

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 • № 4 • 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.Есян, И.Г.Каюков

Редакционная коллегия

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

Ответственный секретарь

И.И.Трофименко

Редакционный совет

А.Гадаев (Ташкент, Узбекистан), А.И.Гоженко (Одесса, Украина), К.Я.Гуревич (Санкт-Петербург, Россия), Э.Э.Звартау (Санкт-Петербург, Россия), Ф.Клим (Ганновер-Мюнден, Германия), Н.А.Колесник (Киев, Украина), Б.Г.Лукичев (Санкт-Петербург, Россия), А.М.Маклеод (Абердин, Великобритания), А.В.Набоков (Ганновер-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 • № 4 • 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 01.11.2005. Подписан в печать 28.11.2005.
Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 7. Тираж 600 экз.

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

Оригинал-макет и печать издательства «Левша. Санкт-Петербург».
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., 6,
тел./факс (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: 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., ЕСАЯН А.М., КАЮКОВ И.Г., КУЧЕР А.Г.
Концепция хронической болезни почек в педиатрии

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

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

КУЗЬМИН О.Б., ПУГАЕВА М.О., БУЧНЕВА Н.В.
Блокада почечных минералокортикоидных рецепторов:
новый подход к нефропротективной терапии
гипертензивных больных с хронической болезнью почек

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

СМИРНОВ А.В., ДОБРОНРАВОВ В.А.,
БОДУР-ООРЖАК А.Ш., ЗВЕРЬКОВ Р.В., КАЮКОВ И.Г.,
САНЧИ М.Н., ЧАМЗЫН К.М., КУЖУГЕТ Н.Э.,
ХОВАЛЫГ Д.В.

Распространенность и заболеваемость поздними
стадиями хронической болезни почек
в Республике Тыва

ШУТОВ А.М., МАРДЕР Н.Я., ХАМИДУЛИНА Г.А.,
МАШИНА Т.В.

Диагностика диастолической сердечной
недостаточности у больных с хронической
болезнью почек

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

Влияние «Триовита» на свободно-радикальное
окисление в тромбоцитах и сосудисто-тромбоцитарный
гемостаз у больных хроническим первичным
пиелонефритом

СМИРНОВ А.В., ПАНИНА И.Ю., ПЕТРИЩЕВ Н.Н.,
ДОБРОНРАВОВ В.А., МЕНШУТИНА М.А.,
ТУГУШЕВА Ф.А., ДЕГТЕРЕВА О.А., РУМЯНЦЕВ А.Ш.,
ТРОФИМЕНКО И.И., ГАРАНИНА А.Е.

Значение аннексина-5 в оценке тяжести эндотелиальной
дисфункции на доклинической стадии атеросклероза
у больных хронической болезнью почек

СИНЯЧЕНКО О.В., ИГНАТЕНКО Г.А., МУХИН И.В.,
КОШЕЛЕВА Е.Н.

Гипотензивная и ренопротекторная эффективность
длительного применения различных режимов
ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента
и блокаторов рецепторов ангиотензина-2
при ренопаренхиматозной гипертензии у больных
хроническим гломерулонефритом

ИГНАТЕНКО Г.А., МУХИН И.В., КОШЕЛЕВА Е.Н.

Влияние бета-адреноблокаторов на маркеры
прогрессирования хронического гломерулонефрита
у гипертензивных больных с сохранной и сниженной
функцией почек

НИЗАМЕТДИНОВ И.Н., БЕКЕТОВА Г.К., КУРЬЯЗОВА Ш.М.
Иммунологическая характеристика детей с хроническим
гломерулонефритом, ассоциированного вирусами
гепатита на фоне гемодиализа

РАЙНИЕНЕ Т., АСАКИЕНЕ Е., ЗЕЛВИС А.

Влияние отсроченной функции трансплантата на
выживаемость в течение года после трансплантации

LEADING ARTICLE

7 SMIRNOV A.V., ESSAIA N.A.M., KAYUKOV I.G., KUCHER A.G.
Conception of chronic kidney disease in pediatrics

REVIEWS AND LECTURES

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

19 KUZMIN O.B., PUGAEVA M.O., BUCHNEVA N.V.
Blockade of renal mineralcorticoid receptors: a new
approach to nephroprotective therapy of hypertensive
patients with chronic kidney disease

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

25 SMIRNOV A.V., DOBRONRAVOV V.A.,
BODUR-OORZHAK A.Sh., ZVERKOV R.V., KAYUKOV I.G.,
SANCHI M.N., CHAMZYN K.M., KUZHUGET N.E.,
KHOVALYG D.V.

Incidence and prevalence of late stages of chronic kidney
disease in the republic of Tuva

30 SHUTOV A.M., MARDER N.YA., KHAMIDULINA G.A.,
MASHINA T.V.

The diagnosis of diastolic heart failure in patients with
chronic kidney disease

35 GUDKOVA T.V., MIRSAEVA G.Kh., KAMILOV F.Kh.,
FAZLYEVA R.M.

Effects of Triovit on free radical oxidation in platelets
and platelet-vascular hemostasis in patients
with chronic primary pyelonephritis

41 SMIRNOV A.V., PANINA I.Yu., PETRISHCHYEV N.N.,
DOBRONRAVOV V.A., MENSUTINA M.A.,
TUGUSHEVA F.A., DEGTEREVA O.A., RUMYANTSEV A.Sh.,
TROFIMENKO I.I., GARANINA A.E.

Significance of Annexin-5 in evaluation of the degree of
endothelial dysfunction at the preclinical stage of
atherosclerosis in patients with chronic kidney disease

46 SINYACHENKO O.V., IGNATENKO G.A., MUKHIN I.V.,
KOSHELEVA E.N.

Hypotensive and renoprotective efficacy of a long-term
application of different regimens of inhibitors of the
angiotensin converting enzyme and blockers of receptors
of angiotensin-2 in renoparenchymous hypertension in
patients with chronic glomerulonephritis

53 IGNATENKO G.A., MUKHIN I.V., KOSHELEVA E.N.

Influence of β -adrenoblockers on markers
of progressing chronic glomerulonephritis in
hypertensive patients with saved and reduced function
of the kidneys

59 NIZAMETDINOV I.N., BEKETOVA G.K., KURIYAZOVA Sh.M.
Immunological characterization of children with chronic
glomerulonephritis associated with hepatitis viruses
against the background of hemodialysis

63 RAINIENE T., ASAKIENE E., ZELVYS A.

The impact of delayed graft function on graft survival one
year after transplantation

Экспериментальные исследования

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

Гипергомоцистеинемия усугубляет повреждения
нефрона при экспериментальной хронической
почечной недостаточности

ГОЖЕНКО А.И., ВЛАДИМИРОВА М.П., ТОПОР Е.А.

Ренальные дисфункции у белых крыс после
однократного введения гентамицина

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ**Актуальные проблемы урологии**

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., ДАНИЛЬЧЕНКО Д.И., КОРНЕЕВ И.А.,
АЛЬ-ШУКРИ А.С.

Прогностическая ценность флуоресцентной
цистоскопии с использованием 5-аминолевулиновой
кислоты у больных раком мочевого пузыря

ТКАЧУК В.Н., АЛЬ-ШУКРИ С.Х.,

ЛОЦТАН-МЕДВЕДЕВ А.К.

Наш опыт применения витапроста у больных
хроническим простатитом

КУЗЬМИН И.В.

К комплексному лечению гиперактивности мочевого
пузыря у женщин

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

ЕСАЯН А.М., СИПОВСКИЙ В.Г., ТИТОВА В.А.,
КЛЕМИНА И.К., ДУРАСОВ Р.В.

Случай диагностики вторичной болезни отложения
моноклональных иммуноглобулинов

**ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПО НЕФРОЛОГИИ**

СМИРНОВА Н.Н.

Наследственные формы нефрогенного
несахарного диабета

ШИШКИН А.Н.

Факторы роста и гломерулосклероз при диабетической
нефропатии

ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

КУЧЕР А.Г., КАЮКОВ И.Г.

Некоторые проблемы диагностики хронического
пиелонефрита

ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

Список книг по нефрологии и смежным областям
за 2005 год

Список диссертационных работ по нефрологии
и смежным областям за 2005 год

УКАЗАТЕЛИ

Систематизированный порядковый указатель статей,
опубликованных в Т. 9, журнала «нефрология» 2005 г.

Именной указатель

Experimental investigations

67 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.

Hyperhomocysteinemia exacerbates the nephron injuries
induced by experimental kidney failure

75 GOZHENKO A.I., VLADIMIROVA M.P., TOPOR E.A.

Renal dysfunctions in white rats after a single
administration of gentamicin

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

80 AL-SHUKRI S.Kh., DANILCHENKO D.I., KORNEEV I.A.,
AL-SHUKRI A.S.

Prognostic value of fluorescent cystoscopy with the
application of 5-aminolevulinic acid in patients with
urinary bladder carcinoma

84 TKACHUK V.N., AL-SHUKRI S.Kh.,

LOTSTAN-MEDVEDEV A.K.

Our experiences with the application of Vitaprost in
chronic prostatitis patients

89 KUZMIN I.V.

On complex treatment of hyperactivity of the urinary
bladder in women

PRACTICAL NOTES

93 ESSAIAN A.M., SIPOVSKY V.G., TITOVA V.A.,
KLEMINA I.K., DURASOV R.V.

A case of diagnosis of secondary disease of monoclonal
immunoglobulin deposition

**PROGRAMME OF CONTINUOUS
POSTGRADUATE EDUCATION ON
NEPHROLOGY**

98 SMIRNOVA N.N.

Hereditary forms of nephrogenic diabetes insipidus

104 SHISHKINA A.N.

Growth factors of glomerulosclerosis in diabetic
nephropathy

QUESTIONS AND ANSWERS

108 KUCHER A.G., KAYUKOV I.G.

Certain problems of diagnosis of chronic
pyelonephritis

DISCUSSION AND INFORMATION

111 List of books on nephrology and adjacent fields
published in 2005

111 List of dissertations on nephrology and adjacent fields
defended in 2005

INDEXES

113 Systematized numeral index of articles published in Vol.9
of Journal «Nephrology» in 2005

115 Index of names

© А.В.Смирнов, А.М.Есаян, И.Г.Каюков, А.Г.Кучер, 2005
УДК 616.61-036.12-053.2

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

КОНЦЕПЦИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК В ПЕДИАТРИИ

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

CONCEPTION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PEDIATRICS

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

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, педиатрия, концепция.

Key words: chronic kidney disease, pediatrics, conception.

Концепция хронической болезни почек (ХБП), разработанная специалистами Национального Почечного Фонда США (National Kidney Foundation – NKF) быстро получила распространение и благожелательно воспринята практически всем мировым нефрологическим сообществом [1]. Значимость данной концепции для отечественного здравоохранения также активно обсуждается в специальной литературе [2–6]. Украинские коллеги в этом направлении продвинулись еще дальше. Второй съезд нефрологов Украины принял резолюцию, рекомендующую внедрение понятия ХБП в широкую клиническую практику, узаконив его таким образом на территории страны [7].

Следует, однако, иметь в виду, что развернувшаяся в России дискуссия в отношении ХБП касается в основном взрослой популяции пациентов с хроническими заболеваниями почек. Тем не менее данная проблема в значительной мере касается и детей с почечной патологией, что и было отмечено как в отчете экспертов NKF, так и в дальнейших публикациях [1, 8].

Не являясь педиатрами, мы не берем на себя смелость давать какие-либо конкретные рекомендации нашим коллегам, взявшим на себя благородную и трудную миссию по оказанию помощи юным пациентам с тяжелой и сложной почечной

патологией. Поэтому единственной целью настоящей публикации следует считать приглашение отечественных «детских» нефрологов к дискуссии о целесообразности введения концепции ХБП в практику российской педиатрии.

Определение и классификация ХБП неоднократно подробно рассматривались в различных отечественных публикациях [2–6]. Поэтому здесь мы приведем их без дополнительных комментариев, только для удобства изложения, тех вопросов, которые предполагаем обсудить (табл.1 и табл. 2).

Важнейшей отличительной чертой ХБП является неуклонное прогрессирование патологического процесса в почечной ткани, что в конечном итоге приводит многих больных к заместительной почечной терапии (ЗПТ), которая является весьма дорогостоящим методом лечения и не решает всех проблем пациента. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что терминальная почечная недостаточность (ТПН – end stage renal disease) довольно редкая, но весьма важная проблема в детской популяции [9]. Так, по данным Австралийско-Новозеландского регистра ANZDATA ТПН, у детей выявляется с частотой от 5 до 10 случаев в год на 1 млн населения [10]. Сводные данные, представленные Н.К. Уар и соавт. [11], свидетельствуют о том, что выявление ТПН у детей в возрасте

Таблица 1

Критерии хронической болезни почек [1]

Критерии	Описание
1.	Повреждение почек продолжительностью ≥ 3 мес, которое проявляется в виде структурных или функциональных нарушений деятельности органа со снижением или без снижения СКФ. Данные повреждения манифестируют либо: - патоморфологическими изменениями почечной ткани, либо: - сдвигами в составе крови или мочи, а также изменениями при использовании методов визуализации структуры почек
2.	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² в течение трех и более месяцев, при наличии или отсутствии других признаков повреждения почек

Таблица 2

Классификация хронической болезни почек [1]

Стадия	Характеристика	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Рекомендуемые мероприятия
	Наличие факторов риска:	≥ 90	Наблюдение, мероприятия по снижению риска развития патологии почек
I	Поражение почек с нормальной или повышенной СКФ	≥ 90	Диагностика и лечение основного заболевания для замедления темпов прогрессирования и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений
II	Повреждение почек с умеренным снижением СКФ	60-89	Оценка скорости прогрессирования
III	Средняя степень снижения СКФ	30-59	Выявление и лечение осложнений
IV	Выраженная степень снижения СКФ	15-29	Подготовка к почечной заместительной терапии
V	Почечная недостаточность	< 15 или перевод на диализ	Почечная заместительная терапия (при наличии осложнений)

менее 15 лет составляет от 5–6 случаев на 1 млн соответствующей возрастной популяции в год в Европе, Японии и Сингапуре до 10–11 случаев в США. Нетрудно заметить, что эти цифры почти на два порядка ниже тех, которые характерны для заболеваемости ТПН в общей популяции [12–15 и мн. др.].

Заболеваемость и распространенность заболеваний почек в стадиях, не требующих проведения ЗПТ, у детского населения изучены сравнительно мало. Тем не менее результаты итальянского эпидемиологического исследования (ItalKid Project) показали, что число новых случаев хронической почечной патологии достигает 12,1 в год на 1 млн детской популяции соответствующего возраста [16]. Во Франции эта величина составила примерно 10,5 [17]; в Швеции – 7,7 случаев на 1 млн детского населения в год [18,19]. Следует, правда, иметь в виду, что авторы этих эпидемиологических разработок руководствовались разными критериями включения пациентов в исследование. Например, итальянские нефрологи учитывали больных с уровнем СКФ (определенной по формуле Schwartz) менее 75 мл/мин, тогда как шведские – менее 30 мл/мин.

Авторы цитированных выше эпидемиологических исследований при выявлении патологии почек ориентировались на ухудшение функционального состояния органа. Однако очевидно, что заболевания почек вовсе не обязательно сразу приводят к уменьшению СКФ. Например, само определение ХБП в качестве одного из оснований для выявления данного состояния включает наличие «сдвигов в составе крови или мочи» со снижением или без снижения СКФ (см. табл.1). В таком контексте наибольший интерес приобретает опыт стран Азиатско-Тихоокеанского региона. В ряде этих государств действуют программы «скрининга мочи у детей для предотвращения хронической болезни почек» [11, 20]. Суть этих программ сводится к

обследованию школьников разных возрастных групп путем выполнения элементарного анализа мочи (с помощью диагностических «полосок»), позволяющего выявлять гематурию и протеинурию. Старт таким программам был положен в Японии в 1973 г. [21]. Позже такие обследования детей на национальном уровне начались на Тайване и в Южной Корее и в более ограниченном масштабе в Малазии и Сингапуре [11]. Последние обобщения наиболее значительного японского опыта в реализации данных программ показали, что у школьников младших классов (возраст 6–11 лет) изменения в анализах мочи наблюдаются в 0,52% и их распространенность возрастает до 0,75% у детей старших возрастных групп. Основной причиной таких нарушений являются гломерулярные заболевания [20]. Сравнительно небольшие относительные показатели распространенности гематурии/протеинурии в обследованных контингентах приобретают совсем другое звучание при пересчете их в абсолютное выражение с учетом численного состава изученных популяций (миллионы людей). Эти данные служат дополнительным подтверждением медико-социальной значимости хронической почечной патологии у детей и подростков. Стоит заметить и то, что раннее выявление аномалий состава мочи дает основания для дальнейшего углубленного обследования, назначения соответствующего лечения и выбора мер вторичной профилактики. Именно с таким подходом японские педиатры-нефрологи связывают тот факт, что в их стране число детей и молодых людей, которым ежегодно начинают ЗПТ, примерно вдвое ниже, чем, например, в США (см. выше) [20]. Данная точка зрения подтверждается и результатами, полученными на Тайване, где реализация программы скрининга мочи у школьников началась в 1990 г. На этом острове число детей в возрасте 6–15 лет, которым требовалось начало диализа, снизилось с 19 на 1 млн в 1992 г. до 8 на 1 млн в 1997 [22].

Несмотря на относительно небольшое число таких больных, нахождение детей на ЗПТ создает множество трудностей, как для них самих, так и их семей [23]. Качество жизни этих маленьких или юных пациентов остается невысоким [10,24]. Они менее удовлетворены состоянием своего здоровья по сравнению со сверстниками и менее активны. С другой стороны такие дети являются более «домашними» и имеют меньший риск асоциального поведения [24]. Хотя, наверное, все нормальные родители согласились бы на любые проблемы, лишь бы вернуть здоровье своему ребенку.

Пациенты, начавшие получать ЗПТ в детском или подростковом возрасте, став взрослыми, продолжают испытывать различные социальные и психологические трудности. Например, как показали результаты исследований, проведенных в Голландии, несмотря, в целом, на неплохое качество жизни, для них характерны более низкий профессиональный уровень и образование. Коэффициент IQ у таких людей также меньше, чем у здоровых сверстников и они реже получают работу, даже если стремятся к этому. Кроме того, они зачастую продолжают жить с родителями и редко могут создать собственные семьи [25, 26].

У людей, начавших лечение ЗПТ в детстве, отмечается высокий уровень общей летальности. По данным австралийских нефрологов в такой когорте десятилетняя выживаемость составила 79%, а двадцатилетняя – 66%. При этом летальность в данной выборке была в 30 раз выше, чем у детей, не имевших ТПН [9]. Примерно аналогичные цифры общей летальности были найдены и работе, выполненной в США [27]. Результаты уже цитированного голландского исследования показали, что из всех детей, начавших получать ЗПТ в период с 1972 по 1992 гг. к 1998–2000 гг. умерло около 25% [26].

Одной из важнейших проблем, тесно связанной с хронической почечной патологией, являются высокая частота повреждений сердечно-сосудистой системы (ССС) [28,29]. В отношении детской и подростковой популяций этот вопрос разработан хуже, чем в отношении взрослых. Тем не менее,

имеющиеся данные свидетельствуют о высоком уровне кардиоваскулярных рисков у детей с хронической почечной патологией как получающих, так и не получающих ЗПТ [9, 26, 27, 30–32 и др.]. Осложнения со стороны ССС являются одной из основных (если не основной) причиной смерти таких пациентов. В частности, от 21% до 45% детей и подростков, умерших в ходе проведения диализа, погибали именно от кардиоваскулярных нарушений [9, 27, 33, 34]. При этом высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и высокая кардиоваскулярная летальность у детей, получающих ЗПТ, ассоциируются с частым выявлением у них гипертрофии левого желудочка и дислипидемии [35–37].

У молодых людей, получавших в детстве ЗПТ, в том числе перенесших успешную трансплантацию почек, выраженность кальцификации коронарных сосудов и толщина комплекса интима-медиа каротидных артерий значительно превышали значения, соответствующие здоровым лицам аналогичного возраста. При этом частота выявления повреждений артерий была связана с наличием «нетрадиционных» факторов риска атерогенеза: воспаления, гиперпаратиреоза, нарушений кальций-фосфорного гомеостаза и гипергомоцистеинемии [38].

Наблюдения, проведенные у взрослых, привели к однозначному заключению о том, что более высокий уровень артериального давления (АД) тесно связан с большей скоростью снижения функции почек у пациентов с нефропатиями диабетической и недиабетической природы, а также в общей популяции. Например, эксперты NKF проанализировали результаты 26 исследований взрослых пациентов, в которых найдена достоверная взаимосвязь между гипертензией и прогрессированием ХБП [1].

У детей с почечной патологией гипертензия встречается достаточно часто. В частности, в одном из отчетов американского исследования NAPRTCS было упомянуто, что 34% детей с почечной дисфункцией получали антигипертензивную терапию. При этом нужда в таком лечении была наиболее высокой у больных с поликистозом почек (83%) или гломерулопатиями (71%) [39]. Тем не менее в отличие от взрослых до последнего времени практически не существовало доказательств того, что гипертензия у детей с заболеваниями почек ассоциируется с более быстрым развитием дисфункции органа. В этом плане интересна еще одна работа, также построенная на материалах NAPRTCS [40]. Из 3834 детей и подростков с патологией почек в возрасте от 2 до

Таблица 3
Нормальные значения СКФ у детей и подростков [8]

Возраст (пол)	СКФ (среднее $\pm$ SD, мл/мин/1,73 м ²)
1 нед. (мальчики и девочки)	41 $\pm$ 15
2–8 нед. (мальчики и девочки)	66 $\pm$ 25
> 8 нед. (мальчики и девочки)	96 $\pm$ 22
2–12 лет (мальчик и девочки)	133 $\pm$ 27
13–21 лет (юноши)	140 $\pm$ 30
13–21 лет (девушки)	126 $\pm$ 22

17 лет повышенные уровни АД выявлены у 1874 (48%). Только систолическая гипертензия присутствовала в 41% случаев, исключительно диастолическая – в 28%, систолическая и диастолическая совместно – в 34%. Статистический анализ с использованием метода Kaplan-Meier показал, что как систолическая, так и диастолическая гипертензия достоверно связаны с более быстрым нарастанием выраженности почечной недостаточности. В то же время построение регрессионных моделей мультивариантного анализа Cox дало основание полагать, что только систолическая гипертензия является независимым предиктором прогрессирования почечной патологии у детей [40]. Данные о влиянии именно систолической гипертензии на течение почечной недостаточности в детской популяции были подтверждены и в некоторых других исследованиях [41, 42].

Значимость протеинурии как фактора риска прогрессирования хронических заболеваний почек у взрослых едва ли требует обсуждения. У детей ее роль в таком плане изучена меньше. Тем не менее известные сведения позволяют полагать, что даже умеренная протеинурия (> 50 мг/кг массы тела/сут) является значимым предиктором нарастания выраженности ренальной дисфункции у детей с почечной патологией [41]. Эти данные нашли подтверждение в работе М. Litwin [42], который показал, что у детей с признаками недостаточности почек частота протеинурии и выраженность артериальной гипертензии были достоверно больше у пациентов с прогрессивно снижающейся функцией органа, по сравнению с теми больными, у которых она оставалась стабильной или улучшалась.

С вопросами о роли артериальной гипертензии и протеинурии в прогрессировании хронических заболеваний почек у детей тесно связана и проблема эффективности ренопротективной терапии у таких больных. Это направление в педиатрической нефрологии разработано значительно хуже, чем во «взрослой». Как правило, оно изучалось в небольших по объему или ретроспективных исследованиях, обычно при назначении ингибиторов ангиотензин I-превращающего фермента (иАПФ). Эти препараты использовались у детей с патологией почек и наличием повышения АД или протеинурии [43]. Тем не менее назначение ренопротективной терапии детям, даже с негломерулярными нефропатиями, в 50% случаев приводило к улучшению функционального состояния почек [42]. В другом исследовании изучались антигипертензивная и антипротеинурическая активность рамиприла у 397 детей с исходным уровнем СКФ от 11 до 80 мл/мин. Показана высокая эффективность препарата

в отношении снижения уровня АД и экскреции белка. При этом протеинурия уменьшалась в равной степени (в среднем на 50%) как у больных с гиподиспластическими нефропатиями, так и гломерулонефритами [44]. К сожалению, практически нет достоверных данных в отношении ренопротекторного эффекта блокаторов AT_1 -рецепторов ангиотензина II (AT_1 -Б) и, тем более, комбинированного применения иАПФ и AT_1 -Б у детей и подростков с заболеваниями почек [43]. В детской популяции больных с хронической почечной патологией еще менее ясна значимость других подходов к ренопротекции. Например, противоречивы данные о результатах систематического лечения дислипидемии с использованием статинов, фибратов и других средств [45].

Тем не менее и имеющиеся сведения дают серьезные основания полагать, что общепринятая ренопротективная терапия оказывается достаточно надежным средством для замедления снижения функции почек и уменьшения выраженности таких предикторов прогрессирования хронических нефропатий, как протеинурия и гипертензия в детской популяции нефрологических больных.

Анемия – другой важный фактор риска не только прогрессирования ХБП, но и развития сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с патологией почек [28]. При ХБП анемия является одной из причин гипертрофии и дилатации левого желудочка, участвует в процессах ремоделирования сосудов, способствует прогрессированию склероза почечной ткани [28, 46, 47]. У подростков с различной степенью нарушения функции почек, включая пациентов, получающих ЗПТ, анемия была выявлена в 70% случаев. При этом наличие данного синдрома ассоциировалось с отчетливым ухудшением качества жизни таких пациентов по сравнению с больными, у которых анемия не регистрировалась [48].

Таким образом, хронические заболевания почек у детей имеют большую степень сходства по тем характеристикам их течения и прогрессирования, которые послужили основаниями для введения понятия ХБП у взрослых. Поэтому они полностью подтверждают целесообразность принятия данной концепции в педиатрии [1, 8].

Тем не менее, рассматривая проблему ХБП у детей, нельзя не учитывать целый ряд специфических моментов, характерных именно для этой популяции. Многие из них связаны с особенностями детского организма, который, несмотря ни на что, продолжает развиваться и расти.

