрыто несколько проблем. Во-первых – возможность иммуногистонегативных случаев, т.е. при очевидно иммунном воспалении отсутствие его неперенных иммунофлюоресцентных доказательств. Во-вторых – все эти рассуждения базируются на традиционных иммуногистологических методиках. Сегодня существуют новые, многократно более чувствительные методы обнаружения антигена (полимеразная цепная реакция) как в крови, так и на ткани (зондовые методы). Это положение мы обсудим позже.

Сейчас остановимся на традиционно принятой стороне вопроса. Повторим: наличие иммунофлюоресцентных находок автоматически утверждает диагноз нефрита. А. Bohle имел в виду многопри-

чинность мезангиальной пролиферации вне ее связи с иммунофлюоресцентными находками.

Среди наших больных с мезангиопролиферативным гломерулонефритом Ig также выявлялись далеко не всегда. В то же время сравнение течения иммунопозитивных и иммунонегативных вариантов не выявило никаких различий. Кстати, в работах В.А.Варшавского и др. [5]; С.И.Рябова [6] каких-либо клинико-лабораторных различий также не приводится.

Продолжая разговор о природе мезангиальной пролиферации, приведем материалы А.А.Иванова и соавт. [7]. Эти исследователи при воспроизведении нефротоксического нефрита (НТН) обнаружили, что в острую и хроническую стадии возникает инфильтрация почечных клубочков моноцитами/макрофагами, имеющая различную локализацию (в острую стадию – в просвете капиллярных петель, в хроническую – в зоне мезангия). ФНО± является одним из ключевых медиаторов острой стадии НТН, повреждающих гломерулярные структуры и инициирующих продукцию матриксной формы ТрФР. Накопление в матриксе этих цитокинов, являющихся хемоаттрактантом для моноцитов, способствует проникновению последних в зону мезангия при хронизации процесса. Взаимодействие матриксассоциированных цитокинов регулирует пролиферативную и фиброгенную активность мезангиальных клеток, а также продукцию моноцитами/макрофагами ФНОα. Снижение уровня ФНОα в хронической стадии НТН ведет к уменьшению способности мезангиальных клеток продуцировать матриксассоциированные цитокины.

В прямой связи с поднятыми вопросами находятся результаты работ М. Kimura и соавт. [8], R. Seljelid и соавт. [9], свидетельствующие о том, что так называемые мезангиальные изменения могут быть следствием миграции моноцитов в мезангий из сосудистого русла. И то, что мы принимаем за пролиферацию, на самом деле может быть инфильтрацией кровяными моноцитами. Более того, полулуния также могут быть проявлением моноцитарной инфильтрации. Далее, содержащийся в моноцитах фибриногенный фактор стимулирует образование коллагена и избыточного количества мезангиальной ткани с формированием склероза. Не правда ли, описанные процессы весьма далеки от привычного понимания иммунокомплексного гломерулонефрита?

Это не все. В мезангиальных клетках содержатся рецепторы ангиотензина-II. Их плотность меняется при мезангиальном гломерулонефрите, однако корреляции с тяжестью пролиферации, гиперплазией юктагломерулярного аппарата, гипер-

тензией не обнаружено [10]. И, поскольку затронули гипертензию, продолжим эту нашу любимую тему.

У лиц с отягощенной по артериальной гипертензии наследственностью имеется врожденное уменьшение фильтрационной поверхности клубочковых капилляров [11]. Мы у больных эссенциальной гипертензией уже при пограничной гипертензии обнаруживали клубочковые изменения. По данным морфометрического исследования, средние значения относительного объема клубочков равнялись 65,58% от объема коркового слоя (при норме – 59,49%). Просвет капилляров составил 19,5%, а зона мезангия – 40% от объема клубочка (норма соответственно 30 и 30%). Указанные изменения имелись лишь у 14 человек (из 23). Увеличение размеров клубочков, расширение мезангия сопровождались незначительной сегментарной пролиферацией мезангиальных клеток. Иммунофлюоресцентное исследование присутствия иммуноглобулинов в клубочках не обнаружило. Электронномикроскопическое изучение показало очаговое и сегментарное поражение клубочков. Клетки ЮГА были увеличены, отмечена гиперплазия эндоплазматической сети, секреторных гранул.

В интереснейшей статье P.Zucchelli и A.Zuccala [12] прослеживается четкая цепочка событий. Внутригломерулярная гипертензия вызывает увеличение размеров клубочков с последующим их рубцеванием. Увеличение размеров клубочков приводит к чрезмерному натяжению капиллярной стенки. Согласно законам Лапласа, повышенное внутрисосудистое давление, вызывая натяжение стенки сосуда, одновременно увеличивает его диаметр. Гипертрофированные расширенные клубочковые капилляры более чувствительны к повреждающему действию различных факторов, вызывающих интрагломерулярную гипертонию. Проплиферация мезангиальных клеток и возникающий гломерулосклероз – процессы неспецифические. Все это напоминает картину деградации клубочка при гломерулонефрите.

А вот как описывает гломерулярные поражения у крыс SHR Ю.Л.Перов [13]. Уже на третьей неделе жизни животных отмечались неравномерное кровенаполнение капиллярных петель и умеренная диффузная гиперцеллюлярность, преимущественно за счет мезангиальных клеток, одинаковая в корковых и юкстамедуллярных клубочках. В мезангиальных клетках были отчетливо активированы органеллы фагоцитоза, гипертрофированы и гиперплазированы капиллярные отростки, в них увеличено число органелл. Обратили внимание? Артериальное давление еще

нормальное, но уже имеются отчетливые изменения в клубочках. А ведь это – не первичная нефропатия, это – чистая генетическая артериальная гипертензия! Данные описания касались мезангиальных клеток.

А далее – о базальных мембранах (изменения которых являются атрибутом мембранозного и мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита).

С момента закрепления артериальной гипертензии у крыс в пределах 1,5–2 месяцев имелась тенденция к утолщению базальной мембраны капилляров, последняя теряла свое тонковолокнистое строение и становилась гомогенной. Через 3 месяца рисунок капиллярной сети стал грубее, увеличилась площадь мезангиума. Во всех клубочках была утолщена базальная мембрана капилляров. В мезангиальных клетках нарастали число и размеры лизосом. Через год в клубочках преобладали склеротические изменения и гиалиноз.

Подытожим возможные варианты изменений клубочков: последние могут быть либо ишемического типа – утолщение и сморщивание стенок капилляров, постепенная потеря целлюлярности с формированием ишемического сморщивания, либо – изменения другого плана, назовем их реактивными – пролиферация мезангиальных клеток, увеличение мезангиального матрикса, деструкция малых отростков подоцитов. Развитие гломерулосклероза как проявления системной гипертензии связывают с недостаточностью гломерулярных протеиназ [14].

Недавно нам довелось наблюдать женщину 45 лет, у которой на фоне длительной мягкой артериальной гипертензии (мать больной болеет гипертонической болезнью) на протяжении двух лет выявляется протеинурия до 3 г/сут максимум. Несмотря на достаточно большие потери белка, отеков у больной не было ни разу. Самочувствие остается хорошим. У отца больной – мочекаменная болезнь. У детей (дочери и сына) также имеет место перманентная протеинурия до 1 г/сут. Биохимическое обследование и УЗИ отклонений не выявило. При нефробиопсии выявлена очень умеренная мезангиальная пролиферация, интактные базальные мембраны и значительные (+++) отложения IgG, IgM и C3. Морфологами картина расценена как проявление мезангио-пролиферативного гломерулонефрита. Насколько убедителен диагноз? Очевидно, что у больной и ее детей имеет место единая форма нефропатии. Применительно к гломерулонефриту речь может идти о синдроме Альпорта. Однако и морфологическая картина поражения почек не соответствует данному синдрому, и снижения слуха ни у кого не выявлено. Диагноз мезангио-пролиферативного гломерулонефрита, на наш взгляд, неубедителен. Хотелось бы детальнее изучить биоптат на предмет признаков дисплазии. Вероятен вариант влияния артериальной гипертензии как фактора риска формирования наблюдаемой нефропатии. Подытожим: на наш взгляд, наиболее вероятен вариант дисплазии на фоне гиперто-

нической болезни. Клинические проявления и течение нефропатии мало похожи на мезангиопролиферативный гломерулонефрит.

Итак, мы коснулись нескольких заболеваний, при которых возможна мезангиальная пролиферация. Круг их можно существенно расширить. Вы и сами знаете – это и заболевания крови, опухоли, системные заболевания, васкулиты, упомянутый сахарный диабет. Но, если в ткани обнаруживаются иммуноглобулины (антитела), то сочетание мезангиальной пролиферации с отложением иммуноглобулинов обязательно назовут гломерулонефритом.

Так вот, поговорим об иммуноглобулинах. Это белковые высокомолекулярные соединения, которые разрушают любую чужеродную информацию, поступающую в организм, будь то вирусы, бактерии, канцерогены или вещества химической природы. Иммуноглобулины, взаимодействуя с антигенами, разрушают их или делают доступными для разрушения. Соединяясь с антигеном (и с комплементом), иммуноглобулины образуют иммунные комплексы. Последние, циркулируя в крови, обязательно заносятся в клубочки, обязательно должны пройти клубочковый фильтр. А вот пройдут или не пройдут – это зависит не только от почки.

Здесь автор должен отвлечься и привести еще один случай из практики (случай не наш, больная С. обследовалась в СПбГМУ в конце 2001 года, использованы данные медицинской справки). Она была госпитализирована в связи с выявлением лейкоцитурии и умеренной протеинурии. Функция почек была сохранена. При выполненной биопсии обнаружена умеренная мезангиальная пролиферация. Признаки тубулоинтерстициального воспаления, рубцевания отсутствовали. Потрясающим было обнаружение в ткани клубочка и тубулярных мембран методом зондового исследования антигенов вирусов гепатитов В, С, аденовируса, вируса Эпштейн-Барра. Естественно, методом ПЦР присутствие этих антигенов не подтвердилось. Тем не менее, диагноз мезангиопролиферативного гломерулонефрита был поставлен, подчеркивалась полиэтиологическая его природа.

Этот случай подтвердил нашу глубокую убежденность в том, что хронические воспалительные процессы провоцируются комменсалами. Иначе говоря, организм наводнен бактериями и вирусами. Мы их не всегда определяем в силу низкой чувствительности существующих методов верификации. Ярким примером может быть *Helicobacter Pylori*. Началось с того, что микроорганизм обнаружили при язвенной болезни и связали намертво с данным заболеванием (до сих пор не могут от этого отойти). Теперь уже пишут об обнаружении *Helicobacter Pylori* у 30–40% здоровых. Эти соображения невольно убеждают нас в возможности обнаружения любого комменсала в ткани при любом заболевании как факт его при-

сутствия в организме вне связи с развитием данного заболевания. Но не надо доводить мысль до абсурда и говорить, что автор исключает роль комменсалов в формировании заболеваний вообще.

Там, где патологический процесс затрагивает сосуды, повреждение последних неизбежно вызывает иммунопатологические реакции. Это было показано нашим сотрудником О.П. Будаев [15]. Иммуноглобулины (иммунные комплексы) мы видели в ткани клубочков при эссенциальной гипертензии [16]. Уже тогда мы высказали сомнение в диагностической ценности выявления иммунных комплексов при гломерулонефрите. Очевидно, что отложение иммунных комплексов возможно даже при таком «невоспалительном» заболевании, как эссенциальная гипертензия. Таким образом, мы теряем еще один «надежнейший» диагностический критерий гломерулонефрита.