Одним из наиболее существенных отличий является этиология ХБП. Как свидетельствуют ма-

териалы доступных исследований, у детей, в отличие от взрослых, в этиологической структуре ХБП преобладают различные варианты врожденной и наследственной патологии почек. Например, по данным ItalKid Project, такие разные виды гиподисплазий послужили причиной ХБП в 57,5% случаев [16]. В другой уже цитированной работе среди нормотензивных детей дисплазия как основа ХБП отмечена в 16,3% наблюдений, а другие «врожденные/семейные» заболевания – в 47,6%. Среди пациентов с наличием гипертензии эти показатели составили 13,3 и 42,8%, соответственно [40]. Преобладание врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей в этиологии ХБП в детском возрасте отмечено и в других исследованиях [42]. С другой стороны, на долю различных гломерулопатий у детей с патологией почек приходится от 6,9 до 17,9% [16,40], тогда как указания на сосудистый нефроангиосклероз или диабетическую нефропатию, в силу объективных обстоятельств, практически отсутствуют.

Еще одна важная особенность у детей связана с подходами к диагностике и оценке тяжести данного состояния. Как следует из классификации и определения ХБП, СКФ является одним из важнейших параметров, позволяющих не только устанавливать стадию ХБП, но и, в ряде случаев, диагностировать это состояние (см. выше). При этом у взрослых в обычной клинической практике рекомендуется оценивать величину СКФ по формулам MDRD или Cockcroft-Gault [1]. При оценке СКФ в детской популяции следует иметь в виду, что у молодых взрослых нормальные значения данного параметра составляют порядка 120–130 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела. В то же время уровень СКФ оказывается гораздо меньшим в раннем младенческом возрасте, даже если ее величина корректируется на площадь поверхности тела, и постепенно возрастает соответственно увеличению размеров тела ребенка к двум годам жизни [49]. Следовательно, нормативные значения СКФ, которые используются для дефиниции стадий ХБП (см. табл. 2), могут применяться только у двухлетних и более старших детей [8]. Сориентироваться в возрастных нормах СКФ может помочь табл. 3 [8].

Как бы то ни было, клинические рекомендации NKF предлагают оценивать величину у детей СКФ по формулам Schwartz (1) и Counahan (2) [1,8]:

Ссг (мл/мин/1,73 м²) = 0,55 × Рост (см) / Scr (мг/дл) (1)

СКФ (мл/мин/1,73 м²) = 0,43 × Рост (см) / Scr (мг/дл) (2),

где: Ссг – клиренс креатинина, Scr – концентрация креатинина в сыворотке крови. В уравнении Schwartz константа, используемая у детей в возрасте до года, должна равняться 0,45, возрастая у подростков мужского пола до 0,7. Для пересчета концентрации креатинина в сыворотке крови, выраженной в мкмоль/л, в мг/дл ее следует умножить на 0,0113.

Следует иметь в виду, что «расчетные» методы для оценки СКФ, основанные на концентрации сывороточного креатинина у детей (как и у взрослых), нельзя использовать в определенных ситуациях. Исследования, связанные с количественным (обычно суточным) сбором мочи (в частности, определение клиренса креатинина общепринятым способом), целесообразны [8]:

- у индивидуумов, с особым характером питания (вегетарианцы, лица, употребляющие пищевые добавки, содержащие креатин) и уменьшением мышечной массы (ампутации, белково-энергетическая недостаточность, мышечные дистрофии);
- при оценке диеты и нутриционного статуса;
- при решении вопроса о начале диализа.

Список специфических вопросов, которые приходится решать при составлении плана лечебно-диагностических мероприятий у ребенка с патологией почек не исчерпывается приведенными выше. В частности, в детской популяции больных с ХБП существуют особенности, связанные с ролью возраста, антропометрических характеристик, нутриционного статуса, подходов к оценке выраженности протеинурии и др. Однако нам не хотелось бы углубляться в эту тематику. Мы надеемся, что по этим и другим проблемам, относящимся к целесообразности введения концепции ХБП в практику отечественной педиатрии, более квалифицированно выскажутся наши коллеги – педиатры-нефрологи. Журнал «Нефрология» в любое время готов предоставить им для этого свои страницы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. National Kidney Foundation. K/DOQI 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 и др. 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 АЮ, Томилина НА. «К/ДОКИ» обращается к истокам хронической почечной недостаточности (О новом разделе Рекомендаций К/ДОКИ по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек). *Нефрология и диализ* 2004; 6(3): 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. II З'їзд нефрологів України. Харків, вересень, 24-25, 2005
8. Hogg RJ, Furth S, Lembley KV et al. National Kidney Foundation's kidney disease outcomes quality initiative clinical practice guidelines in children and adolescents: Evaluation, classification and stratification. *Pediatrics* 2003; 111: 1416-1421
9. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2654-2662
10. Walker RJ. Paediatric report. In: Disney APS, ed. *The twenty second reports: Australian and New Zealand Dialysis and Transplantation Registry* 1999. Adelaide, Australia: ANZDATA Registry, 1999; 90-97
11. Yap HK, Quek CM, Shen Q et al. Role of urinary screening programmes in children in the prevention of chronic kidney disease. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34: 3-7
12. Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67 [suppl 94]: S14-S18
13. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Epidemiology of chronic kidney disease in Italy: Possible therapeutical approaches. *J Nephrol* 2003; 16: 1-10
14. 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
15. Schieppatti A, Remuzzi G. Chronic renal disease as a public health problem: Epidemiology, social and economic implication. *Kidney Int* 2005; 68 [suppl 98]: S7-S10
16. Adrissino G, Dacco V, Testa S et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: Data from the ItalKid Project. *Pediatrics* 2003; 111: 1382-387
17. Deleau J, Andre JL, Briancon S, Musse JP. Chronic renal failure in children: an epidemiological survey in Lorraine (France). *Pediatr Nephrol* 1994; 11: 472-476
18. Esbjorner E, Aronson A, Berg U et al. Children with chronic failure in Sweden 1978-1985. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 249-252
19. Esbjorner E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986-1994. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 438-442
20. Murakami M, Hayakawa M, Yanagihara T, Hukunaga Y. Proteinuria screening for children. *Kidney Int* 2005; [suppl 94]: S23-S27
21. Murakami M, Yamamoto H, Ueda I et al. Urinary screening of elementary and junior high-school children over a 13-year period in Tokyo. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 50-53
22. Lin CY, Sheng CC, Chen CH et al. The prevalence of heavy proteinuria and progression risk factors in children undergoing urinary screening. *Pediatr Nephrol* 2002; 14: 953-959
23. Henning P, Tomlinson L, Rigden SP et al. Long term outcome of treatment of end stage renal failure. *Arch Dis Child* 1988; 63: 35-40
24. Gerson AC, Riley A, Fivush BA et al. Assessing health status and health care utilization in adolescents with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(5): 1427-1432
25. Groothoff JW, Grootenhuys MA, Offringa M et al. Social consequences in adult life of end-stage renal disease in childhood. *J Pediatr* 2005; 146(4): 512-517
26. Groothoff JW. Late somatic and psycho-social consequences of renal insufficiency in children. *EDTA ERCA* 2004; 30(4): 222-225
27. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end stage renal disease. *J Pediatr* 2002; 141: 191-197
28. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15
29. Мухин НА, Моисеев ВС, Кобалава ЖД и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер арх* 2004; (6): 39-46
30. Chavers BM, Herzog CA. The spectrum of cardiovascular disease in children with predialysis chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004; 11(3): 319-327
31. Parekh RS, Giddin SS. Cardiovascular complications in pediatric end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(2):125-131
32. Mitsnefes MM. Cardiovascular morbidity and mortality in children with chronic kidney disease in North America: lesson from the URSD and NAPRTCS databases. *Perit Dial Int* 2005; 25 [suppl 3]: S120-S122
33. Renal Data System. USRDS 2003 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, Md.: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2003
34. North America Pediatric Renal Transplantation Study (NAPRTCS). 2003 Annual report: renal transplantation, dialysis, chronic renal insufficiency. Rockville, Md.: EMMES, 2003
35. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM et al. Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: prevalence and predictors. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 898-902
36. Bakaloglu SA, Ekim M, Tumer N, Soyulu K. The effect of CAPD on the lipid profile of pediatric patients. *Perit Dial Int* 2000; 20: 568-571
37. Silverstein DM, Palmer J, Polinsky MS et al. Risk factors for hyperlipidemia in long-term pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 105-110
38. Oh J, Wunsch R, Turzer M et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106: 100-105
39. Fivush BA, Jabs K, Neu AM et al. Chronic kidney insufficiency in children and adolescents: The 1996 annual report of NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 328-337
40. Mitsnefes M, Ping-Leung Ho, Mcenery PT. Hypertension and progression chronic renal insufficiency in children: A report of North American pediatric renal transplant cooperative study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2618-2622
41. Wingen AM, Fabian-Bash C, Schaefer F, Mehls O. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children: A report of European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Children. *Lancet* 1997; 349: 1117-1123
42. Litwin M. Risk factors for renal failure in children with non-glomerular nephropathies. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(2): 178-186
43. Hilgers KF, Dotsch J, Rascher W, Mann JF. Treatment strategies in patients with chronic renal disease: ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists, or both? *Pediatr Nephrol* 2004; 19(9): 956-961
44. Wuhl E, Mehls O, Shaefer F, ESCAPE Trial Group. Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004; 66(2): 768-776
45. Saland JM, Ginsberg H, Fisher EA. Dyslipidemia in pediatric renal disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14(2): 197-204
46. 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
47. Hegarty J, Foley RN. Anaemia, renal insufficiency and cardiovascular outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 [suppl 1]: 102-104
48. Gerson A, Hwang W, Fiorenza J et al. Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(6): 1017-1023
49. Atiyeh BA, Dabbagh SS, Gruskin AB. Evaluation of renal function during childhood. *Pediatr Rev* 2001; 17: 175-179

Поступила в редакцию 17.07.2005 г.

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

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

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

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

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

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

Ключевые слова: Гемодиафильтрация, гемодиализ, амилоидоз, анемия.

Key words: hemodiafiltration, hemodialysis, amyloidosis, anemia.

В первой части настоящего обзора [1] были рассмотрены физические и физико-химические основы конвекционных и диффузионных методик экстракорпоральной детоксикации, история развития гемофильтрации, а также современные варианты конвекционных технологий. В данном сообщении обсуждается воздействие конвекционных методов детоксикации на различные клинические аспекты у больных, страдающих терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), а также технические трудности внедрения этих вариантов интенсивной терапии.

Клинические аспекты

Сердечно-сосудистая система (ССС). Кардиоваскулярная нестабильность в ходе сеанса гемодиализа является важной клинической проблемой для большого контингента пациентов, страдающих терминальной стадией ХПН. Проблемы некорригуемой гипертензии, интрадиализной гипотонии [2], повышают риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Накопление и недостаточная элиминация из плазмы крови больных триглицеридов, холестерина, гомоцистеина ведет к значимой прогрессии атеросклероза и, как следствие, – увеличению риска смертности. Конвекционные методики обладают большими возможностями коррекции многочисленных осложнений ССС. В ходе экспериментальных работ, продолжавшихся в течение 7 лет, включивших в себя оценку 4750 сеансов гемодиафильтрации (ГДФ) с общей инфузией 11 7000 л замещающего раствора в группе из 13 пациентов, F. Pizzarelli и соавт. [3] были показаны лучшие гемодинамическая стабильность и толерантность процедуры ГДФ по сравнению с

гемодиализом. В двух проспективных нерандомизированных исследованиях Р. Alteri и соавт. [4, 5] указывалось на снижение частоты эпизодов интрадиализной гипотонии при применении on-line преддилюционной гемодиафильтрации по сравнению с High-flux диализом. С другой стороны, в работе F. Locatelli и соавт. [6], заключавшейся в двухгодичном проспективном рандомизированном исследовании с наблюдением за 4-мя группами пациентов, получавших различные виды диализной терапии, значимой разницы в частоте возникновения интрадиализной гипотонии между диффузионными и конвекционными методиками получено не было. Однако авторы отмечают в целом низкий общий уровень подобного рода осложнений во всех группах больных. Хотелось бы выделить работу немецких авторов, направленную на изучение влияния ГДФ на уровень гомоцистеина (Нсу), современного предиктора прогрессии атеросклероза. В cross-over исследовании [7] оценивался уровень Нсу у четырех пациентов, получавших терапию постдилюционной ГДФ, и сравнивался с таковым у пациентов на гемодиализе (ГД) в ходе процедуры экстракорпоральной детоксикации, а также в междиализный период. На фоне лучшей элиминации Нсу в ходе ГДФ авторы отмечали быстрое возрастание уровня Нсу уже через 4 часа после процедуры. Данный феномен «рикошета» присутствовал только в группе пациентов, получавших терапию ГДФ. Однако маленькая выборка и отсутствие рандомизации требует повторной оценки данных в длительном многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании. Группа японских исследователей [8] наблюдала 7 пациентов, страдающих застойной сердечной недоста-

точностью с мультиорганными поражениями на этом фоне в ходе продолжительной (72 часа) гемодиализации. Отмечалось улучшение гемодинамических показателей, возрастание тканевой оксигенации.

Анемия. Данная проблема занимает одну из ведущих позиций среди осложнений у пациентов, страдающих терминальной ХПН. Прогрессирование анемии приводит к усугублению течения таких патологий, как ишемическая болезнь сердца, хроническая церебро-васкулярная недостаточность и т.д. Совокупность двух факторов: подавление кроветворного ростка токсическими продуктами деградации белка и отсутствие выработки эритропоэтина – в значительной мере определяют низкие уровни гемоглобина и гематокрита у пациентов. Коррекция этого осложнения включает в себя комплекс лечебных мероприятий с применением в/в препаратов железа и эритропоэтина.

Благодаря возможности элиминации более широкого спектра токсинов, гемодиализация позволяет уменьшить супрессивный эффект на систему кроветворения. В работе итальянских авторов в ходе двухгодичного наблюдения за пациентами, получавшими терапию ГДФ, было показано прогрессивное нарастание уровня гемоглобина и гематокрита на фоне параллельного уменьшения доз эритропоэтина. [9]. Схожие результаты были получены московскими исследователями [10,11]. В группе пациентов, получавших терапию ГДФ один раз в неделю и ГД два раза в неделю, по сравнению со стандартной заместительной терапией ГД дозы эритропоэтина были сравнимо меньше. Группа тайваньских ученых [12] в ходе длительного наблюдения за 92 пациентами, получавшими терапию ГДФ, установила, что при длительном применении конвекционных технологий помимо снижения общего количества вводимого эритропоэтина на фоне возрастания уровня гемоглобина и гематокрита, отмечается лучшая усваиваемость железа.

Амилоидоз. Проблемы диализного амилоидоза описываются в литературе начиная с середины 70-х годов, что связано с увеличением продолжительности жизни больных на хроническом гемодиализе [13]. Было установлено, что ткани, иссеченные при операциях высвобождения ущемленного срединного нерва при карпальном синдроме, содержат гиалиновый материал, обладающий многими тинкториальными свойствами амилоида, однако не реагирующий с большинством антиамилоидных сывороток. Только в 1986 году стало ясно, что речь идет о новом типе амилоида, фибриллы которого сформированы β_2 -микроглобулином (β_2 -МГБ) [14–16]. Он представляет собой пептид мо-

лекулярной массой 11818 D, состоящий из 99 аминокислотных остатков. В организме β_2 -МГБ локализуется главным образом на поверхности клеток, где он является составной частью антигенов основного комплекса гистосовместимости HLA1. В норме этот пептид, скорость образования которого в организме составляет около 25 молекул в 1 мин (120 мкг/кг в час), после фильтрации в клубочках почки полностью катаболизируется в проксимальных почечных канальцах, поэтому с мочой в сутки его выделяется около 0.3мг. При уремии катаболизм β_2 -МГБ резко снижается (период полувыведения, равный у здоровых 107 мин, увеличивается в десятки раз) и, несмотря на возрастание экскреции, его уровень повышается в крови до 20-60 мг/л (в норме 2,0–2,5 мг/л). Особенности β_2 -МГБ – в его способности специфически взаимодействовать с различными видами коллагена, что является определяющим механизмом его аккумуляции в тканях больных, находящихся на хроническом гемодиализе. Кроме того, предполагается, что модифицированный β_2 -МГБ (под воздействием свободных радикалов кислорода) обладает способностью активировать моноциты/макрофаги, стимулируя тем самым продукцию интерлейкина 1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа [17].

Места отложения амилоида у больных на диализе в целом типичны. Это межпозвоночные диски, преимущественно шейного отдела позвоночника, что приводит к формированию деструктивной спондилоартропатии; суставные поверхности – артропатия; костная ткань, в которой скопление амилоидных масс рентгенологически симулирует наличие кист и обуславливает патологические переломы.

Гемодиализ не влияет на уровень плазменной концентрации β_2 -МГБ. Применение гемодиализа в качестве способа коррекции данного осложнения диализной терапии описано многими авторами. Заслуживает внимания работа итальянских исследователей [18], в которой проводился сравнительный анализ влияния на плазменный уровень β_2 -микроглобулина high-flux гемодиализа и on-line ГДФ. Определение уровня β_2 -микроглобулина проводилось, как в интра- так и в междиализный период. Была показана значимая разница между двумя способами экстракорпоральной детоксикации. Благодаря применению ГДФ отмечалось более значимое снижение уровня β_2 -микроглобулина в ходе сеанса заместительной терапии, а также в течение всего междиализного периода. В исследованиях бельгийских авторов [19] было показано, что суммарное количество β_2 -микроглобулина в диализате сопоставимо с нормальным уровнем

дневной продукции данного вещества у человека. Исследование японского диализного регистра [20] в период с 1998–1999 гг. (1196 человек) выявило снижение риска развития диализ-обусловленного амилоидоза у пациентов, получающих терапию конвекционными методиками. Уровень риска при применении ГД соответствовал – 1, high-flux гемодиализа – 0.489, off-line ГДФ – 0.117, on-line ГДФ – 0.013. Изучение регистра данных Ломбардии [21] в период с 1983 по 1995 г. (6440 человек) выявило 44% снижение риска возникновения синдрома «карпального канала» и/или костно-суставных поражений при применении ГФ или ГДФ.

Кальций-фосфорный баланс. В настоящее время известны многие факторы, прямо или косвенно вызывающие нарушения кальций-фосфорного (Ca-P) обмена при ХПН. Еще в начальных стадиях ХПН, согласно теории Бриккера и Златопольского, вследствие повреждения и гибели части нефронов возникает сначала транзиторная гиперфосфатемия, приводящая к снижению концентрации ионизированного кальция (Ca_i) за счет непосредственного связывания последнего, а также опосредованно через подавление гидроксирования $25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Таким образом, гиперфосфатемия, снижение концентраций Ca и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке стимулируют синтез и секрецию ПТГ. В результате действия паратиреоидного гормона (ПТГ) на костную ткань и почки нормализуется уровень фосфатов, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и Ca_i , но при более высоких значениях ПТГ [22]. По мере нарастания ХПН увеличивается задержка фосфатов, и гиперфосфатемия становится постоянной. Вследствие прогрессирования нефросклероза уменьшается образование наиболее активного метаболита витамина D_3 – кальцитриола, что способствует развитию гипокальциемии на фоне гиперфосфатемии. Возникающие нарушения регуляции Ca-P обмена при ХПН являются предиктором развития вторичного гиперпаратиреоза. Последний вызывает одну из наиболее распространенных форм почечной остео дистрофии – высокообменную болезнь костей [23] – и считается фактором риска образования кальцификатов [24].

Методы диализной терапии, использующиеся в настоящее время, способны в определенной степени замещать экскреторную функцию, но не могут выполнить инкреторной функции почки. Это относится и к поддержке фосфорно-кальциевого равновесия.

Оценка влияния конвекционных технологий на уровень Ca-P баланса мало изучена. В работах [25, 26], оценивающих влияние on-line ГДФ на клиренс среднемолекулярных веществ, указывается на луч-

шую элиминацию ПТГ из плазмы крови больных. Однако проспективных рандомизированных исследований, освещающих данную проблему, в настоящее время в литературе нет.

Смертность. Заболеваемость. Показатели смертности и заболеваемости являются определяющими в оценке эффективности новых методик. J. Chanard с соавт. [27] установил, что использование high-flux мембран приводит к снижению индекса госпитализации по сравнению с low-flux мембранами. Смертность значительно не отличалась в 2-х группах. В ретроспективном анализе данных 715 пациентов H.F. Wood и M. Nandakumar [28] выделили 2 группы – 252 пациента, получавших терапию на low-flux полисульфоновых мембранах, и 463 пациента, получавших терапию на high-flux полисульфоновых мембранах в течение от 3-х месяцев до 5 лет. У пациентов из второй группы отмечалось снижение показателей смертности и заболеваемости по сравнению с первой группой. В то же время анализ Регистра Ломбардии – 6440 человек за период с 1983 по 1995 г. F. Locatelli с соавт. [29] не выявил значимой разницы смертности в группе больных, получавших терапию конвекционными методиками. F.K. Port с соавт. [30] в ходе широкого ретроспективного анализа данных 12791 пациентов, получавших терапию хроническим гемодиализом в период 1994–1995 гг., отметил снижение относительного риска смертности в группе пациентов, которым сеансы гемодиализа проводились на синтетических мембранах. Среди групп, получавших экстракорпоральную детоксикационную терапию с помощью синтетических мембран, относительный риск летальности был ниже в той группе, где применялись high-flux методики.

Нутритивный статус. Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) – часто возникающая проблема, ассоциирующаяся у пациентов на хроническом гемодиализе со снижением индекса массы тела, уменьшением объема мышечной и жировой ткани. Кроме того, были установлены прямые корреляционные связи между низким уровнем преальбумина, альбумина, трансферрина и возрастанием показателей смертности и заболеваемости и степенью выраженности БЭН [31]. В работах A. Gutierrez и соавт. [32] был показан положительный эффект применения high-flux мембран на уровень скорости катаболизма белка. Однако в данной работе присутствуют многочисленные методологические искажения. F. Locatelli с соавт. [33] не выявил значимых корреляций между уровнем Kt/V и скоростью катаболизма белка при проведении процедур на мембранах разной проницаемости и

биосовместимости. В следующей работе F. Locatelli и соавт. [34] в ходе проспективного рандомизированного исследования проводил сравнения между high-flux гемодиализом и low-flux диализом. Значимой разницы между основными показателями нутритивного статуса (альбумин, трансферрин, С3, С4) в двух группах выявлено не было. Исследование V. Wizemann и соавт. [35] показало отсутствие значимых различий в 2-х группах пациентов, наблюдавшихся 24 месяца и получавших low-flux гемодиализ и on-line гемодиализацию показателей нутритивного статуса (индекс массы тела, толщина кожной складки, скорость катаболизма белка, альбумин, преальбумин, трансферрин). Следует подчеркнуть, что в обеих группах не было пациентов с выраженной БЭН.

Трудности ГДФ терапии

Вышеперечисленные данные указывают на многочисленные положительные влияния ГДФ на многие компоненты обмена веществ у пациентов, страдающих терминальной стадией ХПН [36]. Однако существует ряд проблем, связанных с внедрением конвекционных методик на отделении гемодиализа.

В первую очередь следует указать на необходимость четкого контроля за степенью чистоты диализной воды [37]. Это крайне актуально при внедрении методик on-line ГДФ, когда замещающий раствор готовится самим аппаратом «искусственная почка» из диализирующего раствора и вводится в кровеносное русло пациента. Необходимо строгое соответствие чистоты H_2O по показателям микробиологической контаминации и неорганической загрязненности стандартам ААМІ и Европейской Фармакопеи [38]. Основная роль в данном случае отводится системе водоподготовки, состоящей из последовательно соединенных умягчителя, угольного, ионообменного фильтров, микрофильтров, установки реверсивного осмоса, положительно заряженного микрофильтра 0.1 μ [39]. Это позволяет поддерживать постоянный высокий уровень качества воды благодаря очищению на 95-98% от неорганических соединений и на 99% от бактериальных агентов [40]. Кроме того, важное значение имеет регулярная дезинфекция системы распределения воды, в связи с возможным образованием на поверхности труб биологических пленок. Данный вариант микробиологической контаминации может привести к формированию целого ряда осложнений у пациентов, получающих заместительную терапию, таких как септицемия, амилоидоз, миалгия, гипотония, нарастание катаболизма [41]. Необходим четкий контроль за микробиологическим составом диализирующего раствора в

связи с возможностью формирования разнообразных патологических процессов при аккумуляции неорганических соединений [42]. Дополнительно в систему водоочистки при on-line ГДФ включен дополнительный абактериальный фильтр для замещающего раствора, что позволяет существенно снизить риск возможной бактериальной контаминации. Следует отметить необходимость постоянного контроля не только на уровне микробиологических посевов, но и на уровне высокочувствительных кинетических хроматографических тестов на эндотоксины бактерий. К ним относится LAL-тест (*Limulus amoebocyte lysate*), позволяющий выявить минимальную загрязненность замещающего раствора. В литературе указывается на необходимость ежедневного [42] контроля чистоты замещающего раствора при помощи LAL-теста и рутинных микробиологических посевов. Столь строгий подход к параметрам загрязненности субституата определяется самой техникой процедуры ГДФ. Высокопроницаемая мембрана гемофильтра способна формировать процессы обратной фильтрации (backfiltration) и обратной диффузии (backdiffusion), что теоретически может приводить к переходу из диализата в кровеносное русло пациента микробиологических агентов, пирогенных субстанций. Однако, по мнению зарубежных авторов [43], помимо адекватного контроля чистоты диализата определенным препятствием для этого служит белковая пленка, образующаяся на поверхности мембраны.

Известно, что в ходе проведения диффузионных методов очистки крови больных происходят незначительные потери плазменных протеинов. Это связано с дисбалансом между интрадиализной элиминацией альбумина (для гемодиализа около 2.5 г/сеанс, для перитонеального диализа 4-7 г/сеанс [44]), скоростью катаболизма белка по отношению к синтетической способности печени. В ходе ГДФ, в зависимости от варианта методики происходят более значимое удаление белков плазмы крови. Для преддилюционной ГДФ – 8 г/сеанс, для постдилюционной – до 25 г/сеанс. Однако данный факт может рассматриваться не только в контексте негативного влияния ГДФ, но и в рамках улучшенной детоксикации пациента, в связи с одновременным удалением целого ряда протеин-связанных токсинов, таких, как p-крезол, гомоцистеин, индоксил сульфат, 3-карбокси-4-метил-5-пропил-2-фуранопропионовая кислота, гиппуровая кислота. Группой французских авторов [44] проводились определения альбумина в ультрафильтрате, диализирующем растворе, на диализной мембране по окончании сеанса ГДФ. Средняя потеря альбумина за сеанс преддилюционной ГДФ

составила $3,99 \pm 1,81$ г. Индивидуальные колебания соответствовали $1,09 - 6,82$ г/сеанс. Наибольшая потеря альбумина отмечалась в первые 60 мин. ГДФ. Корреляций между уровнем трансмембранного давления и клиренсом мочевины выявлено не было. Снижения плазменного уровня альбумина не отмечалось, что связывалось с усилением синтетической функции печени.