Не проще дело с острым гломерулонефритом. Как известно, его диагностические критерии сводятся к сочетанию инфильтрации клубочков полиморфноядерными клетками и макрофагами, пролиферации эндотелия и мезангиальных клеток. Важным дополнением считают обнаружение при специальной окраске депозитов со стрептококковыми антигенами и антителами к стрептококку. Характерно выявление при иммунофлюоресценции IgG-субэпителиальных депозитов с их отложением по всему клубочку и вокруг петель капилляров, а также свечение компонента C₃-комплемента. При электронной микроскопии видны характерные отложения депозитов в виде «горбов» на базальной мембране. Когда-то это было сказано, затем переписано из книги в книгу. Но ведь каждый из этих признаков может быть обнаружен при самых различных заболеваниях. И это логично, поскольку ни один из них не несет патогномичности. Мы в свое время показали «горбы» в биоптате больного гипертонической болезнью [16]. А экссудативные реакции встречаются при многих гломерулопатиях. Как известно, гипокомплементемия может быть и при мезангиокапиллярном гломерулонефрите. Даже сочетание признаков неубедительно для острого гломерулонефрита.

А мезангиокапиллярный гломерулонефрит характеризуется как сочетание мезангиальной пролиферации и повреждения базальной мембраны. При микроскопическом исследовании видна пролиферация мезангиальных клеток. При иммунофлюоресценции выявляется свечение C₃ нелинейного характера, в виде своеобразных депозитов в субэндотелиальном положении. При электронной микроскопии видно расщепление слоев базальной мембраны клетками, которые расположены меж-

ду ее двумя слоями. Такая картина напоминает «железнодорожные пути».

Эти описания напоминают договор (правило игры). Если при остром гломерулонефрите можно говорить о своеобразии структурных изменений в связи со стрептококком, то почему при хроническом, при котором «этиологическая» роль стрептококка также признается (почти всегда декларативно) многими [6, 17 и др.], этой связи найти невозможно? Напрашивается мысль, что все описанные изменения просто приписаны придуманной (названной нами) форме нефропатий. К сказанному можно добавить, что и при быстро прогрессирующем гломерулонефрите происхождение «патогномоничных» изменений (полулуния, линейное свечение) вызвано исключительно транссудацией фибрина и реакцией на него клеток эпителия капсулы клубочков, что вовсе не патогномонично. Более того: при «полулунном» нефрите, возникающем как проявление АНЦА-ассоциированного васкулита, отложения каких-либо иммуноглобулинов при микроскопическом исследовании обычно не обнаруживаются [1].

Подведем итоги сказанному. Итак,

1. Важным для диагностики гломерулонефрита считается выявление признаков иммунного воспаления в клубочках, которое документируется наличием пролиферации и экссудации. При остром гломерулонефрите – в экссудате лейкоциты, при хроническом – моноциты/макрофаги. Важнейшим являются иммуногистохимические находки.

Но...

2. Проплиферация мезангиальных клеток не является исключительно отражением воспаления, она может возникать при ишемии, как следствие стимуляции ЮГА и т.д. Базальная мембрана во всех случаях выявляет ту или иную форму деструкции и также может быть как при воспалении, так и при других формах воздействия.

3. Форма гломерулонефрита определяется по возможным сочетаниям повреждения клеток мезангия и базальной мембраны. Эти характеристики отражают лишь «договорной» характер медицины. Подобный «договорной» подход принят во всех областях медицины, однако в разбираемых нами случаях он не вполне логичен и входит в противоречие с накопленными в последние годы данными.

Не кажется ли Вам, Читатель, что пора уже снять шоры с глаз и подумать самому, насколько истинны наши истины?

Необходимость пересмотра имеющихся представлений возникла не на ровном месте. Конечно, каждый вдумчивый клиницист видел вопиющие несовпадения реальных проявлений и ожидаемых «по правилам». Но последние 10–15 лет прошли

под флагом наступления генетики. Мы очень многое узнали, и целый ряд патологических изменений видится нам в новом свете. Попробуем предложить некоторые объяснения наблюдаемым нами процессам.

Первое, на чем мы хотели бы остановиться, это различия морфологических изменений капилляров при нефропатиях. Возможно, что многочисленные структурные составляющие клубочковых капилляров имеют различную трофическую и моторную регуляцию. В такую регуляцию должны быть включены разные, но родственные по «духу» гены. Различия повреждения генов, участвующих в регуляции той или иной функции капилляров, объясняет различия как функциональных, так и стоящих за ними структурных изменений.

Другой вопрос: почему при острых заболеваниях патологический процесс заканчивается выздоровлением (или гибелью больного), а при хронических – всегда прогрессирует? Ведь патологически задействованы всегда одни и те же механизмы. Поясним мысль. И при остром гломерулонефрите, и при хроническом поражаются одни и те же структуры, системы – иммунная, гемореологическая и др., тот же ЮГА, система эндотелинов. Но в случае острого гломерулонефрита они проявляют свою активность (или подавленность) только на период болезни, а затем восстанавливают нормальную функцию. При хроническом гломерулонефрите эти же системы сохраняют свою дефектность постоянно, лишь меняясь от обострения к ремиссии. Происходить, на наш взгляд, такое может только при условии исходной генетически обусловленной дефектности систем, включенных в орбиту регуляции функции того или иного органа. Если и эта гипотеза верна, то тогда объяснимы многие противоречия в учении о нефропатиях.

Итак, имеется группа лиц с полигенным дефектом систем регуляции деятельности почек и сопредельных систем. При значительной выраженности (степени) данных генетических расстройств заболевание, ими детерминированное, может возникнуть произвольно, чаще уже в детском возрасте, возможно в отсутствие даже какого-либо фактора риска. При малой выраженности, если больной пройдет между Сциллой и Харибдой, заболевание может вообще не возникнуть. Если же пройти не удалось, и этиологический фактор или, как мы предлагаем его называть, фактор риска зацепит больного, то предрасположенность реализуется, и запускаются механизмы хронического патологического процесса. Устранение данного фактора риска может повлечь за собой ремиссию, сколь

угодно долгую, но только ремиссию, а не излечение. А поскольку генетический дефект продолжает «работать» и в период ремиссии, какое-то время спустя выявляется недостаточность органа, и мы разводим руками: все было так мило, так прекрасно, а у больного уже ХПН! Чаше других болезней это прослеживается у больных заболеваниями печени. После манифестации гепатита проходит 10–15 лет благополучия, и вдруг, как снег на голову, – тяжелый запущенный цирроз.

Когда начался вал открытий в генетике и появились первые данные о конкретных дефектных генах, мы все надеялись, что получим абсолютный диагностический критерий. На примере артериальной гипертензии почти так и получилось. Но чем больше с этим разбирались, тем явственнее наша радость стала походить на шагреновую кожу. Не всегда подтверждается существующими методами исследования отчетливый дефект гена. Но, может быть, не там ищем. Может быть, имеет значение совокупность незначительных повреждений ряда генов, в результате которой и становится уязвимой та или иная система регуляции. Эта уязвимость лишает систему привычной для здорового организма (органа) прочности и достаточно даже «малого» второго удара, чтобы реализовался хронический патологический процесс.

Всегда найдется резонер. Если не удастся найти столь четкой связи, то, может быть, этой связи и нет вовсе? Прожили же мы всю жизнь, вплоть до развитого социализма, без генетики. Но как тогда объяснить повторяемость не только самой болезни, но и ее формы в семьях? Нет, без генетических нарушений здесь не обходится.

Следующий вопрос, на который нужно дать ответ, – что же определяет нозологию, если принятые критерии лишены специфичности и, следовательно, не могут характеризовать уникальность болезни, т.е. ее нозологичность.

Итак, попробуем разобраться с принципом (определением) нозологичности (или нозологической единицы). «Нозологической формой называют определенную болезнь, выделенную на основании установленных этиологии и патогенеза и/или характерной клинко-морфологической картины, это единица номенклатуры и классификации болезней» (Энциклопедический словарь медицинских терминов, 1988, т. 1, с. 14,8). Но этиология большинства из более чем 20 тыс. нозологических форм неизвестна. Этиология явно уступает патогенезу, который не столько выделяет нозологические формы, сколько объединяет их в группы болезней. Основой выделения нозологической формы в подавляющем большинстве случаев становится характерная кли-

нико-морфологическая картина (подчеркнуто мною, – **Б.Ш.**). При этом важно отметить, что последний критерий предусматривает не только своеобразие клинических симптомов и синдромов, присущих данному заболеванию, но и локализацию, и характер патологического процесса [18].

Трудно согласиться с таким подходом. Морфологические критерии зависят от уровня (глубины) исследования. Макро- и микроскопический уровни выявляют много общих для разных болезней, возможно приспособительных, структурных изменений. Более глубокий уровень – субклеточный – дает слишком мало понимания. В клетке возможность найти специфические для конкретной нозологии изменения весьма мала. Нельзя утверждать, что их нет никогда. Более того, наверное, внутри клетки, внутри ядра можно найти более чем достаточно изменений для установления диагноза. Но, думаю, что не это имел в виду В.В. Серов. Что же касается клинических проявлений, то неспецифичность последних настолько очевидна, что и говорить не о чем. Все клинические проявления сведены в синдромы, которые, по всеобщему признанию, имеют «наднозологический уровень». Кстати, в статье В.В.Серова имеется прекрасное подтверждение уже высказанной мысли о том, что клиническая картина – наиболее неудачная составляющая сущности нозологической формы (единицы). Развивающаяся прогрессирующая почечная недостаточность – удел всех диффузных нефропатий.

Далее, для установления нозологической единицы (формы), на наш взгляд, нужно определяться по каждому этапу характеристики патологического процесса. Итак, болезнь как нозологическая форма. Нам очень импонирует точка зрения Д.С. Саркисова и соавт. [19]: «Вполне оправданно опираться на нозологическую форму как основу диагноза. Под отдельной нозологической формой следует понимать «болезненный процесс, характеризующийся определенной причиной, вызывающей его (этиологией), механизмами развития (патогенезом) и клинко-анатомической картиной, специфичными для этой болезни и отличающимися ее от всех других».

Вернемся к проблеме этиологии. Если рассматривать этиологию как причину болезни, а иначе ее никто и не рассматривает, то сколько их (причин) может быть для одной нозологии? Вопрос риторический, положение о полиэтиологичности никто не снимал. Применительно к гепатитам В.В.Серов говорит о 5 видах вирусных гепатитов (А, В, С, D, F), и при этом каждый вид рассматривает как самостоятельное заболевание (подчеркнуто мною, – **Б.Ш.**). Значит, все-таки одна нозологическая фор-

ма = одна причина. А дальше нечто непонятное. Читаем: «... недоучет характера (сущности) процесса при выделении нозологической формы и группы болезней ведет к созданию неверных по существу, а значит, и неприемлемых классификационных схем, чем, к сожалению, грешат и эксперты ВОЗ». Эксперты ВОЗ пусть обижаются сами, но мне непонятно, что имеется в виду, когда В.В. Серов говорит «характере, сущности». Эта часть нераскрыта. Если под сущностью понимать, как явствует из текста, воспалительную пролиферативную реакцию, то этого, на наш взгляд, недостаточно. Сущность – «внутреннее содержание предмета, выражающееся в единстве всех его многообразных свойств и отношений» (Большой энциклопедический словарь). И все-таки, начало этого единства – этиология. Так определение понятия «нозология» у всех начинается с этиологии.