Следует отметить, что проведение сеансов ГДФ помимо использования высокопроницаемых гемофильтров, дополнительных абактериальных фильтров на замещающий раствор подразумевает под собой увеличение скорости потока диализата и крови больного. Подобные гемодинамические изменения могут быть затруднительными в связи с неадекватностью сосудистого доступа и невозможностью обеспечить необходимую скорость потока крови.

Таким образом, терапия ГДФ, являясь весьма привлекательной с точки зрения коррекции многих дисфункций у больных с терминальной ХПН, требует значительных материальных вложений и организации тщательного контроля за качеством проводимой процедуры. Успешное преодоление сложностей, связанных с внедрением конвекционных технологий, обещает значительное повышение качества медицинской помощи нашим пациентам.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Губарь НЯ, Смирнов АВ, Суглобова ЕД. Современные конвекционные методы терапии больных с хронической почечной недостаточностью. Сообщение 1. *Нефрология*, 2005; 9(2):42-48
2. Maggiore Q, Pizzarelli F, Dattolo P et al. Cardiovascular stability during haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 68-73
3. Pizzarelli F, Maggiore Q. Clinical perspectives of on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl 5]: 34-37
4. Altieri P, Sorba G, Bolasco PG et al. On-line predilution hemofiltration vs ultrapure high-flux hemodialysis. *Blood Purif* 1997; 15:169-181
5. Altieri P, Sorba G, Bolasco P et al. Pre-dilution haemofiltration—the Sardinian multicentre studies: present and future. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 2]: 55-59
6. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. *Kidney Int* 1996; 50:1293-1302
7. Kissinger GL, Dellanna F, Upsing L et al. Homocysteine kinetics in postdilution hemodiafiltration with two different dialysate flow compared to hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(9): A221
8. Nakanishi K, Hirasawa H, Sugai T et al. Efficacy of continuous hemodiafiltration for patient with congestive heart failure. *Blood Purif* 2002; 20(4): 342-348
9. Maduell F, del Pozo C, Garcia H. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1202-1207
10. Рыбакова ОБ, Денисов АЮ, Шило ВЮ. Гемодиализация в лечении терминальной стадии хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2001; 3(4): 406-410
11. Рыбакова ОБ, Денисов АЮ, Шило ВЮ. Эффективность гемодиализа и гемодиализации on-line в лечении анемии у больных с терминальной ХПН. *Нефрология* 2003; 7 [приложение 1]: 347
12. Lin CL, Huang CC, Yu CC et al. Improved iron utilization and reduced erythropoietin resistance by on-line hemodiafiltration. *Blood Purif* 2002; 20(4): 349-356
13. Warren DJ, Otieno LS. Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent haemodialysis. *Postgrad Med J* 1975; 51(597):450-2
14. Gejyo F, Homma N, Suzuki Y, Arakawa M. Serum levels of beta 2-microglobulin as a new form of amyloid protein in patients undergoing long-term hemodialysis. *N Engl J Med* 1986; 27(9):585-6
15. Gejyo F, Odani S, Yamada T et al. Beta 2-microglobulin: a new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1986; 30(3): 385-90
16. Gejyo F. Chronic renal failure: present and future. Pathophysiology and metabolic abnormalities—uremic toxin, middle and large molecular substances. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1986; 75(11):1550-4
17. Druke TB. b2-Microglobulin and amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 17-24
18. Locatelli F, Di Filippo S, Manzoni C. Removal of small and middle molecules by convective techniques. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 2]: 37-44
19. Lornoy W, Becaus I, Billioux JM et al. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of b2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 49-54
20. Nakai S, Iseki K, Tabei K et al. Outcomes of hemodiafiltration based on Japanese dialysis patient registry. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 [Suppl. 1]: S212-216
21. Locatelli F, Marucelli D, Conte F et al. Comparison of mortality in ESRD patient on convective and diffusive extracorporeal treatments. *Kidney Int* 1999; 155: 286-293
22. Bricker NS, Slatopolsky E, Reiss E, Avioli LV. Calcium, phosphorus and bone in renal disease and transplantation. *Arch Intern Med* 1969; 123:543-553
23. Druke TB. Renal osteodystrophy: management of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15, [Suppl. 5]: S32-S34
24. Massry SG, Coburn JW, Hartenbower DL et al. Mineral content of human skin in uraemia. Effect of secondary hyperparathyroidism and haemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1970; 7: 146-148
25. Vanholder RC, Glorieux GL, De Smet RV. Uremic toxins: Removal with different therapies. *Hemodial Int* 2003; 7(2):162-167
26. Vanholder RC, Glorieux GL, De Smet RV. Back to the future: middle molecules, high flux membranes, and optimal dialysis. *Hemodial Int* 2003; 7(1):52-57
27. Chanard J, Brunois IP, Melin JP et al. Long-term result of dialysis therapy with a highly permeable membrane. *Artif Organs* 1982; 6:261-266
28. Woods HF, Nandakumar M. Improved outcome for haemodialysis patients treated with high-flux membranes. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 36-42
29. Locatelli F, Marucelli D, Conte F et al. Comparison of mortality in ESRD patient on convective and diffusive extracorporeal treatments. *Kidney Int* 1999; 155: 286-293
30. Port FK, Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE et al. Mortality risk by hemodialyzer reuse practice and dialyzer membrane characteristics: Results from the USRDS dialysis morbidity and mortality study. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 276-286
31. Carlo Basile. The effect of convection on the nutritional status of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 7]: vii46-vii49
32. Gutierrez A, Bergstrom J, Alvestrand A. Protein catabolism in sham hemodialysis: the effect of different membranes. *Clin Nephrol* 1992; 38:20-29
33. Locatelli F, Andrucci S, Pedrini L et al. Effect of high-flux

dialysis on the anemia of hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1399-1409

34. Locatelli F, Manzoni C, Di Filippo S, Andrulli S. On-line monitoring and convective treatment modalities: short-term advantages. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14 [Suppl 3]: 92-7

35. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Utho S. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 43-48

36. Locatelli F, Manzoni C, di Filippo S. The importance of convective transport. *Kidney Int* 2002; 61 [Suppl 80]: S115-S120

37. Cappelli G, Perrone S, CiuVreda A. Water quality for on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl 5]: 12-16

38. Canaud B, Bosc JY, Leray H, Stec F. Microbiological purity of dialysate for on-line substitution fluid preparation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 2]: 21-30

39. Lonnemann G. Should ultra-pure dialysate be mandatory? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 55-59

40. Pontoriero G, Pozzoni P, Andrulli S, Locatelli F. The quality of dialysis water. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 7]: vii21-vii25

41. Brunet P, Berland Y. Water quality and complications of haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 578-580

42. Surian M, Bonforte G, Scanziani R et al. Trace elements and micropollutant anions in the dialysis and reinfusion fluid prepared on-line for haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl 5]: 24-28

43. Canaud B, Bosc JY, Leray-Moragues H et al. On-line haemodiafiltration. Safety and efficacy in long-term clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 60-67

44. Combarnous F, Tetta C, Cellier CC et al. Albumin loss in on-line hemodiafiltration. *Int J Artif Organs* 2002; 25(3): 203-9

Поступила в редакцию 14.06.2005 г.

© О.Б.Кузьмин, М.О.Пугаева, Н.В.Бучнева, 2005
УДК 616.12-008.331.1+616.61-008.64-036.12]-08

О.Б.Кузьмин, М.О.Пугаева, Н.В.Бучнева

БЛОКАДА ПОЧЕЧНЫХ МИНЕРАЛКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ: НОВЫЙ ПОДХОД К НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

O.B.Kuzmin, M.O.Pugaeva, Buchneva N.V.

BLOCKADE OF RENAL MINERALCORTICOID RECEPTORS: A NEW APPROACH TO NEPHROPROTECTIVE THERAPY OF HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Кафедра фармакологии Оренбургской государственной медицинской академии, Россия

Ключевые слова: артериальная гипертония, хроническая болезнь почек, альдостерон, блокада минералкортикоидных рецепторов.

Key words: arterial hypertension, chronic kidney disease, aldosterone, aldosterone receptor blockade.

Среди лекарственных средств для лечения гипертензивных больных с хронической болезнью почек диабетического и недиабетического происхождения наиболее выраженными нефропротективными свойствами обладают препараты, подавляющие избыточную активность циркулирующей и почечной ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС). Благодаря этому ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента (АПФ) и заменяющие их антагонисты AT_1 -ангиотензиновых рецепторов рассматриваются сейчас в качестве основных нефропротективных средств, которые способны существенно снижать у таких больных повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений и дальнейшего прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) [1–3]. Однако эти лекарственные препараты имеют ряд недостатков, которые ограничивают их терапевтические возможности. К ним относятся недостаточно высокая антигипертензивная и нефропротективная активность при солечувствительной гипертонии, протекающей на фоне гипоренинового состояния [4], и развитие при длительном применении феномена «ускользания» альдостерона, который в значительной степени снижает их клиническую эффективность [5]. Более глубокое изучение роли этого гормона в патогенезе хронической болезни почек у пациентов с повышенным артериальным давлением (АД) привело к экспериментальному и клиническому обоснованию нового подхода к нефропротективной терапии таких больных, основанного на блокаде минералкортикоидных рецепторов различных структур почечной ткани.

Альдостерон и склеротическое повреждение почки при артериальной гипертонии

Альдостерон синтезируется клетками клубочковой зоны коры надпочечников, из которых выделяется в кровь под воздействием таких стимулирующих факторов как ангиотензин II, ионы калия и АКТГ. До недавнего времени считалось, что патогенетическая роль этого гормона в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых и почечных заболеваний в основном определяется его неблагоприятным влиянием на водно-солевой баланс, обусловленным избыточной стимуляцией классических минералкортикоидных рецепторов, локализованных в эпителиальных клетках дистального отдела нефрона. Следствием этого является задержка натрия и жидкости в организме, способствующая повышению АД и объемной перегрузке сердца, а также электролитные нарушения, вызванные потерей ионов калия и магния, которые значительно увеличивают риск сердечных аритмий и внезапной смерти больных с сердечной недостаточностью и артериальной гипертонией. Сейчас становится очевидным, что не менее неблагоприятные клинические последствия возникают также при избыточном возбуждении альдостероном неэпителиальных минералкортикоидных рецепторов, экспрессированных в различных структурах сердца, периферических сосудов и почек. В результате в этих органах-мишенях ускоряются процессы вялотекущего воспаления и фиброза, вызывающие склеротическое повреждение миокарда, сосудистой стенки и фибропролиферативную деструкцию почечной ткани,

которая способствует развитию хронической болезни почек и прогрессированию ХПН.

В почках обнаружены два подтипа неэпителиальных минералкортикоидных рецепторов. Первые из них располагаются в основном в цитоплазматических мембранах эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов и реализуют быстрые негеномные эффекты альдостерона, которые не устраняются спиронолактоном и другими его антагонистами. Эти эффекты проявляются в дисфункции эндотелия [6] и увеличении сопротивления резистивных сосудов коры с преимущественным сужением эфферентных артериол клубочков, ведущим к повышению гломерулярного капиллярного давления [7]. Рецепторы другого подтипа, локализованные в цитоплазме и ядрах эндотелиальных клеток, гладкой мускулатуры сосудов и мезангиальных клеток клубочков [8–10], опосредуют геномные эффекты альдостерона, связанные с влиянием на синтез различных белков. При их чрезмерном возбуждении наблюдается гиперэкспрессия мРНК и повышение продукции некоторых провоспалительных и фиброзирующих факторов, которые прямо вовлекаются в склеротическое повреждение стенки сосудов, клубочков и других почечных структур. В их число входят как факторы роста TGF- β [11] и EGF [12], так и PAI-1, который является многофункциональным ингибитором сосудистых и тканевых протеаз, участвующих в процессах внутрисосудистого фибринолиза и деградации внеклеточного матрикса, накапливающегося в клубочках и интерстициальной ткани почек [13, 14]. В клетках клубочкового мезангия под влиянием альдостерона возрастает также образование супероксидных радикалов, которые не только повышают активность некоторых MAPK, но с участием транскрипционного фактора NF κ B увеличивают экспрессию генов и выделение из клеток хемоаттрактантов, вызывающих инфильтрацию мезангиального матрикса макрофагами и другими клетками воспаления [10, 15]. В результате в почках постепенно развивается тромботическая микроангиопатия, гломерулосклероз и интерстициальный фиброз почечной ткани.

Повреждение почек альдостероном усиливается при избыточном потреблении поваренной соли. Назначение крысам с высоким содержанием этого гормона в крови солевой диеты сопровождается гиперэкспрессией в ткани почек генов хемоаттрактанта MCP-1 и основных провоспалительных цитокинов остеопонтина, интерлейкина-6 и интерлейкина-1 β с сопутствующей инфильтрацией клубочков и интерстиция макрофагами и лейкоцитами. Одновременно в почечной ткани отмечают-

ся характерные признаки фибриноидного некроза сосудов, гломерулосклероза и воспалительного склеротического повреждения канальцев, которым соответствует почти 6-кратное увеличение выделения с мочой альбуминов. Лечение таких животных селективным антагонистом альдостерона эплереноном в течение 4 недель оказывает выраженный нефропротективный эффект, проявляющийся в резком ослаблении повышенной экспрессии гена MCP-1, генов провоспалительных цитокинов и снижении величины протеинурии более чем на 45 % [16].

Альдостерон прямо участвует в склеротическом ремоделировании почек у животных с различными моделями артериальной гипертензии. Прежде всего это касается спонтанно гипертензивных (SHR) крыс, SHRSP-крыс и других генетических моделей эссенциальной гипертензии, характеризующихся избыточной активностью циркулирующей и почечной тканевой РААС. Гипертоническая нефропатия у этих животных развивается на фоне повышенного содержания в крови альдостерона и увеличения локального синтеза гормона и плотности минералкортикоидных рецепторов в эндотелии и гладкомышечных клетках периферических и почечных сосудов [17, 18]. Значительно более высокий уровень локального синтеза альдостерона в клубочках и клетках проксимальных канальцев отмечается также у крыс с нефропатией, вызванной стрептозоциновым диабетом [19].

Краткосрочная и, особенно, длительная терапия животных с экспериментальной гипертензией антагонистами альдостерона в дозах, не влияющих на АД, оказывает выраженный нефропротективный эффект, заметно ослабляя морфологические и клинические проявления нефросклероза. Назначение эплеренона в течение 4 недель крысам с L-NAME/SHR-моделью артериальной гипертензии, отличающейся массивной протеинурией, значительно снижает у них потерю белка с мочой, улучшая одновременно гистологические показатели склеротического повреждения гломерулярных артериол, клубочков и почечных канальцев [20]. В опытах на SHRSP-крысах с высоким риском развития злокачественной нефропатии установлено, что 16-недельное лечение этих животных спиронолактоном в дозе, не влияющей на АД и гломерулярную гемодинамику, не только уменьшает протеинурию более чем в 3,7 раза, но и полностью предотвращает гибель животных по сравнению с группой плацебо, смертность в которой достигает 83,3% [21]. Выраженный нефропротективный эффект развивается также при блокаде минералкортикоидных рецепторов у крыс с 2K-1C-моделью гиперрени-

новой реноваскулярной гипертензии, которая сопровождается быстро нарастающей потерей белка с мочой. Сравнение лечебного действия эплеренона и антагониста AT_1 -ангиотензиновых рецепторов лозартана в течение 10 недель показывает, что оба препарата эффективно снижают АД, замедляют процессы склеротического ремоделирования почек и препятствуют развитию протеинурии, достоверно уменьшая ее соответственно на 31,8% и 42,5% [22]. Эплеренон оказался также эффективным средством нефропротективной терапии собак с моделью гипертензии ожирения, у которых спустя 5 недель лечения на фоне почти полной нормализации АД снижается более чем в 2 раза уровень клубочковой гиперfiltrации и практически полностью устраняется избыточная задержка натрия в организме, вызванная длительным потреблением богатой жирами пищи [23].

В связи с этим становится все более очевидным, что альдостерон является одним из звеньев почечного нейрогуморального механизма, участвующего в нарушении функции и склеротическом

повреждении почек при ренинзависимых формах артериальной гипертензии (рисунок). Ряд косвенных данных указывает на то, что этот гормон может вовлекаться также в патогенез нефропатии при солечувствительной и других гипорениновых формах артериальной гипертензии [24, 25], однако прямые экспериментальные доказательства этого отсутствуют. В клинических исследованиях установлено, что у больных с низкорениновой гипертензией, слабо реагирующих на длительную терапию ингибиторами АПФ или блокаторами AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, антагонисты альдостерона вызывают выраженный антигипертензивный эффект, который непосредственно участвует в формировании их нефропротективного действия [26, 27].

Антагонисты альдостерона и нефропротективная терапия больных с артериальной гипертензией

Выявление у больных с артериальной гипертензией микроальбуминурии, а тем более клинически выраженной протеинурии (≥ 300 мг/сут, отношение белок/креатинин мочи ≥ 200 мг/г) и/или концентрации креатинина в крови выше 132 мкмоль/л ($1,5$ мг/дл) для мужчин или 124 мкмоль/л ($1,4$ мг/дл) для женщин, расценивается как проявление хронической болезни почек, требующей дополнительной лекарственной коррекции для снижения риска дальнейшего прогрессирования ХПН, развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшения прогноза жизни пациентов. Нефропротективная терапия таких больных направлена на устранение внутриклубочковой гипертензии, обусловленной главным образом повышением АД, и ослабление прямого неблагоприятного влияния на почки дисбаланса нейрогуморальных систем, связанного прежде всего с избыточной активностью циркулирующей и почечной тканевой РААС. С учетом этого пациентам с явными признаками легкой дисфункции почек рекомендуется снижать АД до целевого уровня менее $130/80$ мм рт. ст., а при наличии протеинурии более 1 г/сут – менее $125/75$ мм рт. ст. Большинству таких больных требуется комбинированная антигипертензивная терапия, основу которой составляют ингибиторы АПФ и заменяющие их блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, которые обладают наиболее выраженными нефропротективными свойствами. В качестве препаратов второго ряда обычно рекомендуются тиазидные диуретики или блокаторы кальциевых каналов. Петлевые диуретики назначаются, если уровень креатинина в крови превышает 176 мкмоль/л (2 мг/дл) [1-3].

Такой подход к антигипертензивной терапии при условии достижения целевых значений АД обес-

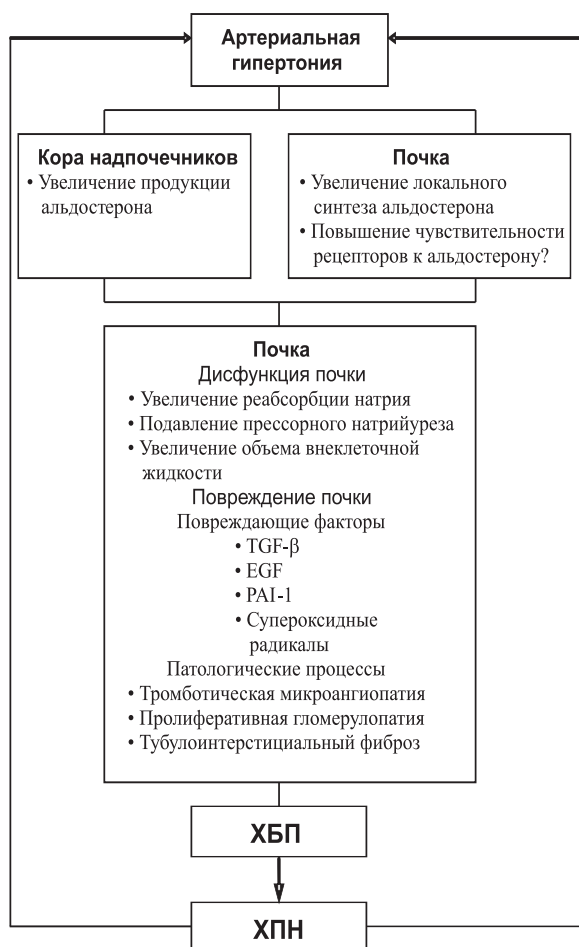


Рисунок. Участие альдостерона в нарушении функции и склеротическом повреждении почки при артериальной гипертензии. ХБП – хроническая болезнь почек, ХПН – хроническая почечная недостаточность, TGF-β – трансформирующий фактор роста- β, PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1, EGF – эпидермальный фактор роста.

печивает достаточно эффективную нефропротекцию у большинства гипертензивных больных с клиническими проявлениями нефропатии диабетического и недиабетического происхождения. Однако примерно у 30–40% из них при длительном лечении препаратами, подавляющими активность РААС, развивается феномен «ускользания» альдостерона, который ослабляет их лечебный эффект, способствуя повышению АД и дальнейшему прогрессированию склеротического повреждения сердца, сосудов и почек [5, 28]. Наиболее адекватным способом его лекарственной коррекции является назначение специфических антагонистов этого гормона, которые обладают не только достаточно выраженными антигипертензивными свойствами, но и прямо ослабляют его повреждающее действие на почки и другие органы-мишени. Однако при этом имеются вполне обоснованные опасения относительно безопасности применения таких препаратов, так как они тормозят калийурез и значительно повышают у больных с ХПН риск развития гиперкалиемии и связанных с ней сердечно-сосудистых осложнений. В последнее время в ряде длительных контролируемых исследований проведена первоначальная оценка антигипертензивных и нефропротективных свойств антагонистов альдостерона у пациентов с сахарным диабетом и эссенциальной гипертонией, имеющих клинические признаки дисфункции почек легкой и средней тяжести.

В одно из них были включены 60 гипертензивных больных с диабетической нефропатией, у 46 из которых АД удалось стабилизировать на уровне ниже 135/85 мм рт. ст. с помощью β_1 -адреноблокатора атенолола и диуретика гидрохлортиазида. Эти пациенты, имевшие отношение белок/креатинин мочи в среднем 452 мг/г, были рандомизированы на две группы, одна из которых в течение 24 недель получала спиронолактон в дозе 100 мг/сут, а другая – ингибитор АПФ цилазаприл в дозе 5 мг/сут. Затем больные лечились комбинацией исследуемых препаратов еще в течение 24 недель в дозах соответственно 50 мг/сут и 2,5 мг/сут. В результате к концу наблюдения уровень протеинурии в группе пациентов, получавших антагонист альдостерона, упал на 52,2%, а в группе больных, принимавших цилазаприл, – на 39,4%. Комбинированная терапия этими препаратами в обеих группах пациентов вызвала спустя 24 недели лечения дальнейшее умеренное снижение потери белка с мочой. Длительное применение спиронолактона у таких больных не влияло на уровень креатинина в крови, но сопровождалось достоверным увеличением числа случаев гиперкалиемии ($P_{cr} \geq 5,5$ ммоль/л) [29].

Высокая нефропротективная активность была выявлена у гипертензивных больных с хронической болезнью почек диабетического и недиабетического происхождения и при назначении им спиронолактона в дозе 25 мг/сут, которая не обладает достаточно выраженным антигипертензивным действием. Монотерапия этим препаратом группы, включавшей 42 таких пациента, вызвала достоверное снижение протеинурии с 2,09 до 1,32 г/сут уже после первых двух недель лечения и до 1,05 г/сут к концу 8-недельного периода наблюдения. При этом отмечалась тесная прямая корреляция содержания альдостерона в крови с динамикой изменения потери белка с мочой. Спустя 8 недель терапии спиронолактоном концентрация калия в крови достоверно возросла с 4,4 до 4,8 ммоль/л [30]. Добавление этого препарата оказалось также весьма эффективным при лечении группы из 32 больных, у которых, несмотря на снижение АД в среднем до 136/81 мм рт. ст. после 10-месячной терапии ингибитором АПФ трандалаприлом, сохранялась постоянная протеинурия на уровне, превышавшем 0,5 г/сут. Дополнительное назначение спиронолактона в дозе 25 мг/сут в течение 12 недель сопровождалось снижением потери белка с мочой еще на 37%, хотя не оказывало существенного влияния на величину АД. Случаев гиперкалиемии при использовании спиронолактона в указанной дозе на фоне лечения ингибитором АПФ отмечено не было [31].

В большинстве других клинических исследований, выполненных в популяции больных с эссенциальной гипертонией, изучались нефропротективные свойства нового селективного антагониста альдостерона эплеренона, отличающегося от спиронолактона низким сродством к андрогенным и прогестинным рецепторам.

В одном из них проведен сравнительный анализ клинической эффективности эплеренона и дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина у 269 пожилых пациентов с систолической артериальной гипертонией. Больные были разделены на две рандомизированные группы, которые получали исследуемые препараты в дозах, титруемых соответственно до 200 мг/сут и 10 мг/сут. Спустя 24 недели в обеих группах пациентов наблюдался примерно одинаковый антигипертензивный эффект с уменьшением систолического АД на 20,5 мм рт. ст. в группе эплеренона и на 20,1 мм рт. ст. в группе амлодипина. У больных с исходной микроальбуминурией (> 30 мг альбумина/г креатинина) эплеренон снижал к этому времени отношение альбумин/креатинин мочи на 52%, в то время как аналогичный показатель для амлодипи-

на составил всего 10%, что прямо указывает на значительно более высокую нефропротективную активность антагонистов альдостерона по сравнению с дигидропиридиновыми антагонистами кальция. Гиперкалиемия встречалась при этом у 3% больных, лечившихся эплереноном, и у 1,5% пациентов, получавших амлодипин [32].

Похожие результаты были получены и при сравнении клинической эффективности и переносимости эплеренона и ингибитора АПФ эналаприла у 499 больных с 1–2 стадией эссенциальной гипертензии. К концу 6-месячного периода наблюдения монотерапия антагонистом альдостерона (100 мг/сут) или эналаприлом (20 мг/сут) вызвала нормализацию АД примерно у 2/3 пациентов в каждой группе больных. Диастолическое АД, использовавшееся в качестве первичной конечной точки, уменьшилось при этом в среднем соответственно на 11,2 и 11,3 мм рт. ст. Оба препарата оказывали достаточно выраженный нефропротективный эффект, однако величина протеинурии у больных, имевших исходную микроальбуминурию, снизилась в группе пациентов, лечившихся эплереноном, на 61,2%, а в группе больных, получавших ингибитор АПФ, на 25,7%. Оба препарата повышали содержание калия в крови, но гиперкалиемия в обеих группах больных была выявлена менее чем в 1% случаев [33].

Самым продолжительным стало исследование 4E-trial, включавшее 202 больных эссенциальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка, большинство из которых имели микроальбуминурию с отношением альбумин/креатинин мочи более 10 мг/ммоль. Больные были рандомизированы на три группы пациентов, получавших 200 мг/сут эплеренона, 40 мг/сут эналаприла или их комбинацию соответственно в дозах 200 мг/сут и 10 мг/сут. При недостаточном антигипертензивном эффекте для достижения целевого значения АД менее 140/90 мм рт. ст. добавлялись гидрохлортиазид и/или амлодипин. Клиническая эффективность терапии оценивалась через 9 месяцев лечения по изменению массы левого желудочка и отношения альбумин/креатинин мочи. К концу наблюдения у большинства больных был отмечен выраженный кардиопротективный эффект, который сопровождался снижением микроальбуминурии на 24,9% в группе пациентов, получавших эплеренон, и на 37,4% у больных, принимавших эналаприл. В группе пациентов, лечившихся комбинацией исследуемых препаратов, уровень протеинурии упал на 52,6%, что указывает на способность антагонистов альдостерона усиливать нефропротективное действие ингибиторов АПФ. Частота случаев ги-

перкалиемии в исследуемых группах составила при этом соответственно 10,9%, 2,8% и 4,5% [34].

Выявление нефропротективных свойств антагонистов альдостерона у больных с диабетической и гипертонической нефропатией позволяет по-новому подойти к оценке их клинических возможностей. Становится очевидным, что эти лекарственные средства обладают не только выраженным нефропротективным действием у пациентов с дисфункцией почек диабетического и недиабетического происхождения, но и способны потенцировать у них аналогичный эффект ингибиторов АПФ, значительно усиливая их антипротеинурическое действие. Однако многие вопросы практического применения препаратов этого ряда у таких больных остаются пока недостаточно исследованными. Прежде всего это касается определения оптимальных дозировок этих препаратов, так как длительный прием спиронолактона в дозе 100 мг/сут или эплеренона в дозе 200 мг/сут сопровождается задержкой калия и значительным повышением риска развития гиперкалиемии. Ряд данных свидетельствует о том, что при длительной монотерапии антагонистами альдостерона наблюдается также зависимость от дозы вторичная активация циркулирующей РААС, которая проявляется в резком увеличении активности ренина и содержания альдостерона в плазме крови [35, 36]. В этих условиях сохраняется возможность прямого повреждающего действия ангиотензина II на почки и другие органы-мишени, что предполагает обязательное добавление к препаратам этого ряда ингибиторов АПФ или антагонистов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов.

Ответы на эти и другие вопросы, касающиеся эффективности и безопасности нефропротективной терапии антагонистами альдостерона, должны быть получены в длительных контролируемых исследованиях на больших группах гипертензивных больных с хронической болезнью почек различного происхождения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Chobanian A, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42 (6): 1206-1252
2. Guidelines Committee. 2003 European Society of hypertension / European Society of cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21 (6): 1011-1053
3. Комитет экспертов ВНОК. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004; 6 (Приложение): 3-19
4. Hall WD. A rationale approach to the treatment of hypertension in special population. *Am Fam Physician* 1999; (2): 156-162
5. Sato A, Saruta T. Aldosterone escape during angiotensin-

- converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Int Med Res* 2001; 29 (1): 13-21
6. Oberleithner H, Ludwig T, Riethmuller C et al. Human endothelium: target for aldosterone. *Hypertension* 2004; 43 (5): 952-957
7. Arima S, Kohagura K, Xu HL et al. Nongenomic vascular action of aldosterone in glomerular microcirculation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (9): 2255-2253
8. Todd-Turla KM, Schnermann J, Fejes-Toth G et al. Distribution of mineralcorticoid and glucocorticoid receptor mRNA along the nephron. *Am J Physiol* 1993; 264 (5, Pt2): F781-F789
9. Komel L. Colocalisation of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase and mineralcorticoid receptors in cultured vascular smooth muscle cells. *Am J Hypertens* 1994; 7 (2): 100-103
10. Lai LJ, Gu Y, Chen J et al. Production of aldosterone by rat mesangial cell and accumulation of extracellular matrix induced by aldosterone. *Zhounghua Yi Xu* 2003; 83 (21): 1900-1905
11. Jucknevičius I, Segal Y, Kren S et al. Effect of aldosterone on renal transforming growth factor-beta. *Am J Physiol* 2004; 286 (6): F1059-F1062
12. Krug AW, Grossmann C, Schuster C et al. Aldosterone stimulates epidermal growth factor receptor expression. *J Biol Chem* 2003; 278 (44): 4360-4366
13. Brown NJ, Nakamura S, Ma L et al. Aldosterone stimulates plasminogen activator inhibitor-1 and glomerulosclerosis in vivo. *Kidney Int* 2000; 58 (5): 1219-1227
14. Eddy AA. Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney. *Am J Physiol* 2002; 283 (20): F209-F223
15. Nishiyama A, Abe Y. Aldosterone and renal injury. *Folia Pharmacol Jap* 2004; 124 (2): 101-109
16. Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE et al. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int* 2003; 63 (5): 1791-1800
17. DeLano FA, Schmid-Schonbein GW. Enhancement of glucocorticoid and mineralcorticoid receptor density in the microcirculation of the spontaneously hypertensive rat. *Microcirculation* 2004; 11 (1): 68-69
18. Takeda Y. Vascular synthesis of aldosterone: role in hypertension. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217 (1-2): 75-79
19. Xue C, Siragy HM. Local renal aldosterone system and its regulation by salt, diabetes and angiotensin II type 1 receptor. *Hypertension* 2005; 46 (3): 584-591
20. Zhou X, Ono H, Frohlich ED. Aldosterone antagonism ameliorates proteinuria and nephrosclerosis independent of glomerular dynamics in L-NAME/SHR model. *Am J Nephrol* 2004; 24 (2): 242-249
21. Rocha R, Chander PN, Khanna K et al. Mineralcorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 31 (1): 451-452
22. Hao L, Kanno Y, Fukushima R et al. Effects of eplerenone on heart and kidney in two-kidney, one clip rats. *Am J Nephrol* 2004; 24 (1): 54-60
23. de Paula RB, da Silva AA, Hall JE. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. *Hypertension* 2004; 43 (1): 41-47
24. Bayorh MA, Ganafa AA, Emmett N et al. Alterations in aldosterone and angiotensin II levels in salt-induced hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2005; 27 (4): 355-367
25. Кузьмин ОБ, Пугаева МО. Нейрогуморальный дисбаланс как причина дисфункции почки при первичной артериальной гипертензии. *Нефрология* 2004; 8 (1): 22-26
26. Prisant LM, Krum H, Roniker B et al. Can renin status predict the antihypertensive efficacy of eplerenone add-on therapy? *J Clin Pharmacol* 2003; 43 (11): 1203-1210
27. Saruta T, Kageyama S, Ogihara T et al. Efficacy and safety of selective aldosterone blocker eplerenone in Japanese patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6 (4): 175-183
28. Schjoedt KJ, Andersen S, Rossing P et al. Aldosterone escape during blockade of renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia* 2004; 47 (11): 1936-1939
29. Rachmani R, Slavachevsky I, Amit M et al. The effect of aldosterone, cilazapril and their combination on albuminuria in patients with hypertension and diabetic nephropathy is independent of blood pressure reduction: a randomized controlled study. *Diabet Med* 2004; 21 (5): 471-475
30. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 (1): 45-51
31. Sato A, Hayashi K, Saruta T. Antiproteinuric effects of mineralcorticoid receptor blockade in patients with chronic renal disease. *Am J Hypertens* 2005; 18 (1): 44-49
32. White WB, Duprez D, St Hillaire R et al. Effects of selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; 41 (5): 1021-1026
33. Williams GH, Burges E, Kolloch RE et al. Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2004; 93 (8): 990-996
34. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R et al. Effects of eplerenone, enalapril and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003; 108 (15): 1831-1838
35. Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15 (8): 709-716
36. Krum H, Nolly H, Workman D et al. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension* 2002; 40 (2): 117-123

Поступила в редакцию 18.09.2005 г.

© А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, А.Ш.Бодур-Ооржак, Р.В.Зверьков, И.Г.Каюков, М.Н.Санчи, К.М.Чамзын, Н.Э.Кужугет, Д.В. Ховалыг, 2005
УДК 616.61-008.64-036.12-036.2(571.52)

А.В.Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Бодур-Ооржак, Р.В. Зверьков, И.Г. Каюков, М.Н. Санчи, К.М. Чамзын, Н.Э. Кужугет, Д.В. Ховалыг
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПОЗДНИМИ
СТАДИЯМИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК В РЕСПУБЛИКЕ ТЫВА

A.V. Smirnov, V.A. Dobronravov, A.Sh. Bodur-Oorzhak, R.V. Zverkov, I.G. Kayukov, M.N. Sanchi, K.M. Chamzyn, N.E. Kuzhuget, D.V. Khovalyg
INCIDENCE AND PREVALENCE OF LATE STAGES OF CHRONIC KIDNEY
DISEASE IN THE REPUBLIC OF TUVA

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Республиканская больница N 3, г. Кызыл, Республика Тыва, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИСЛЕДОВАНИЯ – оценка распространенности и заболеваемости хронической болезнью почек (ХБП) IV-V ст. в Республике Тыва. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено популяционное исследование в Республике Тыва в период с 01.07.2003 г. по 30.06.2004 г. Определяли распространенность и заболеваемость IV-V стадиями ХБП. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Распространенность IV-V ст. ХБП в популяции населения Тывы оказалась достаточно высокой и составила 493 случая/млн. Заболеваемость IV-V ст. ХБП составила 206 чел/млн для всей популяции и 277 чел/млн для г. Кызыла. Распространенность и заболеваемость IV-V ст. ХБП (СКФ < 30 мл/мин или ЗПТ) была несколько больше в городе, нежели в сельской местности. Общее число больных, получающих ЗПТ (98% - гемодиализ), составило 126 чел/млн. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Распространенность выраженных стадий ХБП среди населения Республики Тыва достаточно высока и сопоставима с общемировыми тенденциями. Распространенность и заболеваемость IV-V стадиями ХБП в изученном регионе существенно выше, чем в Европейской части России. В Республике Тыва, как и в других субъектах Российской Федерации, необходимо дальнейшее наращивание ресурсов нефрологической службы для улучшения раннего выявления, профилактики, качества и расширения объемов консервативной и заместительной терапии ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, эпидемиология, заболеваемость, распространенность.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess the incidence and prevalence of chronic kidney disease (CKD) of the IV-V stage in the Republic of Tuva. **PATIENTS AND METHODS.** A population investigation was performed in the Republic of Tuva from 01.07.2003 through 30.06.2004 in order to determine the incidence and prevalence with the IV-V stages of CKD. **RESULTS.** A prevalence of the IV-V stage of CKD among the population of Tuva proved to be rather high and equaled 493 cases/mln. Incidence with the IV-V stages of CKD was 206 patients/mln for the whole population and 277 patients/mln for the city of Kyzyl. The incidence and prevalence with the IV-V stages of CKD (GFR < 30 ml/min or substitution renal therapy) was somewhat greater in the city than in the rural area. The total number of patients given substitution renal therapy (98% - hemodialysis) is 126 patients/mln. **CONCLUSION.** The prevalence of marked stages of CKD among the population of the Republic of Tuva is rather high and comparable with the world tendencies. The incidence and prevalence of IV-V stages of CKD in the region under study is sufficiently higher than in the European part of Russia. In the Republic of Tuva as well as in other subjects of the Russian Federation, further accumulation of resources of the nephrological service is necessary for the improvement of early detection, prophylactics, quality and volume of the conservative and substitution therapy of CKD.

Key words: chronic kidney disease, epidemiology, prevalence, incidence.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность и заболеваемость хронической болезнью почек (ХБП), в том числе ее поздними стадиями, в настоящее время катастрофически возрастают. В частности, в США и Японии количество пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), составляет более 1400 на 1 млн. населения [1].

По некоторым оценкам к концу прошлого столетия около миллиона человек во всем мире получали лечение тем или иным видом диализа, а число

больных, нуждающихся в начале этой терапии, составляло примерно четверть миллиона в год [2]. Например, в 1998 г. количество новых случаев терминальной почечной недостаточности (число пациентов, начавших получать ЗПТ – ТПН – конечная стадия хронической болезни почек – end stage renal disease – ESRD) составило 120,5 случаев/млн населения в Италии, в Германии – 192, в Испании – 165 во Франции – 139, в Великобритании – 112, а в Нидерландах – 110 [3,4]. В любом случае количество вновь вступающих в програм-

мы ЗПТ с каждым годом увеличивается во всем мире в течение последних двух последних десятилетий [3, 5–7]. Только с 1998 по 2000 гг. заболеваемость терминальными стадиями ХБП увеличилась в Италии на 14 случаев/млн населения [4]. В Гонконге в 1996 г. число новых больных, нуждающихся в диализе, составило 100 на 1 млн. населения, в 2000 г. – 122, в 2003 г. – 140 [7]. Нетрудно заметить, что в пересчете на год эти данные довольно близки к полученным в Италии. В США рост заболеваемости ТПН ежегодно составляет около 4,1%. При этом предполагается, что число новых пациентов, нуждающихся в ЗПТ, в 2010 г. составит 129200 ± 7742 [8]. Можно полагать, что число больных, достигающих ТПН, возрастает по экспоненте [5].

Во многих странах данные о больных, получающих заместительную почечную терапию, вводят в соответствующие национальные регистры, эталоном которых может служить американский United States Renal Data System (USRDS). Критерием включения в эти информационные базы обычно служит сам факт начала ЗПТ. Тем не менее, сведения о пациенте содержат немало данных, которые позволяют получить представления об этиологии ХБП, возрастных, половых, этнических характеристиках пациента, наличии сопутствующей патологии, лечении, проводившемся на додиализном этапе. Все это составляет обильную информацию для анализа и обобщения и, в конечном итоге, дает возможность нарисовать достаточно целостную картину состояния проблемы ХБП [9]. Тем не менее такой подход все же не обладает необходимой полнотой. Например, на его основе нельзя получить сведения о распространенности ранних стадий ХБП в популяции.

В России оценка состояния проблемы ХБП с использованием данных только о пациентах, получающих или начавших получать ЗПТ, еще менее возможна. Несмотря на огромные усилия, прилагаемые руководством Российского Диализного Общества (РДО), которое фактически на общественных началах пытается совершить то, что должны выполнять органы руководства здравоохранением, работу по созданию национального регистра больных, получающих ЗПТ, нельзя считать завершенной. Например, в 2000 году общие отчеты о работе были получены только от 143 из 244 отделений, проводящих ЗПТ, а индивидуальные данные по больным только от 74 [10]. Если дополнительно учесть, что потребность в ЗПТ в нашей стране удовлетворяется в лучшем случае на 20%, то становится понятным, что даже идеальное ведение регистра может лишь весьма фрагментарно

высветить отдельные стороны глобальной проблемы. В связи с этим в РФ достаточно объективное отражение истинной распространенности и заболеваемости ХБП требует дополнительной информации, в том числе полученной в специальных разработках. К ним относится и наша, основной целью которой была оценка распространенности и заболеваемости ХБП IV-V ст. в Республике Тыва на основе популяционного исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Популяционное исследование в Республике Тыва (площадь – 168,9 тыс. кв. км, население – 310,6 тыс. человек). было проведено в период с 01.07.2003 г. по 30.06.2004 г. В анализ входили следующие наблюдения. Во-первых, пациенты со снижением СКФ менее 30 мл/мин, определенной дважды с интервалом не менее 90 дней. При этом по крайней мере одно из измерений СКФ было выполнено в период проведения исследования. Второму критерию включения соответствовали наблюдения с признаками нефросклероза при аутопсии (в период с 01.07.2003 г. по 30.06.2004 г.), при наличии сведений о предшествовавшем смерти снижению СКФ < 30 мл/мин. Наконец, третьим основанием для введения случая в разработку служило проведение ЗПТ (диализ, трансплантация почки) в этот же период времени.

Во внимание принимались сведения только о постоянных жителях данного региона.

Основная часть информации была получена путем анализа лабораторных журналов, стационарной и амбулаторной медицинской документации, сведений из патологоанатомического бюро.

Определяли распространенность ХБП IV-V стадий (количество больных, удовлетворяющих вышеописанным критериям, в расчете на 1 млн. населения (чел/млн) и заболеваемость (частота вновь выявленных случаев ХБП IV-V ст. в период с 01.07.98 по 30.06.99 в расчете на 1 млн. населения) [11].

СКФ рассчитывали по формуле A.S. Levey и соавт. [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распространенность IV-V ст. ХБП в популяции населения Тывы оказалась достаточно высокой и составила 493 случая/млн. Подавляющее большинство пациентов были в возрасте старше 17 лет. Анализируемый показатель в возрастной группе старше 17 лет был в 1,5 раза больше в сравнении со среднепопуляционными данными. Распространенность выраженной дисфункции почек среди детей и подростков была незначительной. В г.

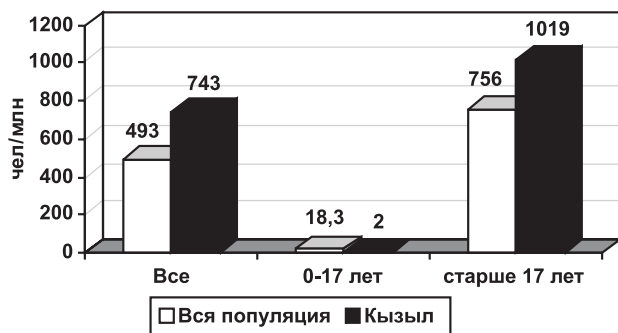


Рис. 1. Распространенность IV-V стадий ХБП в Республике Тыва.

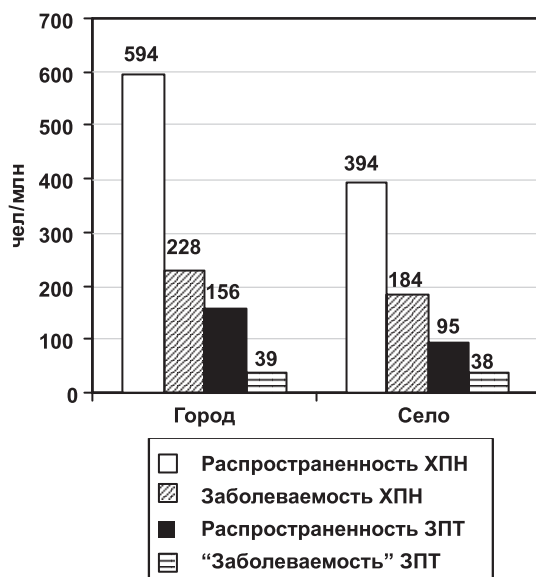


Рис. 2. Распространенность и заболеваемость IV-V стадиями ХБП в городе и сельской местности.

Кызыле распространенность IV-V ст. ХПБ была выше, чем в целом по республике, вероятно, за счет трудностей с выявлением почечных больных в отдаленных районах (рис.1).

Заболеваемость IV-V ст.ХПБ составила 206 чел./млн для всей популяции и 277 чел./млн для г. Кызыла. Распространенность и заболеваемость IV-V ст.ХПБ (СКФ<30 мл/мин или ЗПТ) была несколько больше в городе, нежели в сельской местности. Общее число больных, получающих ЗПТ (98% – гемодиализ), составило 126 чел./млн. При этом распространенность ЗПТ среди городского населения была выше, чем среди сельского. Количество новых случаев ЗПТ в период исследования в данных категориях населения была одинаковой (рис. 2).

В этиологической структуре поздних стадий ХБП, лидирующее место занимал хронический гломерулонефрит (ХГН) – 39%. На интерстициальные болезни почек приходилось 18%. Доли сахарного диабета (СД) и гипертензионного нефроангиосклероза составили по 7%, поликистозной болезни почек – 3%, аномалий развития – 2%, амилоидоза – 1%. Этиологический диагноз ХПН был не уточ-

нен в 23% случаев. Среди пациентов, находившихся на ЗПТ, первичной патологией почек в 65% случаев были варианты ХГН, в 17,5% – интерстициальные болезни почек, 2,5% – аномалии развития и 2,5% – первичный нефросклероз.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование, несмотря на конкретно-региональный характер, на наш взгляд, дало немало интересной информации, касающейся не только заболеваемости и распространенности ХБП в Республике Тыва, но имеющей значение для России в целом. В частности, его результаты показали, что даже в регионах, находящихся в непростой экономической ситуации, могут успешно реализоваться целевые программы по созданию и совершенствованию специализированной (в том числе нефрологической) медицинской помощи, если решение этих задач поддерживается администрацией. В Тыве, где правительство республики уделяет огромное внимание развитию здравоохранения, в настоящее время число пациентов, получающих ЗПТ, достигло 126 чел. на 1 млн. населения, что превышает средние показатели по России. При этом следует иметь в виду, что еще пять лет назад системы специализированной нефрологической помощи в республике фактически не существовало.

В целом, распространенность и заболеваемость IV-V стадиями ХБП оказалась существенно выше, чем в Европейской части России, где эти показатели составили 266 и 108 чел./млн [13,14]. Заболеваемость ХБП IV-V стадий в Республике Тыва оказалась даже более высокой в сравнении с данными ряда популяционных исследований, проведенных в странах Европы, в которых заболеваемость этой патологией варьировала от 260 до 148 чел./млн [15,16].

Не исключено, что на большей частоте выявления претерминальной и терминальной стадий ХБП в популяции населения Тывы могла сказаться не только тщательность выполнения данного исследования, но и определенные особенности региона. Республика расположена на крайнем юге Сибири в зоне резкоконтинентального климата. В этническом составе преобладают тувинцы (64,3%) – народ, имеющий четко выраженные антропологические монголоидные черты. Больших городов и крупных промышленных предприятий на территории республики нет. Значительная часть населения проживает в сельских районах (кожуунах), где многие занимаются кочевым животноводством. В связи с этим люди, вынужденные перемещать стада скота на новые пастбища, длительное время проживают в палатках (юртах) и испытывают зна-

чительные физические нагрузки и воздействия температуры окружающей среды. Все эти факторы, наряду с привычной для коренного населения «мясной» диетой, по нашему мнению, могут способствовать росту заболеваемости и более быстрому прогрессированию ХБП.

Необходимо также отметить, что в столице Тывы (г. Кызыл), как и в некоторых городах Северо-Запада России [13,14], с относительно небольшим населением, показатели распространенности поздних стадий ХБП оказались значительно выше средних данных по регионам (в которых расположены данные города). Вероятно, это определяется более высокой выявляемостью случаев почечной недостаточности у городского населения. Поэтому следует ожидать, что при проведении постоянного эпидемиологического мониторинга предварительные цифры распространенности и заболеваемости ХБП могут существенно увеличиться.

Число больных, получающих ЗПТ в Республике Тыва, было в несколько раз ниже, чем в среднем в странах Западной Европы [17], приближаясь к аналогичному показателю в странах Балтии и Восточной Европы [18,19]. В первую очередь это объясняется низким накопленным пулом больных на ЗПТ, вследствие недостаточной обеспеченности данным видом лечения. С другой стороны, определенный вклад в относительно низкие показатели распространенности поздних стадий ХБП может привносить высокая сердечно-сосудистая смертность контингента больных с почечной патологией [20]. На основании полученных нами результатов, данное предположение косвенно подтверждается явным доминированием «изолированных» почечных заболеваний (ХГН и интерстициального нефрита) у больных с ХБП IV-V стадий. В исследованной популяции этот факт скорее отражает тенденции в отборе больных для ЗПТ и высокую сердечно-сосудистую смертность больных с преддиализной почечной недостаточностью, чем истинную этиологическую структуру выраженной дисфункции почек.

Данные, полученные в настоящем исследовании, как и результаты предыдущих разработок [10,13,14,21], несомненно, подтверждают то, что одной из важнейших задач развития отечественного здравоохранения является достижение полной обеспеченности граждан России ЗПТ. Однако только развитие диализа и трансплантации почки с позиций современной превентивной нефрологии явно недостаточно. Глобальной задачей должна быть реализация программ профилактики и раннего выявления ХБП, базирующихся на принципах превентивной нефрологии [22]. При этом раннее

выявление ХБП должно базироваться на простых, доступных, но референтных и международно признанных подходах. В данном контексте особое значение приобретает определение величины СКФ. В настоящем исследовании при оценке стадии ХБП использовали значения СКФ, определенные по формуле A.S.Levey и соавт., выведенной по итогам многоцентрового исследования MDRD [12]. Этот способ позволяет оценить уровень СКФ по значениям концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови, возрасту, полу и расе пациента. Простота этого метода позволяет рекомендовать его в широкую практику, прежде всего для массовых эпидемиологических и скрининговых исследований.

Мы полагаем, что именно реализация превентивного подхода в современной нефрологии позволит не только снизить смертность населения, но и получить экономический эффект за счет снижения необходимости в госпитальной помощи и колоссальных расходов на проведение ЗПТ [23,24].