Снова вернемся к термину «полиэтиологичность». Даже если данный термин имеет право на существование, то все равно должно быть ранжирование всех причин. Их не может быть много и одинаково равноценных. И если для инфекционного заболевания конкретный (единственный) возбудитель – явление обычное, то для неинфекционного (в прямом смысле этого слова) множество (как для гломерулонефрита) – это уже перебор. Мысль ясна. Нужно искать единственную причину. Когда говорят о гломерулонефрите как об иммунопатологии, все принимают вторичность иммунных реакций. Важно наличие антигена как триггера иммунной реакции. А сам антиген может быть и инфекционным, и неинфекционным.

Подход к нефропатиям (гломерулопатиям) как иммунным болезням не объясняет судьбы человека. Почему в одном случае возникает мезангио-пролиферативный гломерулонефрит, в другом – мезангиокапиллярный? Если искать ответ на этот вопрос в сфере этиологии, то попадем просто в темный лес. Для большинства нефропатий возбудителем (этиологией) являются микробы-комменсалы, т.е. наши сожители, постоянно присутствующие в организме и прекрасно с ним уживающиеся. Когда данный вопрос обсуждается в аудитории, обычно говорят все о той же полиэтиологичности. Лучший ответ нашим оппонентам дал Д.С.Саркисов [19]: «Причиной болезни следует считать фактор, без которого она не может возникнуть ни при каких условиях. Так, в отсутствие микроорганизмов не могут развиваться «соответствующие» каждому из них инфекционные болезни, как бы тяжелы ни были окружающие условия, и какими бы особенностями ни отличалась реактивность организма. То же касается различного рода травм (ожог, электро-

травма и др.). Основная причина болезни могла воздействовать на организм в далеком прошлом, но однажды вызванные ею изменения в биологической системе передаются из поколения в поколение, и каждый новый индивидуум оказывается больным по существу уже независимо от этой причины. Так бывает при наследственных болезнях, при которых в качестве главного этиологического фактора выступает непрерывно функционирующий мутантный ген (гемофилия и др.), появившийся когда-то в прошлом под влиянием того или иного патогенного фактора».

Естественно, «гена гломерулонефрита» пока не нашли, но стабильно открываемые «плохие» гены, ответственные за те или иные патологические процессы при нефропатиях, подводят нас к мысли, что все заболевания почек первично не иммуно-, а генетически обусловлены. Кстати, интуитивно эту мысль задолго до нас высказал Я.Л.Рапопорт: «нередко понятию «аутоантитело» автоматически придается смысл «причина болезни», несмотря на ряд противоречий в попытках обосновать эти взгляды и сомнительность доказательств. Если иммунопатология и играет какую-то роль в патогенезе болезней человека, то главным образом как вторичное наложение, включающееся в патогенетическую цепь. Однако раскрытие и доказательства такой роли требуют дальнейших убедительных исследований, дифференцированных для каждой болезни». Применительно к теории гломерулонефритов мы эту мысль высказывали более 20 лет назад.

Итак, повторимся, главная причина болезни – это тот фактор, наличие которого определяет возможность возникновения данного конкретного заболевания, отсутствие – исключает таковую (любое другое заболевание при этом может иметь место). В какой мере генетический фактор отвечает требованиям такого «единственного» причинного? Хорошо все выстраивается для моногенных болезней. Там все просто: один ген – одна болезнь. Гломерулонефрит, естественно, не из этих болезней. Полигенных заболеваний много, гораздо больше, чем моногенных.

А что же делать с прописными этиологическими факторами – разными бактериями, вирусами, свинцом, органическими растворителями, лекарствами и прочими, и прочими? Вопрос очень непростой. Отказаться от привычных понятий? Куда поместить инфекцию? Ведь кроме как на этиологию, она ни на что «не тянет». Сколько было разговоров о лекарственных нефритах! И почему-то не обсуждалась проблема избранности тех, кого эти лекарства наказывали гломерулонефритом. Все очень неоднозначно. Мы просто привыкли к мыс-

ли о том, что инфекция, лекарства и т.д. запускают иммунную реакцию. И все так безмятежно складывается. Но почему гломерулонефриты разные? Никто не дал удовлетворительного объяснения. А вот если главный виновник — ген или, скорее, гены, тогда разные формы гломерулонефрита можно объяснить разными сочетаниями экспрессированных дефектных генов. Это, естественно, гипотеза, но она лучше вписывается в происходящее, нежели традиционные взгляды.

Вернемся еще раз к так называемым «этиологическим факторам». Нельзя не заметить того, что ни один из них не проявил своего четкого пристрастия к той или иной конкретной форме гломерулонефрита. Ну не вписываются они в ранг причины! Если же этиологии придать статус факторов риска, по аналогии с гипертонической или ишемической болезнями, разве не встанет все на место?

В уже упомянутой статье В.В.Серова [18] обсуждается проблема «второй болезни»: «... вторая болезнь — вторая нозологическая форма, рождающаяся в течение или в связи с первой и освобождающаяся в дальнейшем от ее влияния. В терапевтической клинике это, к примеру, вторичный (АА) амилоидоз, развившийся спустя многие годы после перенесенного туберкулеза; прогрессирующая почечная недостаточность становится главным проявлением такой второй болезни. В хирургической клинике — это послеоперационные «осложнения», связанные порой не столько с погрешностями операции, сколько с особенностями индивидуальной тканевой реакции на вмешательство, например, спаечная болезнь после невинной аппендэктомии или даже лапаротомии».

При таком подходе к проблеме есть ряд открытых вопросов. «Осложнения» хирургического вмешательства, по-видимому, можно рассматривать как острое заболевание. В то же время В.В.Серов говорит об определенной предрасположенности к подобным осложнениям (особенности индивидуальной тканевой реакции). В таком случае операцию можно рассматривать как фактор риска реализации скрытого генетического дефекта. Но подобное утверждение требует доказательства такого дефекта. Без этих уточнений говорить о сущности осложнения очень трудно. Другая ситуация, на наш взгляд, проще.