Итоги проведенного исследования свидетельствуют о том, что распространенность выраженных стадий ХБП среди населения Республики Тыва достаточно высока и сопоставима с общемировыми тенденциями. Требуется продолжение проведения скрининговых исследований для раннего выявления случаев ХБП и своевременного планирования лечебных и профилактических мероприятий. Профилактические меры должны в первую очередь касаться коррекции установленных факторов риска ХБП, повышения квалификации врачей общей практики в области нефрологии, а также увеличению соответствующей информированности граждан республики. Безусловно, что в Республике Тыва, как и в других регионах РФ, необходимо дальнейшее наращивание ресурсов нефрологической службы с целью улучшения раннего выявления, профилактики, качества и расширения объемов консервативной и заместительной терапии ХБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на примере конкретного региона продемонстрированы возможности одного из подходов к анализу ситуации, связанной с ХБП. Этот подход позволяет более полно, чем анализ существующих в России регистров, выявлять пациентов в поздних стадиях ХБП. Тем не менее понятно, что он не отменяет необходимости завершения работы по созданию национального регистра больных, получающих ЗПТ. Кроме того, в разных регионах РФ должны проводиться специальные исследования, предполагающие как изучение эпидемиологии поздних стадий ХБП, так и

оценку распространенности начальных изменений почечной паренхимы. Реализация превентивного подхода на основе коррекции факторов риска, раннего выявления ХБП, осуществления нефро- и кардиопротекции является наиболее перспективным направлением развития современной нефрологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 [suppl 11]: 2-7
2. Moeller S, Gioberge S, Brown G. ESRD patients in 2001: Global overview of patients, treatment modalities and development trends. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2071-2076
3. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Epidemiology of chronic kidney disease in Italy: Possible therapeutical approaches. *J Nephrol* 2003; 16: 1-10
4. Locatelli F, Valderrabano F, Hoenich N et al. Progress in dialysis technology: membrane selection and patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1133-1139
5. Jones CA, Krolewski AS, Rogus J et al. Epidemic of end-stage renal disease in people with diabetes in the United States population: do we know the cause? *Kidney Int* 2005; 67(5): 1684-1691
6. McClellan WM, Ramirez SPB, Jurkovitz C. Screening of chronic kidney disease: Unresolved question. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S81-S87
7. Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67 [suppl 94]: S14-S18
8. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2753-2758
9. United States Renal Data System. Annual data report, 2004
10. Бикбов БТ, Томилина НА. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2001 г. (Отчет по данным регистра Российского диализного общества). *Нефрология и диализ* 2004; 6 (1): 4-42
11. Флетчер Р, Флетчер С, Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Медиа Сфера, М., 1998; 1-352
12. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: A0828 (abstr)
13. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Драгунов СВ и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Вологодской области. *Нефрология* 2004; 8 (1): 36-41
14. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Драгунов СВ и др. Эпидемиология хронической почечной недостаточности в Северо-Западном регионе России: на пути к созданию регистра хронической почечной болезни. *Тер арх* 2004; 76 (9): 57-61
15. Jungers P, Chauveau P, Descamps-Latscha B et al. Age and gender-related incidence of chronic renal failure in a French urban area: a prospective epidemiologic study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1542-1546
16. Feest TG, Mistry CD, Grimes DS et al. Incidence of advanced chronic renal failure and the need for end stage renal replacement treatment. *Brit Med J* 1990; 301: 897-900
17. Berthoux F, Jones E, Gellert R et al. Epidemiological data of treated end-stage renal failure in the European Union (EU) during the year 1995: report of the European Renal Association Registry and the National Registries. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(10): 2332-2342
18. Locatelli F, D'Amico M, Cerneviskis H et al. The epidemiology of end-stage renal disease in the Baltic countries: an evolving picture. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1338-1342
19. Rutkowski B. Changing pattern of end-stage renal disease in central and eastern Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 156-160
20. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: A new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 [suppl 1]: S117-S131
21. К проблеме лечения терминальной хронической почечной недостаточности в России. Первые итоги работы по созданию Российского национального регистра заместительной почечной терапии. *Нефрология и диализ* 1999; 1 (1): 79-84
22. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8 (3): 7-14
23. Palmer AJ, Rodby RA. Health economic studies assessing irbesartan use in patients with hypertension, type 2 diabetes, and microalbuminuria. *Kidney Int* 2004; 66 [suppl 92]: S118-S120
24. Alexander CM, Lyle PA, Keane WF et al. Losartan and the United State costs of end-stage renal disease by baseline albuminuria in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 2004; 66 [suppl 92]: S115-S117

Поступила в редакцию 17.08.2005 г.

© А.М.Шутов, Н.Я.Мардер, Г.А.Хамидулина, Т.В.Машина, 2005
УДК 616.61-036.12+616.12-008.64]-07

А.М.Шутов, Н.Я.Мардер, Г.А.Хамидулина, Т.В.Машина

ДИАГНОСТИКА ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

A.M.Shutov, N.Ya.Marder, G.A.Khamidulina, T.V.Mashina

THE DIAGNOSIS OF DIASTOLIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Кафедра терапии и профессиональных болезней медицинского факультета Ульяновского государственного университета, Областная клиническая больница, г. Ульяновск, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Провести сравнительный анализ двух подходов к диагностике диастолической сердечной недостаточности (ХСН) у больных с хронической болезнью почек (ХБП) путем исключения систолической дисфункции и путем обязательного подтверждения диастолической дисфункции методом доплерэхокардиографии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 92 больных (48 – женщин, 44 – мужчины, средний возраст $49,8 \pm 13,9$ лет) с ХБП I-IV стадии, согласно NKF Guidelines (2002). Все больные имели клинические симптомы, позволявшие предположить наличие у них ХСН. Эхокардиография и доплер-эхокардиография выполнены одним исследователем. Диастолическую дисфункцию диагностировали по состоянию трансмитрального кровотока и скорости распространения раннего диастолического потока левого желудочка в режиме цветного М-модального доплера. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) диагностирована у 70 (76,1%) больных. Фракция выброса была ниже 45% у 7 (7,6%) больных. 68 больных (73,9%) имели диастолическую дисфункцию. У 15 (16,3%) больных после обследования диагноз ХСН был исключен, клинические симптомы были обусловлены другими причинами (анемия и др.). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Диагностика диастолической ХСН у больных с ХБП только путем исключения систолической дисфункции ведет к гипердиагностике ХСН, в этой связи при сохранной систолической функции необходимо уточнять диастолическую функцию методом доплерэхокардиографии, включая дополнительные приемы для разграничения нормального и псевдонормального типов трансмитрального кровотока.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, доплер-эхокардиография, хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to make a comparative analysis of two approaches to the diagnosis of diastolic chronic heart failure in patients with chronic kidney disease at the pre-dialysis stage by means of exclusion of the systolic dysfunction and by a compulsory confirmation of a diastolic dysfunction by the method of Doppler echocardiography. **PATIENTS AND METHODS.** Ninety two pre-dialysis patients (48F, 44M, mean age 49.8 ± 13.9 years) having chronic kidney disease of the I-IV stage according to NKF Guidelines (2002) were examined. All the patients had clinical symptoms of chronic heart failure (CHF). Echocardiography and Doppler echocardiography were fulfilled by the same investigator. The diastolic dysfunction was diagnosed according to the state of the transmitral flow and the velocity of spreading the early diastolic flow of the left ventricle by color M-mode Doppler echocardiography. **RESULTS.** Hypertrophy of the left ventricle was diagnosed in 70 (76.1%) patients. Ejection fraction was lower than 45% in 7 (7.6%) patients, 68 (73.9%) patients had the diastolic dysfunction. In 15 (16.3%) patients the diagnosis of CHF was excluded after examination, the clinical symptoms were due to other causes (anemia etc). **CONCLUSION.** The diagnosis of diastolic CHF in patients with chronic kidney disease by exclusion of the systolic dysfunction only leads to hyperdiagnostics of CHF. So, in patients with the saved systolic function it is necessary to control the diastolic function by the method of Doppler echocardiography including additional measures for normal and pseudonormal types of transmitral blood flow.

Key words: chronic kidney disease, chronic renal failure, chronic heart failure, diastolic dysfunction, Doppler echocardiography.

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика ХСН представляет определенные трудности, связанные с низкой специфичностью клинических проявлений [1], а также с отсутствием единых подходов к трактовке ХСН [2,3]. Существуют разногласия в оценке систолической функции левого желудочка. Достаточно сказать, что в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН (2001) и Российских Национальных

рекомендациях по диагностике и лечению ХСН (2003) систолическая дисфункция диагностируется при ФВ < 45% [1,4], в аналогичных рекомендациях Американского Колледжа Кардиологов и Американской Ассоциации Сердца (ACC/AHA) – при ФВ < 40% [5].

Еще более противоречива интерпретация состояния диастолической функции сердца. Наиболее часто при оценке диастолической функции придерживаются

рекомендаций Рабочей группы по диагностике диастолической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов [6]. Вместе с тем существует мнение, что диастолическую ХСН можно диагностировать без исследования диастолической функции, для этого достаточно иметь клинические проявления ХСН и обнаружить сохранную или легко сниженную систолическую функцию левого желудочка [7]. Можно согласиться, что в большинстве случаев это так, однако у ряда больных, например с хронической болезнью почек, в связи с наличием анемии, отеков, не связанных с сердечной недостаточностью, затруднена интерпретация таких клинических проявлений, как одышка, сердцебиение и утомляемость, которые являются ранними и наиболее частыми проявлениями ХСН. Неясно, насколько реально диагностировать у больных с ХБП диастолическую ХСН только методом исключения систолической дисфункции. Целью настоящего исследования явился сравнительный анализ двух подходов к диагностике диастолической ХСН у больных с ХБП – путем исключения систолической дисфункции и путем доказательства наличия диастолической дисфункции левого желудочка методом доплерэхокардиографии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 92 больных с хронической болезнью почек (ХБП), которые имели клинические проявления хронической сердечной недостаточности. Женщин было 48 (52,2%), мужчин – 44 (47,8%). Возраст больных составлял $49,8 \pm 13,9$ (от 18 до 76) лет. Причинами ХБП были: хронический гломерулонефрит – у 32 (34,8%), гипертоническая болезнь – у 15 (16,3%), сахарный диабет – у 7 (7,6%), прочие причины – у 38 (41,3%). Средний уровень гемоглобина составлял $120,4 \pm 23,9$ г/л. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле Cockcroft-Gault. Согласно NKF Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease (2002) [8], 8 больных (8,7%) имели 1-ю стадию, 33 (35,9%) – 2-ю стадию, 29 (31,5%) – 3-ю стадию, 22 (23,9%) – 4-ю стадию ХБП. Среди обследованных не было больных, получавших почечную заместительную терапию.

При оценке артериального давления придерживались рекомендаций ESH (2003) [9]. Артериальную гипертензию наблюдали у 84 больных (91,3%). Продолжительность артериальной гипертензии составила от 2 месяцев до 33 лет, медиана 5 лет, интерквартильный размах 1–12 лет. Медиана концентрации креатинина сыворотки составляла 133,5 мкмоль/л, интерквартильный размах 95–276 мкмоль/л.

При диагностике и лечении ХСН придерживались рекомендаций Российского Общества специалистов по сердечной недостаточности [1]. Для уточнения тяжести ХСН проводили тест с 6-минутной ходьбой. Из исследования были исключены больные с клапанными пороками сердца (кроме больных с кальцинозом клапанов, ассоциированным с ХБП), системными заболеваниями соединительной ткани. Не включали также больных, имевших проявления ишемической болезни сердца (по клиническим данным и данным анамнеза), а также фибрилляцию предсердий.

Эхокардиография выполнена на аппарате «Aloka SSD-5000» в М-режиме импульсным датчиком с частотой 3,5 МГц в положении больного на левом боку. Измерения проводили согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества [10]. Все измерения производились не менее чем в трех сердечных циклах, анализировался средний результат. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу, определяли конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР) левого желудочка. Рассчитывали объем левого желудочка в систолу (КСО) и в диастолу (КДО) по формуле L.E. Teichholz. Определяли ударный объем (УО), фракцию выброса (ФВ), фракцию укорочения (ФУ). Выраженность митральной регургитации оценивали по шкале от 0 до 4 [11]. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.B. Devereux [12]. Определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Систолическую дисфункцию диагностировали при $ФВ < 45\%$ [1].

Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ 125 г/м^2 и более у мужчин и 110 г/м^2 и более у женщин [9]. Для оценки геометрии левого желудочка рассчитывали относительную толщину стенки левого желудочка (ОТС): $ОТС = 2 \times \text{ЗСЛЖ} / \text{КДР}$. Нормальной геометрией левого желудочка считали $ОТС < 0,45$ при нормальном ИММЛЖ, концентрическое ремоделирование диагностировали при $ОТС > 0,45$ и нормальном ИММЛЖ, концентрическую гипертрофию левого желудочка диагностировали при $ОТС > 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ, эксцентрическую ГЛЖ при $ОТС < 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ [13].

Оценку диастолической функции левого желудочка проводили с помощью доплерэхокардиографии из верхушечного доступа в 4-камерном сечении сердца. Определяли следующие параметры наполнения левого желудочка: максимальную

Таблица 1

Клинические проявления, свидетельствующие о возможном наличии хронической сердечной недостаточности у больных с хронической болезнью почек

Клинические проявления	Число больных (n=92)	
	Абс.	%
Одышка	72	78,3%
Быстрая утомляемость	71	77,2%
Сердцебиение	53	57,6%
Периферические отеки	55	59,8%
Застой в легких	30	32,6%
Гепатомегалия	24	26,1%
Тахикардия	16	17,4%
Ортопноэ	7	7,6%
Ритм галопа	4	4,3%
Кашель	3	3,3%
Набухшие яремные вены	3	3,3%

Таблица 2

Результаты эхокардиографического и доплерэхокардиографического исследований у больных с хронической болезнью почек (n=92)

Показатели	Результаты ($\bar{X} \pm SD$)
КДР, см	5,11±0,5
ФУ, %	36,3±7,8
ФВ, %	64,3±10,4
ИММЛЖ, г/м ²	155,6±63,3
ОТС	0,44±0,09
Е, см/с	73,1±21,6
А, см/с	69,3±16,9
Е/А	1,12±0,44
DT, мс	159,3±52,8
IVRT, мс	106,1±26,9
Vp, см/с	52,8±17,1
Е/Vp	1,53±0,69

Примечание: КДР – конечный диастолический размер левого желудочка, ФУ – фракция укорочения, ФВ – фракция выброса, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка, Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения, А – максимальная скорость раннего диастолического наполнения в систолу предсердий, DT – время замедления раннего диастолического потока, IVRT – время изоволюмического расслабления левого желудочка, Vp – скорость распространения раннего диастолического потока.

скорость раннего диастолического наполнения (максимальная скорость в пике Е) (Е, см/с), максимальную скорость диастолического наполнения в систолу предсердий (максимальная скорость в пике А) (А, см/с), время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT, мс), время замедления раннего диастолического потока (DT, мс). При оценке состояния трансмитрального кровотока придерживались рекомендаций Рабочей группы по диагностике диастолической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов [6]. Кроме того, для разграничения нормального и псевдонормального типов трансмитрального кровотока в режиме цветного М-модального доплера исследовали скорость распространения ран-

него диастолического потока левого желудочка (Vp, см/с) [14].

Результаты обработаны статистически с использованием в зависимости от вида распределения параметрического t критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна-Уитни. Использовали компьютерную программу Statistica for Windows 6.0. Показатели представлены как $\bar{X} \pm SD$, а также медиана, минимум-максимум и интерквартильный размах (25–75%). Различие считали достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические проявления ХСН представлены в табл. 1. Результаты теста 6-минутной ходьбы в целом подтвердили тяжесть ХСН, определенную по классификации Российского общества специалистов по сердечной недостаточности. Результаты исследования структурно-функционального состояния сердца представлены в табл. 2. ГЛЖ концентрического типа обнаружена у 45, эксцентрического типа – у 25 пациентов, таким образом в целом ГЛЖ диагностирована у 70 (76,1%) больных. Концентрическое ремоделирование имели 3 больных (3,3%), нормальная структура левого желудочка обнаружена у 19 (20,6%) пациентов. Фракция выброса ниже 45% наблюдалась только у 7 больных (7,6%).

Большинство больных имели диастолическую дисфункцию левого желудочка или сочетание диастолических нарушений со сниженной фракцией выброса левого желудочка (рисунок). Пять больных имели клинические проявления выраженной сердечной недостаточности, митральную регургитацию >2-й степени, при этом фракция выброса превышала 45%, нам не удалось подтвердить наличие у них диастолических нарушений. Клиническую ситуацию мы расценили как ХСН с сохранной си-

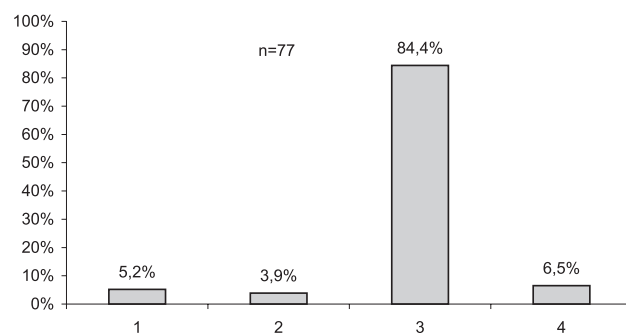


Рисунок. Соотношение систолической и диастолической дисфункции при хронической сердечной недостаточности не ишемической этиологии у больных с хронической болезнью почек. 1 – изолированная систолическая дисфункция; 2 – сочетание систолической и диастолической дисфункции; 3 – изолированная диастолическая дисфункция; 4 – митральная регургитация > 2-й степени при отсутствии систолической и диастолической дисфункции.

столической функцией. Таким образом, из 92 больных с предполагаемой по клиническим проявлениям хронической сердечной недостаточностью, диагноз ХСН подтвержден у 77 (83,7%). У 15 больных систолической или диастолической дисфункции не выявлено, клинические симптомы (отеки, одышка и др.) были обусловлены другими причинами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее частыми симптомами у обследованных больных были одышка, утомляемость, сердцебиение и отеки. Высокая частота отеков в структуре клинических проявлений объясняется тем, что треть обследованных составили больные гломерулонефритом. Согласно рекомендациям Экспертной группы Европейского общества кардиологов (2001) и Российским Национальным рекомендациям (2003) для диагностики ХСН необходимо иметь клинические проявления сердечной недостаточности и наличие нарушений систолической или диастолической функции сердца в покое [1,4]. При этом отмечается, что специфичность и чувствительность таких распространенных симптомов, как одышка и отеки, относительно низкие (50–60%). Высокой специфичностью (90–99%), но при этом низкой чувствительностью (7–13%) обладают такие симптомы, как частота сердечных сокращений в покое более 100 в 1 минуту, влажные хрипы в легких, III тон сердца, набухание шейных вен [15].

Систолическая дисфункция ($ФВ < 45\%$) выявлена только у 7 (7,6%) больных. 68 (73,9%) больных имели нарушения диастолической функции левого желудочка. Преобладающим типом диастолических нарушений был тип замедленной релаксации. Таким образом, диастолические нарушения являются основной причиной ХСН у больных с ХБП, не имеющих ишемической болезни сердца.

В последние годы установлено, что у 20–50% больных с ХСН систолическая функция сохранена, предполагается, что сердечная недостаточность у них обусловлена диастолической дисфункцией [2,16,17]. Факторами, определяющими состояние диастолической функции у диализных больных, являются артериальная гипертония, концентрическое ремоделирование левого желудочка, ишемия миокарда, задержка натрия и воды, фибрилляция предсердий, сахарный диабет [18]. Обследованные больные не получали почечную заместительную терапию, однако перечисленные факторы в той или иной степени наблюдались у большинства из них. Больные с фибрилляцией предсердий были исключены из исследования из-за трудности оценки у них диастолической функции.

Больные с ХСН с сохранной систолической функцией обычно старше по возрасту, среди них преобладают женщины и у них реже, чем при систолической дисфункции, наблюдается ИБС [19]. Большинство больных с диастолической ХСН имеют артериальную гипертонию, однако это не является строго обязательным [20]. Следует еще раз обратить внимание, что в исследование не включали больных ишемической болезнью сердца, и это, по нашему мнению, одна из причин значительного превалирования диастолической дисфункции как причины ХСН у обследованных больных. Летальность больных ХСН с сохранной систолической функцией в течение года несколько ниже, чем при наличии систолической дисфункции (19% против 24%, соответственно) [19].

По клиническим данным разграничить ХСН с систолической и диастолической дисфункцией нельзя. Клиническую картину нередко определяют сочетание систолической и диастолической дисфункции [21]. У 15 больных после проведения обследования ХСН была исключена, одышка, отеки на голенях, утомляемость были обусловлены другими причинами. В этой связи нам представляется неоправданным диагностировать диастолическую ХСН методом исключения, т.е. в тех случаях, когда систолическая функция сохранена, без дополнительного исследования диастолической функции говорить о наличии у больного диастолической сердечной недостаточности [7]. У 8 обследованных больных диагностика диастолической ХСН была невозможна без доплерэхокардиографического исследования трансмитрального кровотока с применением дополнительного теста для диагностики псевдонормального типа диастолической дисфункции.

У больных с ХБП нередко имеется обусловленная кальцинозом клапана митральная регургитация, при которой вследствие повышения давления в левом предсердии может увеличиваться амплитуда зубца Е трансмитрального кровотока [22], что затрудняет оценку диастолической функции. У 5 больных систолическая функция была сохранена, но при этом наблюдалась митральная регургитация > 2-й степени. Наличие выраженных клинических симптомов сердечной недостаточности позволило нам отнести их в группу больных с ХСН с сохранной систолической функцией. Вероятно, и в будущем у ряда больных с выраженной митральной регургитацией и повышенным давлением в легочных венах даже при использовании тканевого доплера не будут выявляться нарушения диастолической функции левого желудочка. В этой связи мы считаем целесообразным разграничивать та-

кие понятия, как ХСН с сохранной систолической функцией и диастолическая ХСН (по крайней мере до тех пор, пока появится реальная возможность точной диагностики).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По современным представлениям, лечение ХСН должно начинаться еще на стадии доклинических проявлений. В этой связи первостепенное значение приобретает диагностика начальных стадий хронической сердечной недостаточности. Поскольку основной причиной хронической сердечной недостаточности у больных с ХБП являются диастолические нарушения, то ранняя диагностика ХСН предполагает своевременную диагностику диастолической дисфункции. Диагностика диастолической ХСН у больных с ХБП только путем исключения систолической дисфункции ведет к гипердиагностике ХСН, в этой связи при сохранной систолической функции необходимо уточнять диастолическую функцию методом доплерэхокардиографии, включая дополнительные приемы для разграничения нормального и псевдонормального типов трансмитрального кровотока.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (утверждены съездом кардиологов РФ в октябре 2003 г.). *Сердечная недостаточность* 2003;6:276-297
2. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. II. Causal mechanisms and treatment. *Circulation* 2002;105:1503-1508
3. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000;101:2118-2121
4. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Доклад экспертной группы Европейского общества кардиологов. *Сердечная недостаточность* 2001;6:251-276
5. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in adult. *Circulation* 2001;104:2996-3007
6. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:990-1003
7. Dauterman KW, Massie BM, Gheorghiade M. Heart failure associated with preserved systolic function: a common and costly clinical entity. *Am Heart J* 1998;135:S310-S319
8. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 [Suppl 1]:S17-S31
9. 2003 European Society of hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053
10. Schiller NB, Shan PM, Crawford M et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-367
11. Cooper JW, Nanda NC, Philpot EF et al. Evaluation of valvular regurgitation by color Doppler. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:56-66
12. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-458
13. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550-1558
14. Garcia M, Palac R, Malenka D et al. Color M-mode flow propagation velocity is a relatively preload-independent index of left ventricular filling. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:129-137
15. Мазур НА. *Очерки клинической кардиологии*. М, 1999; 96-97
16. Беленков ЮН, Агеев ФТ, Мареев ВЮ. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность. *Сердечная недостаточность* 2000;2:40-44
17. Redfield MM. Understanding «Diastolic» heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:1930-1931
18. Cohen-Solar A. Left ventricular diastolic dysfunction: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13[Suppl 4]:3-5
19. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Brendorp B et al. Long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure: relation to preserved and reduced left ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2003;24:863-870
20. Boyer JK, Thanigara JS, Schechtman KB, Perez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004;93:870-875
21. Brutsaert DL, Sys SU. Diastolic dysfunction in heart failure. *J Card Fail* 1997;3:225-242
22. Enriquez-Sarano M, Dujardin KS, Tribouilloy CM et al. Determinants of pulmonary venous flow reversal in mitral regurgitation and its usefulness in determining the severity of regurgitation. *Am J Cardiol* 1999;83:535-541

Поступила в редакцию 17.05.2005 г.

© Т.В. Гудкова, Г.Х. Мирсаева, Ф.Х. Камилов, Р.М. Фазлыева, 2005
УДК 616.61-002.3-036.12:612.111.7+612.115.8]

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

ВЛИЯНИЕ «ТРИОВИТА» НА СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ В ТРОМБОЦИТАХ И СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПЕРВИЧНЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

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

EFFECTS OF TRIOVIT ON FREE RADICAL OXIDATION IN PLATELETS AND PLATELET-VASCULAR HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC PRIMARY PYELONEPHRITIS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилась оценка влияния антиоксидантного препарата «Триовит» на состояние процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тромбоцитах, антиоксидантной защиты, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и клиническое течение хронического пиелонефрита. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находилось 96 больных хроническим пиелонефритом в фазе обострения в возрасте от 18 до 50 лет, которые были распределены на 2 группы по 48 пациентов в каждой (9 – первой степени активности, 25 – второй и 14 – третьей). Первой группе проводили общепринятую лекарственную терапию, включающую антибактериальные, уросептические препараты и средства, улучшающие микроциркуляцию. Вторая группа дополнительно получала «Триовит». Препарат назначали по 1 капсуле 2 раза в день в течение всей продолжительности пребывания больного в стационаре. Группу контроля составили 15 практически здоровых лиц того же возраста и пола. Эффективность «Триовита» в комплексном лечении больных хроническим пиелонефритом оценивали по клиническим параметрам и результатам лабораторного исследования: учитывали длительность и интенсивность болевого синдрома в поясничной области, температурной реакции, симптомов интоксикации и дизурических явлений, выраженность лейкоцитурии, протеинурии, бактериурии, а также интенсивность процессов ПОЛ и состояние системы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Включение «Триовита» в комплексное лечение больных хроническим пиелонефритом угнетало избыточное свободно-радикальное окисление, корректировало активность антиоксидантной защиты, а также способствовало нормализации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Установлен положительный клинический эффект «Триовита»: уменьшение интенсивности и продолжительности температурной реакции, болевого синдрома, дизурических явлений, симптомов интоксикации, лейкоцитурии, бактериурии, протеинурии ($p < 0,05$). За время лечения побочных реакций и непереносимости препарата не отмечалось. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Позитивные антиоксидантные и реологические свойства «Триовита», а также безопасность его применения служат достаточным основанием для включения его в комплексную терапию больных хроническим пиелонефритом.

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

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess the effects of the antioxidant drug Triovit on the state of lipid peroxidation processes in platelets, antioxidant protection, platelet-vascular hemostasis and clinical course of pyelonephritis. **PATIENTS AND METHODS.** Observations were performed in 96 patients with chronic pyelonephritis in the phase of exacerbation. The patients aged from 18 to 50 years were divided into 2 groups including 48 patients each (9 - the first degree of activity, 25 - the second and 14 - the third degree). The first group was treated by a common medicinal treatment including antibacterial, uroseptic drugs and means improving microcirculation. The second group was additionally given Triovit (1 capsule twice a day) during the whole period of staying the patients at the hospital. A control group consisted of 15 practically healthy subjects of the same age and gender. Effectiveness of Triovit in the complex treatment of chronic pyelonephritis patients was assessed by clinical parameters and results of laboratory investigations: into consideration were taken duration and intensity of the pain syndrome in the lumbar area, temperature reaction, symptoms of intoxication and dysuric phenomena, degree of leukocyturia, proteinuria, bacteriuria and the intensity of lipid peroxidation processes and the state of the platelet-vascular hemostasis system. **RESULTS.** Inclusion of Triovit in the complex treatment of chronic pyelonephritis patients suppressed excessive free-radical oxidation, corrected activity of antioxidant protection and facilitated normalization of the platelet-vascular link of hemostasis. Positive clinical effect of Triovit was established: reduced intensity and duration of the temperature reaction, pain syndrome, dysuric phenomena, symptoms of intoxication, leukocyturia, bacteriuria, proteinuria ($p < 0.05$). During the treatment no side reactions or drug intolerance were noted. **CONCLUSION.** Positive antioxidant and rheological properties of Triovit as well as its safety are considered to be a sufficient reason for including it in the complex therapy of patients with chronic pyelonephritis.

Key words: chronic pyelonephritis, lipid peroxidation in platelets, antioxidant system, platelet-vascular hemostasis, Triovit

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнений, что активация свободнорадикальных процессов, изменения со стороны свертывающей системы крови и фибринолиза занимают существенное место в генезе и течении многих заболеваний [1], в том числе и хронического пиелонефрита. Тромбоциты, являющиеся основным источником продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови, более интенсивно отвечают на воздействие тромбина активацией процессов липопероксидации [2, 3]. По всей вероятности, именно эти клетки, специализированные для участия в гемостатических реакциях, являются основным промежуточным звеном запуска и самоусиления свободнорадикальных процессов крови при тромбоцитозе [4, 5].

В наших предыдущих работах мы показали, что при активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза растет содержание продуктов ПОЛ в тромбоцитах, падает антиоксидантная активность. В свою очередь, продукты пероксидации 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 [6].

Учитывая вышеизложенное, в комплексную терапию больных хроническим пиелонефритом был включен витаминный препарат с микроэлементом селеном «Триовит». Входящие в состав «Триовита» токоферол ацетат, аскорбиновая кислота и β -каротин являются антиоксидантами. Селен входит в состав важнейшего фермента антирадикального действия – глутатионпероксидазы, которая разрушает перекись водорода, а также гидроперекиси с образованием нетоксичных оксикислот. В настоящее время накопилось множество данных об использовании витаминных антиоксидантных препаратов в экспериментах на животных [7] и в клинической практике при лечении многих патологических состояний [8–10] – воспалений [11–13], сердечно-сосудистой патологии [14–16], нарушениях иммунитета [17], диффузных заболеваний соединительной ткани [13], заболеваний крови и кроветворных органов [18], ряде эндокринной [11] и неврологической [19] патологии, катаракте [8, 11, 20] и других. Основанием для включения «Триовита» в комплексную терапию больных хроническим пиелонефритом явился и ряд исследований, проведенных в лаборатории биохимии свободнорадикальных процессов НИИ кардиологии (руководитель –

В.З.Ланкин), доказывающий, что определенное соотношение витаминов-антиоксидантов и микроэлементов (селена) в комплексном препарате обеспечивает максимальный антиоксидантный эффект, причем соотношение компонентов в препарате «Триовит» признано оптимальным. В то же время в доступной литературе отсутствуют сведения о применении «Триовита» в лечении хронического пиелонефрита. Поэтому изучение эффективности препарата в комплексной терапии больных с данной патологией представляет как научный, так и практический интерес.

Цель данного исследования – изучение влияния «Триовита» на состояние процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тромбоцитах, антиоксидантной системы (АОС) и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных хроническим пиелонефритом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 96 больных хроническим пиелонефритом в фазе обострения в возрасте от 18 до 50 лет, которые были распределены на 2 группы по 48 пациентов в каждой (9 – первой степени активности, 25 – второй и 14 – третьей). Первой группе проводили общепринятую лекарственную терапию, включающую антибактериальные, уросептические препараты и средства, улучшающие микроциркуляцию.

Вторая группа дополнительно получала «Триовит». Препарат назначали по 1 капсуле 2 раза в день в течение всей продолжительности пребывания больного в стационаре.

Группу контроля составили 15 практически здоровых лиц того же возраста и пола.

Эффективность «Триовита» в комплексном лечении больных хроническим пиелонефритом оценивали по клиническим параметрам и результатам лабораторного исследования: учитывали длительность и интенсивность болевого синдрома в поясничной области, температурной реакции, симптомов интоксикации и дизурических явлений, выраженность лейкоцитурии, протеинурии, бактериурии, а также интенсивность процессов ПОЛ и состояние системы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

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 [21].

Показатели ПОЛ и АОЗ изучали в тромбоцитах путем определения содержания продуктов ли-

Таблица 1

Содержание продуктов ПОЛ в тромбоцитах у больных хроническим пиелонефритом на фоне общепринятой терапии (первая группа) и лечения с включением препарата «Триовит» (вторая группа) ($\bar{X} \pm m$)

Степени активности			Периоды лечения			Продукты ПОЛ в гептановом экстракте			МДА, нмоль/мг белка
						E232/E220	E278/E220	E400/E220	
Контроль, n=15						2,0287±0,0742	0,3392±0,0134	0,2125±0,0109	9,1600±0,1147
Первая группа	II, n=25	1				4,2692±0,1212*	0,8921±0,0242*	0,4704±0,0108*	16,2975±0,4192*
		2				3,6504±0,1178*	0,8824±0,0242*	0,4583±0,0107*	15,2448±0,4102*
		3				3,0252±0,1175*	0,8658±0,0239*	0,4487±0,0109*	14,0598±0,3879*
	III, n=14	1				5,9964±0,1071*	1,1025±0,0320*	0,6134±0,0125*	27,7613±0,6252*
		2				5,3921±0,1092*	1,0948±0,0320*	0,5557±0,0125*	26,7692±0,6342*
		3				4,7064±0,1060*	1,0865±0,0323*	0,4979±0,0128*	25,5179±0,6375*
Вторая группа	II, n=25	1				4,2950±0,0839*	0,8980±0,0232*	0,4637±0,0114*	16,3515±0,4189*
		2				2,6045±0,0656**	0,5410±0,0184**	0,3323±0,0111**	12,9691±0,3547**
		3				2,1082±0,0495***	0,3468±0,0122***	0,2275±0,0058***	9,6158±0,2233***
	III, n=14	1				5,8779±0,1229*	1,1079±0,0379*	0,6309±0,0132*	28,1834±0,7585*
		2				4,5352±0,1081**	0,7260±0,0365**	0,4907±0,0126****	20,3100±0,7846**
		3				2,2333±0,0663***	0,3706±0,0245***	0,2422±0,0097***	9,7295±0,4206***

Примечания. Периоды лечения: 1 – при поступлении, 2 – в середине лечения, 3 – при выписке. * – различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,001$), не достоверны по сравнению с 1-й группой ($p > 0,05$); ** – различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и с 1-й группой ($p < 0,001$); *** – различия не достоверны по сравнению с контролем ($p > 0,05$), достоверны по сравнению с 1-й группой ($p < 0,001$); **** – различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и с 1-й группой ($p < 0,01$).

попероксидации – диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов (КД), сопряженных триенов (СТ), шиффовых оснований (ШО) и изолированных двойных связей (ИДС) методом И.А. Волчегорского и соавт. [22], малонового диальдегида (МДА) – по методу А.И. Карпищенко [23], активности каталазы по методу М.А. Королюк и соавт. [24], супероксиддисмутазы (СОД) по методу Н.А. Терехиной и Ю.А. Петрович (1992) и общей антиокислительной активности (АОА) по методу Г.И. Клебанова и соавт. [25].

Для оценки состояния системы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза определяли количество тромбоцитов анализатором «Cobas Micros», спонтанную агрегацию по методу В.Х. Лапотникова, Л.М. Хараш [26], активность фактора P_4 тромбоцитов по методу Л.А. Матвиенко, М.А. Котовицкой [27]; фактор Виллебранда по методу С.И. Моисеева [27].

Забор крови проводили утром натощак после 12-часового перерыва в приеме пищи.

Исследование показателей осуществляли в динамике заболевания – при поступлении в клинику до назначения терапии, в середине лечения и на момент выписки из стационара.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование системы гемостаза и ПОЛ у больных первой и второй групп до начала лечения выявило отсутствие статистических различий меж-

ду показателями ($p > 0,05$), что делало возможным проводить последующую сравнительную оценку влияния «Триовита» на процессы пероксидации и внутрисосудистое свертывание крови.

Включение «Триовита» в комплексное лечение больных хроническим пиелонефритом показало положительный клинический эффект и хорошую переносимость препарата: за время лечения побочных реакций и непереносимости препарата не отмечалось.

У всех больных хроническим пиелонефритом при поступлении в стационар в связи с обострением заболевания зарегистрирован высокий уровень продуктов ПОЛ в тромбоцитах, снижение активности показателей антиоксидантной защиты. Сравнительная характеристика показателей ПОЛ, АОС у больных хроническим пиелонефритом в двух группах выявила, что на фоне общепринятой лекарственной терапии уровень продуктов ПОЛ в тромбоцитах был достоверно повышен на всем протяжении стационарного лечения ($p < 0,001$). Максимально высокая концентрация зарегистрирована при поступлении в стационар с тенденцией к последующему уменьшению. Однако нормализации изучаемых показателей в первой группе не наблюдалось – концентрация их к моменту выписки из стационара превышала контрольные показатели в 1,5 – 3,2 раза ($p < 0,001$) (табл. 1).

Резкое угнетение активности ферментативного и неферментативного звеньев АОС было выявлено при поступлении в стационар в обеих группах обследованных пациентов ($p < 0,001$). Традиционное лечение, дающее хороший клинический эффект, сопровождалось тенденцией к повышению актив-

Таблица 2

Активность антиоксидантных ферментов в тромбоцитах и общая антиокислительная активность сыворотки крови у больных хроническим пиелонефритом на фоне общепринятой терапии (первая группа) и лечения с включением препарата «Триовит» (вторая группа) ($\bar{X} \pm m$)

Степени активности	Периоды лечения	Каталаза тромбоцитов, мкмоль/мг белка	СОД тромбоцитов, ЕД/мг белка	Общая АОА сыворотки, % торможения
Контроль, n=15		8,2030±0,0704	50,0240±0,0904	28,584±0,584
Первая группа	II, n=25	1	5,9088±0,1135*	34,7018±0,3421*
		2	6,4508±0,1160*	36,8987±0,3498*
		3	6,9572±0,1091*	39,0394±0,3532*
	III, n=14	1	3,4579±0,1188*	26,2949±0,8081*
		2	3,9900±0,1330*	27,9498±0,8881*
		3	4,5121±0,1211*	29,6050±0,9770*
Вторая группа	II, n=25	1	5,8290±0,1292*	35,8278±0,5297*
		2	7,0489±0,1238****	41,9704±0,4485**
		3	8,1724±0,1109***	49,9589±0,4215***
	III, n=14	1	3,5019±0,1312*	26,4103±0,8314*
		2	4,9713±0,1827**	39,673±0,9876**
		3	8,0584±0,1300***	49,8909±0,6115***

Примечания. Периоды лечения: 1 – при поступлении, 2 – в середине лечения, 3 – при выписке. * – различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,001$), не достоверны по сравнению с 1-й группой ($p > 0,05$); ** – различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и с 1-й группой ($p < 0,001$); *** – различия не достоверны по сравнению с контролем ($p > 0,05$), достоверны по сравнению с 1-й группой ($p < 0,001$); **** – различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и с 1-й группой ($p < 0,01$); ***** – различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и с 1-й группой ($p < 0,05$).

ности ферментов и общей антиокислительной активности плазмы без нормализации к моменту выписки из стационара ($p < 0,001$).

Включение антиоксидантного препарата «Триовит» в комплексную терапию больных хроническим пиелонефритом со II и III степенями активности ограничивало процессы липопероксидации, а также способствовало повышению антиоксидантной защиты с нормализацией показателей к концу стационарного лечения ($p > 0,05$) (табл. 2).

При поступлении в стационар у всех обследованных больных были выявлены следующие изменения со стороны свертывающей системы крови: снижение количества тромбоцитов ($p < 0,001$)

по сравнению с группой контроля, которое сопровождалось увеличением спонтанной агрегации тромбоцитов ($p < 0,001$), значительным повышением концентрации фактора Виллебранда в плазме ($p < 0,001$), усилением высвобождения фактора P_4 тромбоцитов ($p < 0,001$). Все показатели под влиянием общепринятой терапии имели тенденцию к нормализации, хотя к моменту выписки из стационара статистически достоверно отличались от контроля ($p < 0,001$) (табл. 3).

Дополнительное применение «Триовита» в комплексной терапии больных хроническим пиелонефритом со II и III степенями активности оказывало положительное влияние на сосудисто-тромбоцитар-

Таблица 3

Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных хроническим пиелонефритом на фоне общепринятой терапии (первая группа) и лечения с включением препарата «Триовит» (вторая группа) ($\bar{X} \pm m$)

Степени активности	Периоды лечения	Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	Фактор P_4 тромбоцитов, %	Фактор Виллебранда, ед/мин
Контроль, n=15		239,8±4,23	11,21±0,18	37,08±0,39	0,07±0,005
Первая группа	II, n=25	1	175,12±0,79*	34,21±0,50*	74,89±0,99*
		2	187,68±0,74*	26,08±0,49*	64,31±1,21*
		3	195,36±0,88*	17,96±0,52*	53,25±1,10*
	III, n=14	1	123,14±1,08*	44,19±0,76*	87,41±2,15*
		2	147,14±1,49*	33,92±1,13*	73,45±2,31*
		3	171,79±1,98*	24,68±1,05*	63,78±2,22*
Вторая группа	II, n=25	1	176,20±2,24*	34,39±0,65*	74,81±1,10*
		2	217,16±3,63**	21,64±0,67**	54,28±1,08**
		3	240,48±2,98***	11,20±0,38***	37,37±0,54***
	III, n=14	1	125,36±1,96*	43,71±0,99*	86,89±1,90*
		2	189,14±2,26**	21,31±0,10**	60,99±2,01**
		3	241,14±3,08***	11,36±0,58***	40,45±1,61***

Примечания. Периоды лечения: 1 – при поступлении, 2 – в середине лечения, 3 – при выписке. * – различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,001$), не достоверны по сравнению с 1-й группой ($p > 0,05$); ** – различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и с 1-й группой ($p < 0,001$); *** – различия не достоверны по сравнению с контролем ($p > 0,05$), достоверны по сравнению с 1-й группой ($p < 0,001$); **** – различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и с 1-й группой ($p < 0,01$).

ный гемостаз. Результаты лечения больных во второй группе показали, что к концу пребывания пациентов в стационаре показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза нормализовались ($p > 0,05$).

Изменения в клинической картине хронического пиелонефрита при сравнении в двух исследуемых группах были не столь значительными. На фоне лечения с применением «Триовита» температурная реакция, болевой синдром, дизурические явления, симптомы интоксикации, изменения осадка мочи были менее интенсивными и продолжительными ($p < 0,05$).

При сравнении исследуемых показателей у больных хроническим пиелонефритом с I степенью активности в двух группах не выявлено статистически достоверных различий ($p > 0,05$).

Таким образом, применение «Триовита» в комплексной терапии больных хроническим пиелонефритом способствует нормализации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, угнетает избыточное свободно-радикальное окисление и корректирует активность антиоксидантной защиты, т.е. влияет на отдельные звенья патогенеза данного заболевания. «Триовит», обладая антиоксидантными свойствами, оказывает влияние на состояние гемокоагуляции через активацию тромбоцитов, тем самым доказывая взаимосвязь между ПОЛ и гемостазом.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности включения «Триовита» в комплексную терапию больных со II и III степенями активности хронического пиелонефрита.

ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакологическая активность «Триовита» определяется несколькими активными компонентами, обладающими антиоксидантными свойствами: провитамина А (β -каротина), аскорбиновой кислоты (витамина С), α -токоферола (витамина Е), селена. Антиоксидантный «коктейль», состоящий из витаминов С, Е и провитамина А в соотношении 1:2:0,1 дает выраженный эффект. Селен входит в состав ферментов антирадикального действия, важнейшим из которых является глутатионпероксидаза, разрушающая гидроперекиси и перекись водорода. Синергизм действия витамина Е и глутатионпероксидазы связан с защитой витамином от окисления селенида, входящего в состав активного центра фермента [28, 29]. Несмотря на то, что антиоксидантные системы многочисленны, они действуют как синергисты, но не обладают взаимозаменяемостью. Недостаточная активность даже одного из звеньев АОС может привести к

запуску каскада ПОЛ. «Триовит», содержащий антиоксидантные компоненты в оптимальном соотношении, является ингибитором цепного свободнорадикального окисления и препятствует перекисному окислению липидов клеточных мембран [30–32].

На основании вышеизложенных фактов можно заключить, что препарат «Триовит» блокирует ключевые механизмы развития хронического пиелонефрита: нормализует уровень продуктов ПОЛ и активность антиоксидантной защиты, устраняет патологическое воздействие свободных радикалов на клетки крови. Влияние «Триовита» на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, по-видимому, связано с его антиоксидантной активностью, а также с нормализацией проницаемости капилляров. Это способствует улучшению микроциркуляции в почечной ткани, нарушения которой имеют место при хроническом пиелонефрите.

Таким образом, комплексное лечение с включением препарата «Триовит», содержащего природные антиоксиданты, оказывает положительное влияние на клинические проявления хронического пиелонефрита, способствует снижению интенсивности процессов липопероксидации, нормализации активности ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты организма, коррекции сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Метаболические, антиоксидантные, гипокоагуляционные механизмы действия «Триовита» служат достаточным основанием для включения его в комплексное лечение больных хроническим пиелонефритом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

2. Выраженность процессов ПОЛ в тромбоцитах, депрессии антиоксидантной защиты и активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при хроническом пиелонефрите зависит от степени активности воспалительного процесса в почечной ткани.

3. У больных хроническим пиелонефритом «Триовит» существенно снижает активность липопероксидации, способствует активации антиоксидантной защиты.

4. «Триовит» в комплексной терапии больных хроническим пиелонефритом корректирует нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

5. Использование «Триовита» в комплексной терапии больных хроническим пиелонефритом ока-

зывает положительный клинический эффект: уменьшает интенсивность и продолжительность температурной реакции, болевого синдрома, дизурических явлений, симптомов интоксикации, лейкоцитурии, бактериурии, протеинурии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Emerit J, Klein IM, Coutellier A, Congy F. Radicals libres et peroxydation lipidique en biologie cellulaire: perspectives physio-pathologiques. *Pathol Biol* 1991; (4): 316-327
2. Hughes AB, Woodhams BI, Moyle SN et al. Interrelationships between thrombin generation and platelet activation in blood clotting *in vitro*. *Brit J Haematol* 1983; 53 (2): 343-344
3. Del PD, Menichelli A, De Matteis W et al. Hydrogen peroxide has a role in aggregation of human platelets. *FEBS Lett* 1985; 185 (1): 142-146
4. Соловьев ВГ. Роль тромбоцитов, эритроцитов и сосудистой стенки при активации перекисного окисления липидов. Автореф. дис.... д-ра мед. наук, 1997; 1-43
5. Ральченко ИВ. Роль тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов в реализации связи между гемостазом и перекисным окислением липидов: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. Челябинск, 1997; 1-43
6. Алмазов ВА, Гуревич ВС, Шаталина ЛВ и др. Роль гипероксидации липидов в нарушении структурной организации тромбоцитарных мембран. *Бюлл эксперим биол мед* 1992; 114 (9): 265-267
7. Полюхович ГС, Васильева ЛП, Маслова ГТ. Эффективность некоторых антиоксидантов при экспериментальной ишемии и инфаркте миокарда у крыс. *Вопр мед химии* 1991; 37(4): 54-56
8. Packer L. Protective role of vitamin E in biological systems. *Am J Clin Nutr* 1991; 53 (4): 1050-1055
9. Sies H, Murphy ME. Role of tocopherols in the protection of biological systems against oxidative damage. *J Photochem Photobiol* 1991; 8 (2): 211-218
10. Wang J, Chen H, Wang T. Oxygen – derived free radicals induced cellular injury. Protective effect of superoxide dismutase. *Circ Shock* 1990; 32 (1): 31-41
11. Бобырев ВН. Свободнорадикальное окисление в патогенезе заболеваний, сопряженных со старением. *Патол физиол эксперим тер* 1989; (5): 90-94
12. Сафарян МД, Карагезян КГ. Роль сочетанного применения α -токоферола, витамина С, нуклеината натрия в нормализации процессов перекисейобразования и антиокислительной активности крови при острой пневмонии. *Клин мед* 1991; 67 (7): 93-96
13. Parnham MJ. Reactive oxygen species in inflammation and rheumatoid arthritis. *Pharm Weekly* 1990; 125 (21): 529-535
14. Дзизинский АА, Катюбин ВП. Клиническое течение и величина зоны некроза у больных инфарктом миокарда под влиянием комплексного лечения с включением антиоксидантов и мембранопротекторов. *Кардиология* 1991; 31 (4): 56-58
15. Ferrari R. The role of free radicals in the ischemic myocardium. *Bratisl Lek listy* 1991; 92(2):108-112
16. Закирова АН. Корреляционные связи перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и микрореологических нарушений в развитии ишемической болезни сердца. *Тер арх* 1996; 68 (9): 37-40
17. Ball SS, Weindrich R, Walford RL. *Antioxidants and immune response. Free radicals, aging and degenerative disease* 1986: 427-456
18. Румянцева АГ. Роль свободных радикалов кислорода в патогенезе анемии Фанкони. *Тер арх* 1989; 61 (7): 32-36
19. Adams JD, Odunze IN. Oxygen free radicals and Parkinson's disease. *Free Radicals Biol Med* 1991; 10 (2): 161-169
20. Владимиров ЮА, Азизова ОА, Деев АИ. Свободные радикалы в живых системах. *Итоги науки и техники, серия Биофизика* 1991; 29 (1): 1-252
21. Крюкова АЯ, Павлова ГА. *Врачебно-трудовая экспертиза при заболеваниях почек*. Методические рекомендации. Уфа, 1993; 1-14
22. 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
23. Карпищенко АИ, ред. *Медицинская лабораторная диагностика*. СПб, 2001; 1-544
24. Королюк МА, Иванова ЛИ, Майрова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. *Лаб дело* 1988; (1): 16-19
25. Клебанов ГИ, Теселкин ЮО, Бабенкова ИВ и др. Антиоксидантная активность сыворотки крови. *Вестник РАМН* 1999; (2): 15-22
26. Лапотников ВА, Хараш ЛМ. Возможности метода определения спонтанной агрегации тромбоцитов. *Военно-мед журн* 1982; (8): 68-69
27. Мирсаева ГХ. *Клинико-патогенетическое значение перекисного окисления липидов, уровня простаноидов и внутрисосудистого свертывания крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом*. Автореф. дис.... д-ра мед. наук. Уфа, 1999; 1-43с.
28. Бакаев ВВ, Ефремов АВ и др. Состояние антиоксидантной системы при уремии по результатам исследования витамина С, витамина К и убихинона. Новые методы диагностики, лечения заболеваний и управления в медицине. Материалы научно-практической конференции. Новосибирск, 1997; 44-45
29. Simonoff M, Sergeant C, Gamier N et al. Antioxidant status (selenium, vitamin A and vitamin E) and aging. In: *Free radicals and aging*. Birkhauser Verlag, Basel 1992: 368-397
30. Галян СЛ. *Предупреждение и ограничение витаминными-антиоксидантами нарушений гемостаза, вызываемых тромбонемией*. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 1993; 1-44
31. Камимуллина АП, Санников ЕИ. Роль перекисного свободнорадикального окисления в патологии и методы его коррекции. *Мед консультация* 1996; (2): 20-24
32. Меньщикова ЕБ, Зенков НК, Шергин СМ. *Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты*. Новосибирск, 1994; 1-203

Поступила в редакцию 26.06.2005 г.