Вряд ли стоит рассматривать туберкулез как этиологию амилоидоза. Сейчас мы стоим на пути последовательного утверждения генетической природы амилоидоза. В отношении семейного амилоидоза данный вопрос решен, его генетическая природа установлена. Выяснилось, что он является результатом мутации в гене, ответственном за

синтез молекулы транстиретина. Но это не единственная форма амилоидоза, при которой нарушен обмен транстиретина. Сам В.В.Серов пишет об этом [20] в статье о старческом амилоидозе. Может быть, и вторичные формы амилоидоза тоже связаны с тем же мутантным белком? Время покажет.

Очень серьезен вопрос о дроблении нозологических форм и понятии «нозологические группы заболеваний». Действительно, очень много близких заболеваний, различимых только при тонких серологических исследованиях. Или, как это имеет место в нефрологии, при тонких морфологических исследованиях биоптата почек (болезнь плотных депозитов и др.). Число таких нозологических форм будет расти по мере совершенствования технологий в медицине. Не проще ли пойти по предложенному нами пути? Еще раз повторим.

За основу выделения нозологической формы хронического заболевания берется единичный или множественный генетический дефект. Принятый до сих пор «этиологический фактор» (речь идет о неинфекционных заболеваниях) рассматривать как второй удар или как фактор риска. Включение последнего запускает патологический процесс, сохраняющий присущие ему (но не только ему) пато- и морфогенез. Клиническая картина в своей вариации в сочетании с особенностями морфологической картины может создавать варианты (типы, формы) этой нозологической формы. Последняя является базисным понятием и не должна, на наш взгляд, быть частью группового понятия однородных болезней. Применительно к нефрологии речь может идти о едином заболевании — *гломерулонефрите*. Вопрос о выделении второй нозологической группы — гломерулопатий — может решаться при детальном рассмотрении их составляющих.

Если мы можем считать себя пионерами в поиске новых закономерностей, то только в нашей стране. Мы уже упоминали предложение ВОЗ перейти от нозологической к синдромальной диагностике. Национальный Почечный Фонд США (National Kidney Foundation — NKF) пошел дальше. Наверное, сотрудники Фонда прочли наши мысли об относительности всех критериев конкретных форм нефропатий и предложили новый подход к решению проблемы структуризации заболеваний почек. В результате работы большой группы экспертов было принято определение понятия хронической болезни почек (ХБП — chronic kidney disease — CKD). ХБП была определена, как «наличие повреждения почек или снижения уровня функции почек в течение трех месяцев или более, независимо от диагноза» [21].

Очевидно, что, как было показано в настоящей статье, логика рассуждений вела к необходимости признания обобщенного понятия. Тем не менее, остановимся на узких местах этой концепции. Первое, что режет слух, – это объединение в одну группу разных по происхождению и природе заболеваний. Второе – в само определение заложен очень аморфный критерий – 3 месяца. Природа нефропатий такова, что вполне возможна первая клиническая манифестация в далеко зашедшей стадии почечной недостаточности. Далее, для больного, длительное время наблюдающегося у нефролога с конкретным нозологическим диагнозом, переход на стадию почечной недостаточности знаменует установление нового диагноза. Предложенные для такого случая формулировки с переводом ранее основного заболевания на второй уровень, режет слух. Но... ко всему можно привыкнуть.

Признаем, что реальная медицина пока еще беспомощна. Отдельные успехи только подчеркивают эту беспомощность. На наш взгляд, вся мировая медицина испытывает неудовлетворенность, иначе «они» не стали бы бить тревогу. И признаем, что наши усилия по эффективному лечению нефрологических больных начинаются на этапе снижения почек. Насколько плохо мы лечим сами гломерулонефриты, настолько успешно справляемся с почечной недостаточностью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Atkins R. Гломерулонефрит. *Нефрология и диализ* 2000; 2(4): www.dialysis.ru/magazine/2000_4/iiisemin/gn.php
2. Шулуток БИ. *Патология почек*. Медицина, Л., 1983; 296
3. Серов ВВ. Эволюция понятия «гломерулонефрит». *Клин мед* 2000; 78(9): 5–7
4. Bohle A, Gartner H, Laberke H, Kruck F. *The kidney. Structure and function*. Schattauer, N.Y., 1989; 604
5. Варшавский ВА, Проскурнева ЕП, Гасанов АБ и др. О дроблении некоторых морфологических форм гломерулонефрита. *Арх Патол* 1999; 61(5): 40–46
6. Рябов СИ. *Нефрология (руководство для врачей)*. СпецЛит, СПб., 2000; 672
7. Иванов АА, Гладских ОП, Богомазова СЮ и др. Роль фактора некроза опухоли α в результате внеклеточного матрикса и пролиферации мезангиальных клеток при нефротоксическом нефрите. *Арх Патол* 1999; 61(6): 27–30
8. Kimura M, Nagase V, Hishida A, Honda N. Intramesangial passage of mononuclear phagocytes in murine tipus glomerulonephritis. *Am J Path* 1987; 127: 149–156
9. Seljelid R Effector functions of macrophages. *Acta Med Scand* 1987; [Suppl 715]: 131–138
10. Hale GM, Howarth GS, Aarons I et al. Quantitation of glomerular angiotensin IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1989; 32: 5–9
11. Brenner BM. Why kidneys fail. *Jap J Nephrol* 1988; 30: 445–447
12. Zucchelli P, Zuccala A. Hypertension and renal dysfunction. [Review]. *Current Opin Nephrol Hypertns* 1996; 5: 97–101
13. Перов ЮЛ. *Функциональная морфология почки при экспериментальных артериальных гипертензиях*. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. М., 1981
14. Paczek L, Teschner M, Schaefer R et al. Proteinase activity in isolated glomeruli of Goldblatt hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens [A]* 1991; 13: 339–356
15. Шулуток БИ, Будай АП. Иммунологические аспекты артериальных гипертензий. *Тер арх* 1987; 59(4): 125–128
16. Шулуток БИ. *Вторичные нефропатии*. Медицина, Л., 1987; 208
17. Тареева ИЕ. Гломерулонефриты: клиника, лечение. *Русский мед журнал* 2000; 8(3): 121–124
18. Серов ВВ. О содержании основных клинических понятий – синдром, нозологическая форма, групповое понятие болезней. *Арх Патол* 1996; 58(3): 6–9
19. Саркисов ДС, Пальцев МА, Хитров НК. *Общая патология человека*. Медицина, М., 1997; 608
20. Серов ВВ. Старческий амилоидоз: от тетрады Шварца до наших дней. *Арх Патол* 1999; 61(6): 23–27
21. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [Suppl 1]: S1–S266