© А.В.Смирнов, И.Ю.Панина, Н.Н.Петрищев, В.А.Добронравов, М.А.Меншутина, Ф.А.Тугушева, О.А.Дегтерева, А.Ш.Румянцев, И.И.Трофименко, А.Е.Гаранина, 2005
УДК 616.61-036.12+616.13-002.2]-07:611.018.74

*А.В.Смирнов, И.Ю.Панина, Н.Н.Петрищев, В.А.Добронравов,
М.А.Меншутина, Ф.А.Тугушева, О.А.Дегтерева, А.Ш.Румянцев,
И.И.Трофименко, А.Е.Гаранина*

ЗНАЧЕНИЕ АННЕКСИНА-5 В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА ДОКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

*A.V. Smirnov, I.Yu. Panina, N.N. Petrishchyev, V.A. Dobronravov,
M.A. Menshutina, F.A. Tugusheva, O.A. Degtereva, A.Sh. Rumyantsev,
I.I. Trofimenko, A.E. Garanina*

SIGNIFICANCE OF ANNEXIN-5 IN EVALUATION OF THE DEGREE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AT THE PRECLINICAL STAGE OF ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить значение аннексина-5 (Ан-5) на доклинической стадии атеросклероза у больных хронической болезнью почек. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 46 больных ХБП без клинической симптоматики атеросклероза. Определяли показатели липидограммы, комплекс интима-медиа сонной артерии, реактивность сосудов микроциркуляторного русла, уровень Ан-5. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Снижение скорости клубочковой фильтрации сопровождается нарастанием уровня Ан-5. Его концентрация взаимосвязана с показателями липидограммы. Повышение уровня аннексина-5 сопровождается наиболее выраженной дисфункцией эндотелия. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Повышение уровня Ан-5 в крови больных ХБП особенно информативно при отсутствии клинической симптоматики атеросклероза и свидетельствует о наличии вазомоторной формы эндотелиальной дисфункции. Динамическое определение концентрации Ан-5 может улучшить прогностическую оценку вероятности наступления сердечно-сосудистых катастроф при заболеваниях почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, аннексин-5.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess the significance of annexin-5 (An-5) at the preclinical stage of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. **PATIENTS AND METHODS.** Under investigation there were 46 patients with CKD without clinical manifestations of atherosclerosis. The parameters of lipidogram, complex intima-media thickness, endothelial dysfunction and the An-5 level were determined. **RESULTS.** The decreased GFR was followed by an increased An-5 level. Its concentration was interconnected with the lipidogram indices. The increased level of annexin-5 is accompanied by the most pronounced dysfunction of the endothelium. **CONCLUSION.** The elevated level of An-5 in CKD patients' blood is especially informative with the absence of clinical symptoms of atherosclerosis and points to the vasomotor form of endothelial dysfunction. The dynamic detection of An-5 can improve the prognostic value of probable cardiovascular problems in patients with CKD.

Key words: chronic renal disease, atherosclerosis, endothelial dysfunction, annexin-5

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленными исследованиями установлено, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются важной причиной снижения качества жизни и смертности при хронической болезни почек (ХБП) [1, 2]. К «классическим» модифицируемым факторам риска ССЗ относят такие, как протеинурия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, дислипидемия [3]. Важно, что они столь же ответственны не только в отношении развития ССЗ, но и

снижения скорости клубочковой фильтрации. Вместе с тем существуют и дополнительные факторы риска, позволяющие оценить патофизиологические механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний, такие как воспаление, дисфункция эндотелия, оксидативный стресс, нарушение регуляции систем коагуляции и фибринолиза. Эти маркеры несут независимую прогностическую информацию и позволяют оценить риск раньше, чем «классические».

ХБП сопровождается ускорением апоптоза [4].

В качестве одного из маркеров этого процесса рассматривается аннексин-5 (Ан-5). В семейство аннексинов объединены белки, обладающие структурным сходством и функциональной способностью связываться с фосфолипидами в присутствии ионов кальция. Ан-5 – наиболее широко распространенный представитель этой группы белков, с массой около 35 килоДальтон. Он обнаруживается в гладкой и скелетной мускулатуре, миокарде, эндотелии, хондроцитах и некоторых видах нейронов [5, 6].

Мембрана клеток, находящихся в состоянии апоптоза изменяется: отрицательно заряженные фосфолипиды внутреннего слоя цитоплазматической мембраны (в частности, фосфатидилсерин) экспрессируются на поверхность клетки [7]. Данный процесс запускает каскад реакций воспаления и коагуляции [8, 9]. Циркулирующий Ан-5 способен блокировать «дефектные» участки цитоплазматической мембраны и тем самым ингибировать прокоагулянтную и провоспалительную активность клеток, в том числе и эндотелия. Следовательно, повышение концентрации Ан-5 в крови может свидетельствовать не только об активизации апоптоза, но и о связанных с ним нарушениях микроциркуляции [10].

В связи с тем, что зарубежные публикации по изучению диагностической роли Ан-5 при ХБП единичны [11, 12], а в России отсутствуют, было принято настоящее исследование. Его цель –

выявить роль аннексина-5 в оценке тяжести эндотелиальной дисфункции на доклинической стадии атеросклероза у больных хронической болезнью почек.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 46 больных ХБП без клинической симптоматики атеросклероза с измененной липидограммой (табл. 1), из них 18 мужчин и 28 женщин в возрасте $49,6 \pm 2,8$ лет (35–60 лет). По диагнозам больные распределились следующим образом: хронический гломерулонефрит 69%, хронический пиелонефрит 8%, диабетическая нефропатия 5%, прочие 18%. У всех больных проведено традиционное нефрологическое обследование. Концентрацию циркулирующего Ан-5 определяли иммуноферментным методом (набор Bender Medsystems, Австрия). За норму принимали значения показателя не выше 0,8 нг/мл).

У всех пациентов помимо традиционного клинико-лабораторного обследования определяли величину комплекса интима-медиа (КИМ) на аппарате Vivid 7 Pro.

Микроциркуляцию в коже оценивали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии («Минимакс-доплер-К», датчик с частотой излучения 25 МГц, лоцирующий ткани на глубину 5 мм). Для оценки реактивности сосудов микроциркуляторного русла исследовали эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию, применяя ионофорез ацетилхолина хлорида и нитроглицерина [13].

Математический анализ полученных данных проводился с применением общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимался равным 0,05. Междугрупповые различия оценивали по *t*-критерию Стьюдента. Для выявления взаимосвязей между изучаемыми показателями вычисляли коэффициент линейной корреляции *r* Пирсона, а также проводили канонический корреляционный анализ.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные об основных параметрах обследования приведены в табл. 1. Среди классических факторов риска развития атеросклероза следует обратить внимание на легкую степень ожирения, умеренное повышение пульсового АД. Курение

Таблица 1

Основные показатели обследованных больных

Показатель	$\bar{X} \pm m$
Систолическое АД, мм рт ст	132,3 $\pm$ 2,2
Диастолическое АД, мм рт ст	78,6 $\pm$ 1,0
Пульсовое АД, мм рт ст	53,8 $\pm$ 1,6
Индекс Кетле, кг/м ²	26,8 $\pm$ 0,4
Диурез, л	1,44 $\pm$ 0,04
Концентрация альбумина крови, г/л	36,4 $\pm$ 0,7
Концентрация креатинина сыворотки, моль/л	0,197 $\pm$ 0,013
Концентрация мочевины сыворотки, ммоль/л	11,3 $\pm$ 0,6
Концентрация натрия сыворотки, моль/л	140,8 $\pm$ 0,2
Концентрация калия сыворотки, ммоль/л	4,84 $\pm$ 0,07
Концентрация кальция сыворотки, ммоль/л	2,37 $\pm$ 0,01
Концентрация фосфора сыворотки, моль/л	1,47 $\pm$ 0,04
Протеинурия, г/сут	2,52 $\pm$ 0,38
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	44,7 $\pm$ 2,6

Таблица 2

Данные липидограммы

Показатель	$\bar{X} \pm m$
Холестерин, моль/л	7,23 $\pm$ 0,22
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,26 $\pm$ 0,03
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	4,71 $\pm$ 0,15
Липопротеиды очень низкой плотности, ммоль/л	0,88 $\pm$ 0,04
Триглицериды, ммоль/л	2,36 $\pm$ 0,21
Коэффициент атерогенности	5,30 $\pm$ 0,35

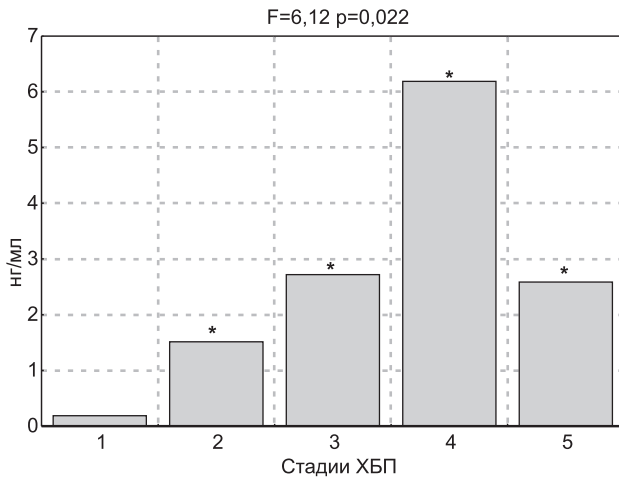


Рис. 1. Концентрация аннексина-5 у больных на разных стадиях ХБП. Примечание: * – различия с уровнем Ан-5 при ХБП 1 ст достоверны, $p < 0,05$.

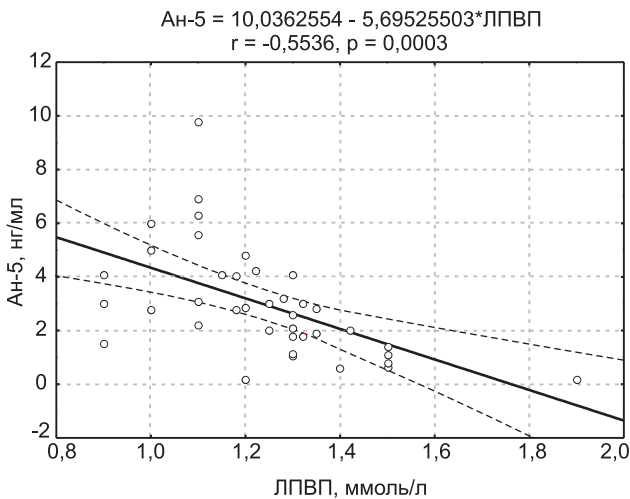


Рис. 2. Взаимосвязь между концентрацией в крови Ан-5 и ЛПВП (95% доверительный интервал).

отмечено лишь у трети больных. Степень протеинурии не достигала уровня нефротической, концентрация альбумина сыворотки не была снижена (см. табл. 1). Следовательно, активность патологии почек у больных была относительно небольшой.

Дислипидемия у больных проявлялась гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и снижением уровня ЛПНП (табл. 2).

КИМ в целом по группе не был изменен и составил на левой сонной артерии $0,759 \pm 0,039$ мм, на правой $0,751 \pm 0,038$ мм, различия недостоверны ($p > 0,1$).

Повышение уровня Ан-5 отмечалось при ХБП 2 – 4 ст (рис. 1). Наиболее высокая концентрация Ан-5 зарегистрирована при ХБП 4 ст. В нашем исследовании уровень Ан-5 не зависел от возраста и пола, величины индекса Кетле, систолического, диастолического и пульсового АД.

По результатам корреляционного и канонического анализа взаимосвязи между величиной КИМ и показателями липидограммы не выявлено. Уровень

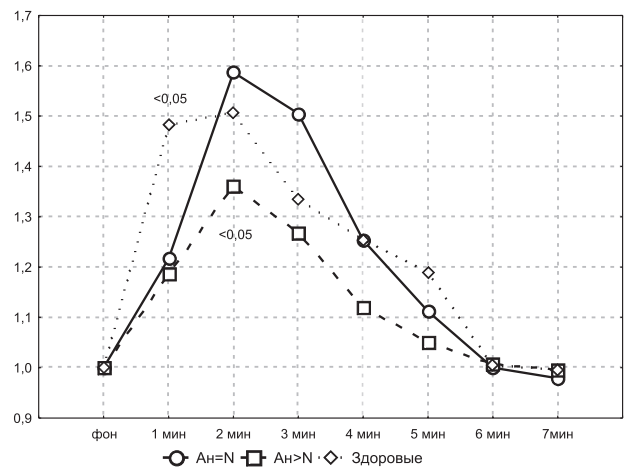


Рис. 3. Прирост скорости объемного кровотока в сосудах кожи по сравнению с фоном в пробе с ацетилхолином.

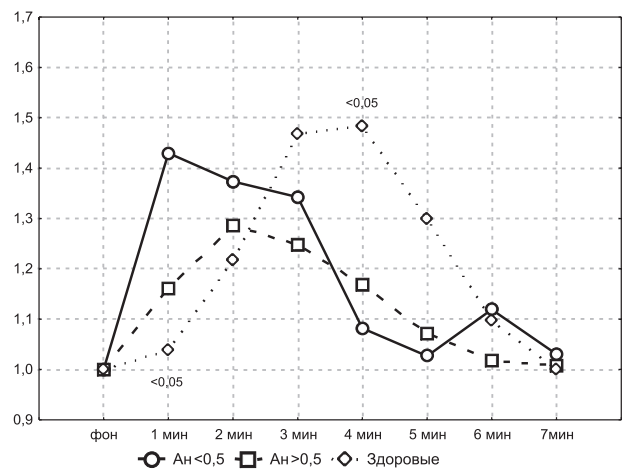


Рис. 4. Прирост скорости объемного кровотока в сосудах кожи по сравнению с фоном в пробе с нитроглицерином.

Ан-5 коррелировал с концентрацией липопротеидов высокой плотности: $r = -0,55$, $p = 0,0003$ (рис. 2).

Канонический анализ между концентрацией Ан-5 и показателями липидограммы выявил достоверную зависимость: $R = 0,76$, $\chi^2 = 13,5$, $p = 0,018$.

Результаты кожных проб с ацетилхолином и нитроглицерином представлены на рис. 3 и 4. В пробе с ацетилхолином у больных ХБП выявлено нарушение эндотелийзависимой вазодилатации. Максимальный прирост скорости объемного кровотока в коже отмечается не на 2-й минуте, как у здоровых, а на 3-й. У больных с высоким уровнем Ан-5 максимальный прирост объемного кровотока в сосудах кожи снижен по сравнению с больными ХБП, у которых уровень Ан-5 нормальный, $p < 0,05$ (см. рис. 3).

В пробе с нитроглицерином выявлено нарушение эндотелийнезависимой вазодилатации. Максимальный прирост скорости объемного кровотока у больных ХБП возникает на 1-й и 2-й минутах, а не

на 3-й, как у здоровых. У больных с высоким уровнем Ан-5 максимальный прирост объемной скорости кровотока отмечается позже, чем у больных ХБП с нормальным уровнем Ан-5, и он ниже, чем у здоровых, $p < 0,05$ (см. рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний имеет длительную историю. Постепенно их накапливается все больше. Год тому назад А. von Eckardstein задал вопрос «Нужны ли новые факторы риска в кардиологии?». И ответил на него утвердительно, [14] потому что уже известные факторы обладают недостаточной чувствительностью и специфичностью [15].

По понятным причинам среди «новых» факторов риска фигурируют биохимические показатели, характеризующие состояние сосудистой стенки. В частности пристальное внимание исследователей привлекает эндотелий и параметры его дисфункции [16].

Данное исследование посвящено роли Ан-5 в диагностике дисфункции эндотелия у больных ХБП. Повышение концентрации этого белка в крови свидетельствует об активизации процессов апоптоза клеток эндотелия, результатом чего может быть нарушение регуляции сосудистого тонуса. Обследованные нами больные клинически достаточно стабильны. Среди измененных клинико-лабораторных показателей отмечается обусловленная снижением скорости клубочковой фильтрации азотемия и умеренная протеинурия.

Показатели липидограммы однозначно свидетельствуют о наличии дислипидемии. Однако величина КИМ не превышает нормальных значений. Таким образом, можно говорить о «биохимической» стадии атеросклероза. Эндотелиальная дисфункция в этот период, вероятно, является основным механизмом ишемии миокарда, так же как и повышения системного артериального давления.

Результаты кожных проб свидетельствуют о том, что у больных ХБП имеется вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции. Причем задействованы как эндотелийзависимые, так и эндотелийнезависимые механизмы. Следовательно, у больных с повышенным уровнем Ан-5 нарушения микроциркуляции выражены в большей степени, что связано с нарушением не только функции эндотелия, но и более глубоко лежащих структур сосудистой стенки. Интересно также, что Ан-5 оказался практически единственным показателем, столь тесно связанным с дислипидемией.

Постепенное повышение уровня Ан-5 по мере

снижения скорости клубочковой фильтрации свидетельствует о прогрессирующем характере расстройств микроциркуляции у больных ХБП. Интересно, что уровень Ан-5 у наших больных ХБП 2-5 ст при умеренной выраженности «классических» факторов риска, и отсутствии клинической симптоматики не отличается от уровня Ан-5 у больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда [17].

Исследований, посвященных нарушениям микроциркуляции при ХБП, пока немного. В частности, показано снижение поток-опосредованной эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии не только у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом [18, 19], но и с изолированным мочевым синдромом [20]. Однако выраженность атеросклероза у этих больных не оценивалась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют считать, что определение уровня Ан-5 в крови может служить важным дополнением к традиционно используемым методам оценки состояния сердечно-сосудистой системы у больных ХБП. Его повышение особенно информативно при отсутствии клинической симптоматики атеросклероза и свидетельствует о наличии эндотелиальной дисфункции, в том числе ее вазомоторной формы, обусловленной как эндотелийзависимыми, так и эндотелийнезависимыми механизмами. Кроме того, Ан-5 позволяет оценить выраженность апоптоза и может использоваться для более детальной прогностической оценки вероятности наступления сердечно-сосудистых катастроф у больных ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Collins AJ, Li Sh, Gilbertson D et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int* 2003; 64 [suppl 87]: 24-31
2. Rabelink TJ. Cardiovascular risk in patients with renal disease: treating the risk or treating the risk factor? *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 23-26
3. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, risk factors and impact urbanization. *Circulation* 2001; 104: 2746-2653
4. Fisher SA, Langille BL, Srivastava D. Apoptosis during cardiovascular development. *Circ Res* 2000; 87: 856-864
5. Gerke V, Moss ES. Annexins: From Structure to Function. *Physiol Rev* 2002; 82: 331-371
6. Hawkins TE, Das D, Young B, Moss SE. DT40 cells lacking the Ca²⁺-binding protein annexin-5 are resistant to Ca²⁺-dependent apoptosis. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 8054-8059
7. Fadok VA, Bratton DL, Warner ML, Henson PM. The role of phosphatidylserine in recognition of apoptotic cells by phagocytes. *Cell Death Differ* 1998; 5: 551-562
8. Bombeli T, Karsan A, Harlan JM. Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant. *Blood* 1997; 89: 2429-2442

9. Bjorkerud S, Bjorkerud B. Apoptosis is abundant in human atherosclerotic lesions, especially in inflammatory cells (macrophages and T-cells), and may contribute to the accumulation of gruel and plaque instability. *Am J Pathol* 1996; 149 (2): 367-380
10. Gerke V, Moss ES. Annexins: From Structure to Function. *Physiol Rev* 2002; 82: 331-371
11. Dayer E, Blanc E, Wauters JPE. Dayer early T cell activation correlates with expression of apoptosis markers in patients with end-stage renal disease. *Am Soc Nephrol* 2002; 13(1): 204-12
12. Martin-Malo A, Carracedo J, Ramirez R, Rodriguez-BenoDayer Et A, Soprano S, Rodriguez M, Aljama P. Effect of uremia and dialysis modality on mononuclear cell apoptosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(5): 936-42
13. Петрищев НН, Меншутина МА, Власов ТД и др. Патент на полезную модель №4720. Приоритет полезной модели от 12.04.2005
14. von Eckardstein A. Is there a need novel cardiovascular risk factors? *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 761-765
15. Hense HW, Schulte H, Lowel H et al. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany - results from the MONICA Augsburg and Procam cohorts. *Eur Heart J* 2003; 31: 937-345
16. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. The Role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87: 840-844
17. Васина АВ. Маркеры апоптоза и дисфункция эндотелия при остром коронарном синдроме. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2004; 3 (12): 5-10
18. Ребров АП, Зелепукина НЮ. Дисфункция эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом в различных стадиях почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2001; 3 (4): 39 - 46
19. Watts GF, Herrmann S, Dogra GK et al. Vascular function of the peripheral circulation in patients with nephrosis. *Kidney Int* 2001; 60 (1): 182 - 187
20. Paisley KE, Beaman M, Tooke JE et al. Endothelial dysfunction and inflammation in asymptomatic proteinuria. *Kidney Int* 2003; 63 (2): 624 - 631

Поступила в редакцию 27.04.2005 г.

© О.В.Синяченко, Г.А.Игнатенко, И.В.Мухин, Е.Н.Кошелева, 2005
УДК 616.611-002_036.12+616.61-004.6]:615.357.015.23:611.84/88

О.В. Синяченко, Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Е.Н. Кошелева

ГИПОТЕНЗИВНАЯ И РЕНОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА-2 ПРИ РЕНОПАРЕНХИМАТОЗНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

O.V.Sinyachenko, G.A.Ignatenko, I.V.Mukhin, E.N.Kosheleva

HYPOTENSIVE AND RENOPROTECTIVE EFFICACY OF A LONG-TERM APPLICATION OF DIFFERENT REGIMENS OF INHIBITORS OF THE ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME AND BLOCKERS OF RECEPTORS OF ANGIOTENSIN-2 IN RENOPARENCHYMOUS HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ заключалась в сравнительной гипотензивной и ренопротекторной эффективности различных режимов приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина-2. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 152 пациента хроническим гломерулонефритом. Больные были распределены в группы в зависимости от режима принимаемого лечения. До лечения, на этапе выписки из стационара и спустя 2,5 года оценивались клиничко-лабораторные проявления гломерулонефрита и влияние терапии на маркеры прогрессирования заболевания. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Максимальный антипротеинурический эффект проявляется при сочетанном применении двух классов препаратов (в особенности при сочетании периндоприла с ирбесартаном). Установлена гипоурикемическая способность лосартана и ирбесартана, которая потенцируется при их сочетании с периндоприлом. Частота достижения целевых цифр давления при сочетанном лечении выше, чем при применении каждого класса в отдельности. Монотерапия и сочетания препаратов не оказывают влияния на выраженность гиперлипидемии. Наиболее частыми причинами прекращения приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента явились: кашель, гиперкалиемия и гиперкреатининемия. При сочетанном применении чаще, чем при монотерапии возникала гиперкалиемия. Сочетанная терапия способствовала в большей степени увеличению частоты dipper и over-dipper, а также снижению прогностически неблагоприятных типов гипертензии - night-peaker и non-dipper. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Сочетанная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина-2 дает больший гипотензивный и ренопротекторный эффект у больных хроническим гломерулонефритом, чем применения каждого класса препаратов в отдельности.

Ключевые слова: гипотензивная и ренопротекторная эффективность, ренопаренхиматозная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина-2, хронический гломерулонефрит.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to compare the hypotensive and renoprotective efficacy of different regimens of taking inhibitors of angiotensin converting enzyme and blockers of angiotensin-2 receptors. **PATIENTS AND METHODS.** 152 patients with chronic glomerulonephritis were examined. The patients were divided into groups depending on the regimen of treatment. Before treatment, at the stage of discharge from hospital and 2.5 years later the assessment of clinico-laboratory manifestations of glomerulonephritis and effects of therapy on the markers of progression of the disease was performed. **RESULTS.** The maximal antiproteinuric effect was noted after a combined administration of two classes of drugs (especially in combination of perindopril with irbesartan). Hypouricemic ability of losartan and irbesartan was revealed which potentiated when combined with perindopril. The needed figures of pressure were obtained more often by the combined treatment than by using each class separately. Monotherapy and combinations of the drugs failed to influence the degree of hyperlipidemia. The most often causes of discontinuation of taking the inhibitors of the angiotensin converting enzyme were cough, hyperkalemia and hypercreatininemia. Hyperkalemia appeared more often in combined treatment than in monotherapy. The combined therapy facilitated greater frequency of dipper and over-dipper, and a reduction of prognostically unfavorable types of hypertension such as night-peaker and non-dipper. **CONCLUSION.** Combined therapy with inhibitors of angiotensin converting enzyme and angiotensin-2 receptor blockers gives a better hypotensive and renoprotective effect in treatment of patients with chronic glomerulonephritis than administration of each class of the drugs separately.

Key words: hypotensive and renoprotective efficacy, renoparenchymatous hypertension, inhibitors of angiotensin converting enzyme, angiotensin-2 receptor blockers, chronic glomerulonephritis.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ: ХГН – хронический гломерулонефрит; ХПН – хроническая почечная недостаточность; АГ – артериальная гипертензия; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина-2; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АД – артериальное давление; СП – суточная протеинурия; ИКП – индекс клубочковой проницаемости; СТА – степень тяжести альбуминурии; ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ИКП – индекс клубочковой проницаемости; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; СИ_с – суточный индекс для систолического давления; ЦУД – целевой уровень давления.

ВВЕДЕНИЕ

Ренопаренхиматозная артериальная гипертензия (АГ) занимает первое место среди симптоматических АГ, а ее частота при хроническом гломерулонефрите (ХГН) колеблется от 85 до 100% [1].

В последние годы доминирует точка зрения о необходимости снижения давления у больных с ненефротическим уровнем протеинурии до 130/80 мм рт.ст. Достичь этого уровня давления при ренопаренхиматозной АГ удается комбинируя 2–3 класса гипотензивных препаратов, поскольку монотерапия эффективна лишь у 50% больных [2].

Продолжается поиск оптимальных комбинаций гипотензивных средств для лечения больных ренопаренхиматозной АГ. Основными требованиями к такой комбинации должны быть: адекватная гипотензия и максимальная ренопротекция, позволяющие тормозить процессы прогрессирования хронического заболевания почек, развитие и прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) [3].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) признаны «золотым» стандартом лечения АГ у нефрологической категории больных, а при их непереносимости рекомендуются блокаторы рецепторов ангиотензина-2 (БРА). Фармакологическая блокада ренин-ангиотензиновой системы обеспечивает ренопротекторные свойства независимо от их гипотензивного эффекта [4, 5]. Вместе с тем считается, что иАПФ в отличие от БРА не обладают способностью полностью блокировать синтез ангиотензина-2 [2]. Несмотря на многолетний опыт применения иАПФ и БРА в нефрологии, практически отсутствуют сведения об их сочетанном применении при ХГН. Полагают, что антигипертензивный и ренопротекторный эффекты в этом случае суммируются, однако высказывается опасение об учащении развития гиперкалиемии [6]. В этой связи целью работы явилась сравнительная оценка гипотензивной и нефропротекторной активности монотерапии иАПФ и БРА и их комбинацией у гипертензивных больных ХГН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 152 гипертензивных больных ХГН, из них у 78 (51,3%) результаты были оценены ретроспективно и у 74 (48,7%) – проспективно. Критериями включения в исследования

служили: подтвержденный лабораторными и (или) морфологическими методами (нефробиопсия с последующим изучением биоптатов посредством световой микроскопии) ХГН, наличие АГ, сохранная функция почек. Критериями исключения служили: ХПН, нефротический синдром, гиперкалиемия, непереносимость или наличие побочных эффектов иАПФ или БРА в анамнезе или статусе. Распределение в группы осуществлялась с максимально возможной однотипностью по возрастно-половым параметрам и длительности заболевания. Вместе с тем, 1-я и 2-я группы различались по морфологическому варианту ХГН и полу ($\chi^2=4,3$, $p=0,03$; $\chi^2=6,2$, $p=0,02$), а 2-я и 3-я – по возрасту в дебюте заболевания ($\chi^2=6,44$, $p=0,01$).