Поступила в редакцию 03.06.2005 г.

© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.61:92 Шулутко

БОРИС ИЛЬИЧ ШУЛУТКО (к 75-летию со дня рождения)



Борис Ильич Шулутко – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ. Лауреат Whos'sWho in the World за 1996-2000 гг., лауреат Международного Кембриджского биографического центра в номинациях «2000 выдающихся ученых XX века» за 1997-2002 гг. за вклад в мировую медицину и нефрологию.

Борис Ильич закончил 1-й Ленинградский медицинский институт (ныне Санкт-Петербургский государственный медицинский университет – СПбГМУ) им. акад. И.П. Павлова в 1953 году. По окончании института в течение 3-х лет работал больничным ординатором Медвежьегорской районной больницы Карельской АССР, с 1956 г. по 1967 г. – в объединенной больнице им. В.И.Ленина в Ленинграде больничным ординатором. С 1967 г. – ассистент Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института (ныне Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова – СПбГМА). С апреля 1971 г. – доцент, с марта 1979 г. – профессор кафедры госпитальной терапии, с ноября 1983 г. по апрель 1996 г. заведующий кафедрой

факультетской терапии СПбГМА. С 1996 года – консультант кафедры военно-морской и госпитальной терапии Военно-Медицинской академии; заведующий кафедрой внутренних болезней и с 2003 г. – ректор Санкт-Петербургского медицинского института Международного университета фундаментального образования.

Профессор Б.И. Шулутко – выдающийся отечественный интернист и ученый. Научной работой начал заниматься еще во время учебы в институте. В 1965 году защитил кандидатскую диссертацию, посвященную эффективности отечественных холинолитиков арпенала и месфенала при бронхиальной астме и экспериментальном бронхоспазме. В 1971 г. защищена докторская диссертация на тему «Функциональные и морфологические соотношения изменений печени и почек при их хронических заболеваниях» и в 1976 г. по материалам диссертации опубликована монография «Гепаторенальный синдром».

Борис Ильич – один из наиболее ярких представителей отечественной нефрологической школы. Он первым в СССР освоил все ступени метода клинической морфологии печени и почек, осуществляя хирургический, морфологический и клинический этапы анализа, выполнил совмещенные прижизненные нефро- и гепатобиопсии. Юбиляр является пионером в разработке концепции единой генетической природы артериальной гипертензии. Им сформулирована гипотеза об истощении синтеза простагландинов при диффузном нефросклерозе как важнейшей патогенетической ренопаренхиматозной составляющей хронической артериальной гипертензии. Б.И. Шулутко первым в России высказал положение о генетической природе гипертрофии левого желудочка и утолщения стенки резистивных сосудов до закрепления гипертензии, рассматривая эти изменения как патоморфологическую основу данного состояния. Наконец, он стал новатором среди отечественных специалистов в радикальном пересмотре концепции хронического пиелонефрита.

Выдающиеся научные достижения Бориса Ильича нашли отражение более чем в 20 монографиях, в том числе таких фундаментальных, как «Патология почек» (1983), «Вторичные нефропатии (1987)», «Артериальная гипертензия (1993)»,

двухтомное руководство по внутренним болезням (1994), «Болезни печени и почек» (1996), «Воспалительные заболевания почек (1998)», «Внутренняя медицина» (в 2-х томах, 1999). В 2001 году вышел фундаментальный труд – «Артериальная гипертензия 2000», в 2002 – «Нефрология», в 2004 г. – «Справочник терапевта» (3-е издание) и «Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней» (два издания).

Профессор Б.И. Шулуток создал уникальную школу терапевтов-нефрологов. Под его руководством выполнено 3 докторские и 30 кандидатских диссертаций. Он воспитал множество учеников, своих единомышленников, умело направляя умы молодых врачей на трудную дорогу сомнений и поисков истины. Самоотверженным трудом он снискал горячую любовь своих коллег и уважение самых непримиримых оппонентов. Борис Ильич – организатор и участник многих всероссийских и международных научных конгрессов и симпозиумов, член Правлений Санкт-Петербургского научного терапевтического общества им. С.П.Боткина, российских научных обществ нефрологов и кардиологов, член Международного общества нефрологов и Европейской нефрологической ассоциации, диссертационного совета при СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Борис Ильич в период Великой Отечественной войны находился в блокированном Ленинграде. Является ветераном Великой Отечественной войны. Награжден медалями «Ветеран труда», «В честь 60-летия полного освобождения Ленинграда от фашистской блокады», «60 лет Победы в Великой Отечественной войне», медалью «Dictionary of International Biography».

Мы знаем юбиляра, как чрезвычайно энергичного и очень интересного человека. Он отличается оригинальным мышлением и часто первым замечает то, что для других становится ясным намного позже. Поэтому идеи, отстаиваемые Борисом Ильичем, подчас вызывали и продолжают вызывать бурные дискуссии среди представителей нефрологического сообщества. Тем не менее его полемический дар и глубочайшее понимание проблемы иногда способны не оставить камня на камне от доводов оппонента.

Редколлегия журнала «Нефрология» выражает наилучшие пожелания Борису Ильичу и надеется, что он по-прежнему останется в числе наших наиболее активных и интересных авторов.

Редколлегия журнала «Нефрология».

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях, методы эфферентной терапии и т.д.). Журнал представляет информацию в следующем виде:

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения
- Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.)
- Материалы для последипломного образования по нефрологии
- Реклама.

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, выполненные преимущественно по заказам редакции.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12 через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210х295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста.

Текст и таблицы должны быть продублированы на дискете (3,5 дюйма)! Текстовый файл должен иметь расширение, соответствующее тому редактору, в котором он был набран (ТХТ или DOC), в нем не должно быть переносов, имена файлов должны быть латинскими. Желательно не выравнивать правую границу текста, не делать в набранном тексте никаких выделений (полужирный шрифт, курсив и т.д.). Все выделения следует отмечать в распечатке. Не надо вводить нецифровые символы (квадраты, кружки и т. д.).

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) введение; 5) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); 6) результаты; 7) обсуждение; 8) заключение; 9) таблицы; 10) подписи к рисункам; 11) иллюстрации; 12) библиографический список; 13) сведения об авторах.

Для обзоров, лекций, дискуссионных статей наличие реферата не требуется. Рубрикация этих работ может быть произвольной.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10 – 15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6 – 8 страниц, лекций и обзоров – 20 – 25 страниц.

При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки

даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В библиографические списки не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Титульный лист должен содержать: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа (аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т. д., недопустимы).

Реферат печатается на отдельной странице, он должен быть структурированным и *включать четыре обязательные рубрики:* а) цель исследования; б) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); в) результаты; г) заключение. Объем реферата должен быть не более 200 – 250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упомянуты все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывайте производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах.

Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в который помещается номер рисунка или таблицы.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей, не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы.

Объединение рубрик (например, «Результаты и обсуждение») недопустимо!

Таблицы. Каждая таблица печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упомина-

нию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При представлении на дискете таблицы следует записывать в отдельный файл (т.е. если статья содержит таблицы, желательно иметь два файла, текст без таблиц и отдельно таблицы). При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Подписи к иллюстрациям печатаются на отдельной странице через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в двух экземплярах (фотографии – на глянцева бумага). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации желательно продублировать на дискете в форматах *PCX, *TIF, *BMP, *JPG.

Библиографический список печатается на отдельном (ых) листе (ах) через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. Порядок составления библиографического списка следующий: а) автор (ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую), после точки с запятой – номера страниц, на которые конкретно ссылается автор. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В» («In») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее.

В библиографическом описании статьи из журнала

(после ее названия) приводится сокращенное название журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов – № тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц. В описаниях статей из иностранных журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно.

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в рекомендованных Index Medicus.

Примеры:

КНИГИ

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5-17
2. Ноздрачев АД. *Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы*. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8-89
3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44-50
4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465-478

ЖУРНАЛЫ

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер Арх* 1999; (6): 45-49
2. Davis LK, Angus RM, Calverley MA. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonare disease. *Lancet* 1999; 354 (15): 456-460
3. Zucchelli P, Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 2-5

Сведения об авторах печатаются на отдельном листе. Включают: фамилию, имя, отчество (полностью), место работы, должность, ученую степень и звание, полный почтовый адрес, номер телефона (с указанием кода города и, если статья представляется не из России, то и страны) каждого автора. Следует указать, с кем из авторов редакция может вести переписку и по возможности указать номер его факса и E-mail.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».

Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45861**; для предприятий и организаций – **45860**; годовая подписка – **47959**.

Абонемент на журнал газета НЕФРОЛОГИЯ		индекс издания 45861	
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 журнал газета НЕФРОЛОГИЯ		индекс издания 45861	
наименование издания		количество комплектов	
Стоимость подписки руб. коп.		Количество комплектов	
на 200 год по месяцам			
1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес	
Кому фамилия, инициалы		Телефон:	

Абонемент на журнал газета НЕФРОЛОГИЯ		индекс издания 45860	
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 журнал газета НЕФРОЛОГИЯ		индекс издания 45860	
наименование издания		количество комплектов	
Стоимость подписки руб. коп.		Количество комплектов	
на 200 год по месяцам			
1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес	
Кому фамилия, инициалы		Телефон:	

Абонемент на газету журнал 47959 индекс издания НЕФРОЛОГИЯ наименование издания <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 5%;">1</td><td style="width: 5%;">2</td><td style="width: 5%;">3</td><td style="width: 5%;">4</td><td style="width: 5%;">5</td><td style="width: 5%;">6</td><td style="width: 5%;">7</td><td style="width: 5%;">8</td><td style="width: 5%;">9</td><td style="width: 5%;">10</td><td style="width: 5%;">11</td><td style="width: 5%;">12</td></tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													Доставочная газета на журнал 47959 индекс издания НЕФРОЛОГИЯ наименование издания <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%; text-align: center;">Стоимость подписки</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">руб.</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">коп.</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">Количество комплектов</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #cccccc; height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> <td style="background-color: #cccccc; height: 20px;"></td> </tr> </table> на 200_ год по месяцам <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 5%;">1</td><td style="width: 5%;">2</td><td style="width: 5%;">3</td><td style="width: 5%;">4</td><td style="width: 5%;">5</td><td style="width: 5%;">6</td><td style="width: 5%;">7</td><td style="width: 5%;">8</td><td style="width: 5%;">9</td><td style="width: 5%;">10</td><td style="width: 5%;">11</td><td style="width: 5%;">12</td></tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы Телефон:	Стоимость подписки	руб.	коп.	Количество комплектов					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																														
Стоимость подписки	руб.	коп.	Количество комплектов																																																						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																														