Выполнено 35 (23,0%) нефробиопсий. У 23 (65,7%) больных установлен мезангиальный пролиферативный ХГН, у 8 (22,8%) – мезангиокапиллярный, у 3 (8,6%) – фокальный сегментарный гломерулосклероз-гиаиноз, у 1 (2,8%) – мембранозный.

Исследование включало несколько этапов (рисунков). Вводный период подразумевал отбор больных согласно критериям, госпитализацию, отмену ранее принимаемого лечения, верификацию ХГН (клиническую и морфологическую), распределение пациентов в группы, ограничение потребления в пищу поваренной соли и белка.

До начала лечения, на этапе выписки из стационара (через 3 недели от начала приема лечения) и через 2,5 года оценивали суточную протеинурию (СП), концентрацию мочевой кислоты (МК) в крови, фибронектинурию (ФН), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), индекс клубочковой проницаемости (ИКП) и степень тяжести альбуминурии (СТА). Определяли содержание белковых фракций, калия, общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ) крови. При помощи холтеровского монитора «Cardiotens» регистрировали адекватность гипотензивной терапии и частоту достижения целевого уровня давления (ЦУД).

СКФ получали согласно рекомендациям [10]:

$$СКФ = \frac{(140 - \text{возраст}) \cdot \text{масса тела}}{\text{креатинин сыворотки крови}}, \text{ у мужчин}$$

полученный результат умножали на 1,23. СТА под-

$$\text{считывали по формуле: } СТА = \lg \left[\frac{2810 \cdot Ka}{K_{кр}} \right], \text{ где}$$

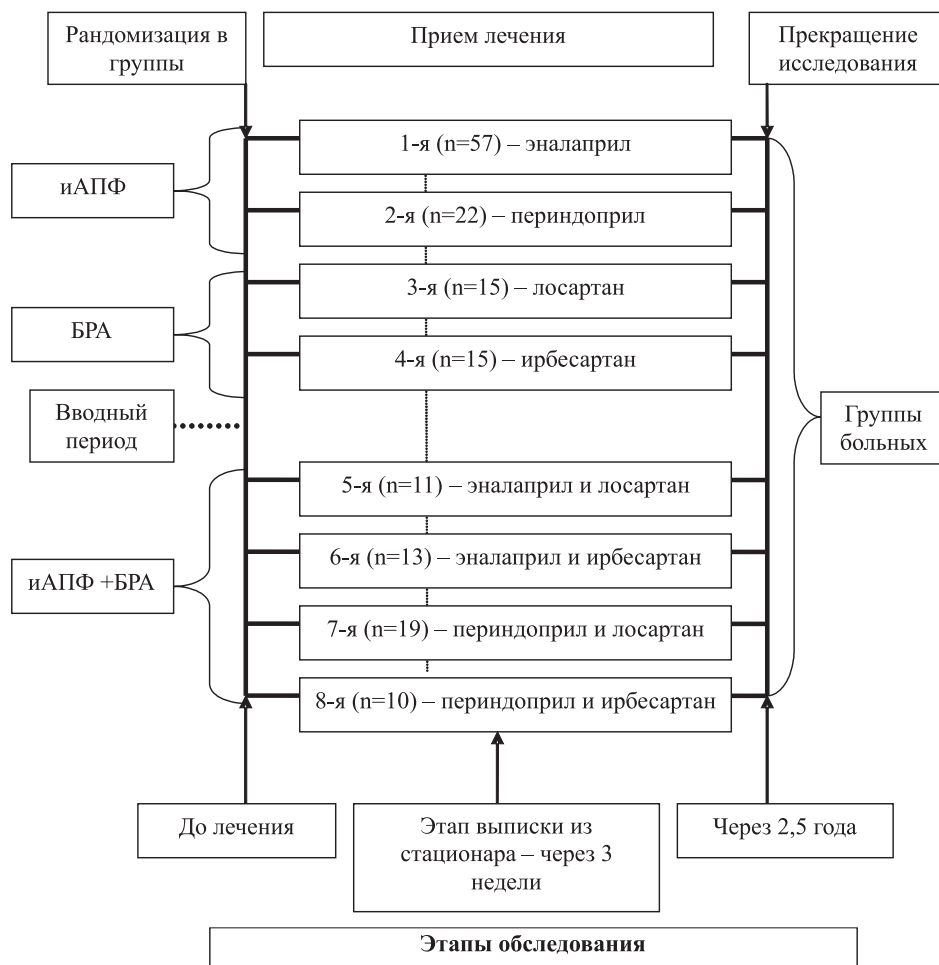


Рисунок. Дизайн исследования.

Ка – клиренс альбумина, Ккр – клиренс креатинина, который получали при проведения пробы Реберга–Тареева. ИКП получали по формуле:

$$\text{ИКП} = \frac{P \cdot d}{K_{\text{кр}}}, \text{ где } P - \text{СП, } d - \text{минутный диурез, } K_{\text{кр}} - \text{клиренс креатинина.}$$

После исходного обследования пациентам 1-й группы (57 человек) методом титрования дозы назначали эналаприл 20-40 мг/сутки, 2-й (22 больных) – периндоприл 8-16 мг/сутки, 3-й (15 пациентов) – лосартан 50-100 мг/сутки, 4-й (15 человек) – ирбесартан – 150-300 мг/сутки, 5-й (11 пациентов) – эналаприл и лосартан, 6-й (13 больных) – эналаприл и ирбесартан, 7-й (19 пациентов) – периндоприл и лосартан, 8-й (10 больных) – периндоприл и ирбесартан. За ЦУД принимали величину равную 130/80 мм.рт.ст.

Рассчитывали суточный индекс: $\text{СИ}_c = (\text{АД ср. дн. сис.} - \text{АД ср. ноч. сис.}) \cdot d \cdot 100\% : \text{АД ср. дн. сис.}$, где: СИ_c – суточный индекс для систолического давления, АД ср. дн. сис. – среднеедневное систолическое давление, АД ср. ноч. сис. – среднее ночное систолическое давление. На основании СИ_c определяли тип профиля АГ.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты монотерапии иАПФ и БРА представлены в табл. 1, из которой следует, что способность уменьшать СП выражена у представителей обоих классов гипотензивных средств примерно в равной степени. Пропорционально уменьшению СП снижалась и СТА, ИКП и ФН, что в большей степени характерно для периндоприла. Лечение по-разному оказывало влияние на СКФ. Комбинации периндоприла с ирбесартаном

свойственна наибольшая способность увеличивать СКФ. Интересные результаты получены при анализе изменений МК крови. Так, если данный показатель в ходе лечения не изменялся в 1-й и 2-й группах, то на фоне терапии лозартаном и ирбесартаном наблюдалось статистически достоверное снижение концентрации МК, что в большей степени свойственно лозартану и в меньшей – ирбесартану [7]. Если механизм урикоснижающего эффекта лозартана довольно хорошо изучен, то аналогичное свойство ирбесартана установлено впервые [2]. Незначительный гиполипидемический эффект был получен в группе больных, получавших лозартан и ирбесартан. иАПФ и БРА не оказывали влияния на содержание ОХ и ТГ крови. Несмотря на то, что сравнение частоты достижения ЦУД между группами больных оказалось статистически недостоверным, все же следует указать, что наибольшее число случаев его достижения принадлежит эналаприлу и периндоприлу.

В табл. 2 представлены те же показатели, но для комбинаций иАПФ и БРА. Оказалось, что сочетание двух классов препаратов также способствовало уменьшению СП, СТА, ИКП и ФН, что было в большей степени свойственно комбинации

Таблица 1

Влияние монотерапии иАПФ и БРА на некоторые клиничко-лабораторные показатели у больных ХГН ($\bar{X} \pm m$)

Клиничко-лабораторные показатели	Монотерапия иАПФ и БРА			
	эналаприл (1-я группа)	периндоприл (2-я группа)	лосартан (3-я группа)	ирбесартан (4-я группа)
СП(г/сут)	2,4±0,14 2,3±0,19 1,1±0,05 ²⁽³⁾	2,6±0,17 2,3±0,09 1,0±0,08 ²⁽³⁾	2,8±0,10 ⁵⁾ 2,0±0,04 ¹⁾ 1,2±0,08 ²⁽³⁾	2,5±0,13 ⁹⁾ 2,4±0,09 1,0±0,13 ²⁽³⁾
СКФ(мл/мин)	106,1±2,33 112,0±1,02 ¹⁾ 109,4±2,21	102,1±2,24 108,1±3,46 112,0±3,09 ²⁽³⁾	98,22,09 ⁵⁾ 101,2±2,02 ⁵⁾ 105,0±2,08 ⁵⁽⁷⁾	97,2±2,30 ⁶⁽⁸⁾⁹⁾ 105,3±2,08 ¹⁾⁶⁾ 118,6±3,20 ²⁽³⁾⁸⁾⁹⁾
СТА	17,8±1,35 16,5±1,20 10,3±0,09 ²⁽³⁾	16,2±1,20 14,0±2,04 9,9±0,19 ²⁽³⁾	17,6±2,32 15,0±2,09 13,0±1,81 ⁷⁾	18,9±2,03 17,3±1,15 12,8±0,13 ²⁽³⁾⁶⁾⁸⁾
ИКП	0,39±0,016 0,30±0,018 0,21±0,021 ²⁽³⁾	0,37±0,015 0,29±0,012 ¹⁾ 0,15±0,014 ²⁽³⁾⁴⁾	0,38±0,013 0,30±0,011 ¹⁾ 0,28±0,014 ²⁽³⁾⁵⁾⁷⁾	0,40±0,012 ⁹⁾ 0,35±0,021 ¹⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾ 0,31±0,025 ²⁾⁸⁾⁹⁾
ФН(мкг/мл)	0,79±0,020 0,76±0,025 0,64±0,024 ²⁽³⁾	0,80±0,026 0,73±0,019 ¹⁾ 0,60±0,012 ²⁽³⁾⁴⁾	0,77±0,020 0,72±0,031 0,65±0,034 ²⁾	0,78±0,029 0,70±0,030 ¹⁾⁹⁾ 0,62±0,071 ²⁾
МК(мкмоль/л)	519,2±2,12 518,6±3,26 517,3±3,19	521,2±2,36 519,3±3,09 520,8±3,90	509,9±2,98 ⁵⁾⁷⁾ 498,3±3,65 ⁵⁾⁷⁾ 454,8±3,39 ⁵⁾⁷⁾	499,9±3,46 ⁶⁾⁸⁾⁹⁾ 486,3±3,92 ⁶⁾⁸⁾⁹⁾ 487,8±3,07 ⁶⁾⁸⁾⁹⁾
ОХ (ммоль/л)	7,0±0,32 7,0±0,14 6,9±0,10	7,1±0,12 6,9±0,21 6,7±0,24	6,9±0,20 7,0±0,19 6,6±0,33	6,9±0,10 6,6±0,15 ⁶⁾ 6,5±0,14 ⁶⁾
ТГ(ммоль/л)	1,8±0,09 1,8±0,08 1,7±0,03	1,5±0,09 1,8±0,07 1,6±0,10	1,80,10 ⁷⁾ 1,5±0,08 ¹⁾⁷⁾ 1,4±0,10 ²⁾	1,9±0,04 ⁸⁾ 1,8±0,10 1,7±0,05 ²⁾⁹⁾
ЦУД(%)	27(47,4%)	12(54,5%)	4(26,7%)	5(33,3%)

$$\chi^2=1,3, p=0,3$$

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

периндоприла с ирбесартаном. Результаты влияния лечения на СКФ оказались аналогичными, что и при использовании монотерапии. Гипоурикемический эффект был получен при сочетании периндоприла с лосартаном и периндоприла с ирбесартаном. Сочетание иАПФ и БРА не оказывали влияния на показатели липидограммы. Частота достижения ЦУД при комбинированном лечении была выше, чем при монотерапии. Сравнение частоты достижения ЦУД у больных, получавших монотерапию и комбинацию двух гипотензивных средств показало наличие статистически достоверных различий ($\chi^2=15,6, p=0,002$).

Влияние лечения на маркеры прогрессирования ХГН представлены в табл. 3 [3], из которой следует, что сочетанное применение иАПФ и БРА оказывает более полный по сравнению с монотерапией ренопротекторный эффект и вызывает более выраженное торможение прогрессирования заболевания.

В табл. 4 представлены побочные эффекты и основные причины прекращения лечения. Наиболее частыми из них были кашель, гиперкреатининемия и гиперкалиемия, которые и послужили причинами отмены иАПФ. При сочетанном применении иАПФ и БРА в отличие от монотерапии этими же классами препаратов чаще возникала гиперкалиемия. Это обстоятельство требует проведения мониторинга уровня калия в сыворотке крови на протяжении всего периода лечения.

Изменение типов профиля АД представлено в табл. 5, из которой следует, что на фоне лечения только иАПФ или только БРА отмечалось увеличение численности dipper-больных и уменьшалась night-peaker и non-dipper. Сочетанная терапия способствовала более интенсивному увеличению численности «позитивных» типов АД и снижению «негативных». Вместе с тем такие комбинации даже вызвали появление over-dipper-пациентов, что почти

всегда было обусловлено передозировкой препаратов, принимаемых вечером. Поэтому в таких случаях мы пересматривали дозы, кратность и время суток приема комбинируемых классов препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Высказанная в 80-х годах XX столетия гипотеза В. Brenner относительно роли внутриклубочковой гипертензии в последующем была подтверждена многочисленными экспериментальными и клиническими работами [5]. В развитии внутриклубочковой гипертензии играет роль активация локальной (почечной) ренин-ангиотензиновой системы, что повышает тонус отводящей артериолы и способствует развитию капиллярной (сосудистой) гипертрофии [9]. Как системная, так и интраклубочковая АГ являются главными гемодинамическими факторами прогрессирования гломерулярных заболеваний почек [4, 8].

В ряде экспериментальных и клинических ра-

Таблица 2

Влияние сочетанной терапии иАПФ и БРА на некоторые клиничко-лабораторные показатели у больных ХГН ($\bar{X} \pm m$)

Клиничко-лабораторные показатели	Комбинированная терапия			
	эналаприл+лосартан (5-я группа)	эналаприл+ирбесартан (6-я группа)	периндоприл+лосартан (7-я группа)	периндоприл+ирбесартан (8-я группа)
СП(г/сут)	2,7±0,09 2,0±0,11 ¹⁾ 1,3±0,04 ²⁽³⁾	2,7±0,13 1,8±0,05 ¹⁾ 1,2±0,09 ²⁽³⁾	2,8±0,11 2,3±0,07 ¹⁽⁵⁾⁽⁷⁾ 1,6±0,06 ²⁽³⁾⁽⁵⁾⁽⁷⁾	2,7±0,09 1,8±0,14 ¹⁽⁹⁾ 0,5±0,17 ²⁽³⁾⁽⁶⁾⁽⁸⁾
СКФ(мл/мин)	89,6±2,09 99,8±1,41 ¹⁾ 105,4±2,22 ²⁽³⁾	85,8±2,04 90,1±2,12 ¹⁽⁴⁾ 92,6±3,12 ²⁾	85,6±2,31 95,0±2,06 ¹⁽⁵⁾ 100,3±3,35 ²⁽³⁾⁽⁵⁾⁽⁷⁾	84,0±2,03 ⁶⁾ 95,1±2,21 ¹⁽⁸⁾ 117,0±3,04 ²⁽³⁾⁽⁶⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾
СТА	18,9±1,04 14,2±2,12 ¹⁾ 10,6±0,10 ²⁾	18,1±1,34 15,1±2,09 9,6±0,06 ²⁽³⁾	17,9±2,04 16,0±1,23 10,9±1,04 ²⁽³⁾	16,2±2,33 14,8±3,05 7,8±0,29 ³⁽⁶⁾⁽⁹⁾
ИКП	0,44±0,012 0,40±0,031 0,33±0,018 ²⁽³⁾	0,43±0,004 0,39±0,003 0,33±0,006 ²⁾	0,46±0,007 0,38±0,006 ¹⁾ 0,35±0,008 ²⁾	0,48±0,010 0,48±0,009 0,26±0,007 ²⁽³⁾⁽⁶⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾
ФН(мкг/мл)	0,87±0,033 0,80±0,091 0,64±0,010 ²⁽³⁾	0,82±0,035 0,71±0,024 0,55±0,011 ³⁽⁴⁾	0,85±0,029 0,72±0,024 ¹⁾ 0,76±0,016 ²⁽³⁾⁽⁷⁾	0,89±0,023 ⁸⁾ 0,66±0,014 ¹⁽⁶⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾ 0,30±0,012 ²⁽³⁾⁽⁶⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾
МК(мкмоль/л)	511,3±3,09 501,6±3,31 ¹⁾ 496,9±4,81 ²⁾	505,9±4,21 ⁴⁾ 508,2±3,89 504,9±4,08 ⁴⁾	502,0±4,09 ⁵⁾ 496,3±4,29 ¹⁽⁵⁾⁽⁷⁾ 445,2±4,32 ²⁽³⁾⁽⁵⁾⁽⁷⁾	499,3±3,96 ⁶⁾ 500,2±4,31 497,8±4,94 ⁹⁾
ОХ (ммоль/л)	6,9±0,32 6,9±0,13 6,7±0,18	6,8±0,13 6,5±0,19 6,5±0,10	7,1±0,33 7,0±0,14 ⁷⁾ 6,8±0,17	6,9±0,11 6,7±0,18 6,6±0,14
ТГ(ммоль/л)	1,9±0,32 1,7±0,09 1,8±0,08	1,7±0,25 1,6±0,16 1,5±0,09 ⁴⁾	1,8±0,21 1,8±0,22 1,2±0,34 ²⁽³⁾	1,9±0,09 1,8±0,11 1,8±0,18
ЦУД(%)	5(45,5%)	7(53,8%)	10(52,6%)	7(70,0%)

$$\chi^2=0,5, p=0,41$$

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

бот была установлена роль ангиотензина-2 в процессах пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и близких к ним мезангиальных клеток почек [2, 8].

Установлено, что ангиотензин-2 способен оказывать прямое влияние на синтез канальцевым аппаратом почки остеопонина – вещества, способствующего формированию тубулоинтерстициального фиброза и развитию АГ [3, 9]. В экспериментальных работах была показана роль иАПФ в

превентировании развития тубулярного склероза при гломерулярном заболевании.

Развитие спазма выносящей артериолы и увеличение внутригломерулярного гидростатического давления способствует появлению диагностически микроальбуминурии или протеинурии, являющиеся независимым фактором прогрессирования ХГН [2]. С одной стороны, перегрузка белковыми молекулами при массивной протеинурии вызывает дисфункцию канальцевого аппарата почки. С дру-

Таблица 3

Влияние монотерапии иАПФ и БРА, а также их комбинаций на маркеры прогрессирования ХГН

Маркеры прогрессирования ХГН	Группы больных							
	1-я (n=57)	2-я (n=22)	3-я (n=15)	4-я (n=15)	5-я (n=11)	6-я (n=13)	7-я (n=19)	8-я (n=10)
Двукратное увеличение протеинурии (абс., %)	9(15,7)	3(13,6)	4(26,7)	5(33,3)	2(18,2)	3(23,1)	1(5,3)	1(10,0)
Появление новых случаев ХПН (абс.,%)	2(3,5)	2(9,1)	1(6,7)	1(6,7)	-	-	1(5,3)	-
Дебют гематурии (абс., %)	6(10,5)	1(4,5)	1(6,7)	1(6,7)	-	1(7,7)	-	-
Развитие нефротического синдрома (абс.,%)	3(5,3)	3(13,6)	2(13,3)	1(13,3)	1(9,1)	1(7,7)	-	-
Снижение СКФ (мл/мин/год)	8,2	7,9	8,4	8,5	5,2	5,2	4,8	3,5

Примечание: в скобках представлен % от общей численности больных в каждой группе.

Таблица 4

**Частота побочных эффектов (в числителе), отмены (в знаменателе) лечения,
а также прочих причин выбытия из исследования (абс., %)**

Частота	Группы больных							
	1-я (n=57)	2-я (n=22)	3-я (n=15)	4-я (n=15)	5-я (n=11)	6-я (n=13)	7-я (n=19)	8-я (n=10)
<i>Частота побочных эффектов / отмены препарата (абс., %)</i>								
Аллергические реакции	3(5,3) 2(3,6)	1(4,5) 1(4,5)	1(6,7) -	1(6,7) -	1(9,1) -	2(15,4) 1(7,6)	1(5,3) 1(5,3)	1(10,0) -
Кашель	8(14,0) 8(14,0)	2(9,1) 1(4,5)	- -	- -	3(27,3) 1(9,1)	- -	1(5,3) 1(5,3)	1(10,0) 1(10,0)
Гиперкалиемия более 5,5 ммоль/л	5(8,7) 1(1,7)	2(9,1) 1(4,5)	- -	- -	7(63,6) 1(9,1)	3(23,1) 2(15,4)	1(5,3) 1(5,3)	1(10,0) 1(10,0)
Диспепсия	2(3,5) 1(1,7)	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
Головная боль	4(7,0) 1(1,7)	2(9,1) -	1(6,7) -	- -	3(27,3) 1(9,1)	- -	- -	- -
Лейко- или тромбоцитопения	1(1,7) 1(1,7)	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
Увеличение креатинина на 30% от исходного	17(29,6) 3(5,3)	5(22,7) 1(4,5)	- -	- -	5(45,5) 1(9,1)	2(15,4) 1(7,6)	1(5,3) 1(5,3)	- -
Изменение или потеря вкуса	2(3,5) 1(1,7)	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
Ортостатическая гипотензия	5(8,8) -	2(9,1) -	3(20,0) -	- -	2(18,2) -	3(23,1) -	2(10,5) -	3(30,0) -
<i>Частота прочих причин выбытия из исследования (абс., %)</i>								
Самовольное прекращение лечения	5(8,8)	-	-	1(6,7)	1(9,1)	-	-	-
Смерть, наступившая в результате непочечных причин	2(3,5) 1(1,7)	1(4,5) -	1(6,7) -	- -	- -	- -	- -	- -
Развитие стеноза почечной артерии	1(1,7)	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: в верхней части ячеек представлена частота побочного эффекта, а в нижней – частота отмены препарата. Частота исследуемых явлений в группах представлена в % по отношению к численности больных в каждой группе.

гой, развитие макрофагальной реакции, увеличение синтеза остеопонина, цитокинов, адгезивных молекул и хемоаттрактантов формируют асептическое воспаление межтубулярной ткани с исходом в фиброз [2, 10].

иАПФ у больных хронической нефропатией вызывают пре- и постгломерулярную вазодилатацию, что обеспечивает нормализацию внутриклубочкового давления, снижение протеинурии и ее

повреждающего влияния на интерстиций [9]. Ренопротекторные свойства иАПФ сохраняются при длительном и постоянном приеме, при этом достаточными дозами являются – для эналаприла 5 мг/сутки, для рамиприла – 3 мг/сутки, для каптоприла – 75 мг/сутки. Периндоприл превосходит эналаприл по способности ингибировать АПФ, а степень подавления АПФ в почках составляет около 96%, в сердце около 52% [1].

Проведенные

Таблица 5

**Изменение частоты типов профиля артериального давления
на разных этапах лечения (абс., %)**

Типы профиля АД	Этапы обследования	Группы больных							
		1-я (n=57)	2-я (n=22)	3-я (n=15)	4-я (n=15)	5-я (n=11)	6-я (n=13)	7-я (n=19)	8-я (n=10)
Dipper	I	1(1,8)	2(9,1)	5(33,3)	-	-	1(7,7)	2(10,5)	1(10,0)
	II	5(8,8)	6(27,3)	6(40,0)	2(13,3)	-	5(38,5)	5(26,4)	2(20,0)
	III	21(36,8)	15(68,2)	8(53,3)	8(53,3)	2(18,2)	7(53,8)	3(15,8)	6(60,0)
Non-dipper	I	23(40,1)	15(68,2)	4(26,7)	10(66,7)	8(72,7)	10(76,9)	9(47,4)	6(60,0)
	II	22(38,6)	12(54,5)	7(46,7)	7(46,7)	3(27,3)	4(30,7)	8(42,1)	3(30,0)
	III	14(24,6)	2(9,1)	2(13,3)	6(40,0)	1(9,1)	3(23,1)	6(31,6)	1(10,0)
Night-peaker	I	33(57,9)	5(22,7)	6(40,0)	5(33,3)	3(27,3)	2(15,4)	7(36,8)	3(30,0)
	II	30(52,6)	4(18,2)	3(20,0)	6(40,0)	2(18,2)	2(15,4)	6(31,6)	1(10,0)
	III	22(38,6)	2(9,1)	5(33,3)	1(6,7)	6(54,5)	3(23,1)	6(31,6)	-
Over-dipper	I	-	-	-	-	-	-	1(5,2)	-
	II	-	-	-	-	6(54,5)	2(15,4)	-	4(40,0)
	III	-	-	-	-	2(18,2)	-	4(21,1)	3(30,0)

Примечание: в скобках приведен % от общей численности больных в группе. В колонке «этапы обследования»: I этап – до начала лечения, II этап – обследование при выписке из стационара (через 3 недели от начала лечения), III этап – повторное обследование через 2,5 года от начала непрерывной терапии.

контролируемые и неконтролируемые исследования позволили оценить нефропротекторные свойства БРА. Так, в исследовании IRMA оценена способность ирбесартана в суточной дозе 300 мг снижать протеинурию на 70% у больных начальными стадиями диабетической нефропатии. Значимый ренопротекторный

эффект развивался через 3 месяца терапии независимо от степени снижения АД, а частота побочных эффектов при этом не отличалась от группы плацебо. Применение БРА при диабетической нефропатии и у больных с недиабетическими заболеваниями почек приводит к существенному снижению протеинурии. Имеются сведения о снижении темпов прогрессирования ХПН при лечении лозартаном, кандесартаном и ирбесартаном. В ряде исследований показана способность ирбесартана замедлять процессы гломерулосклероза [9, 10].

В исследовании RENAAL оценивалась эффективность безопасности лозартана у больных с диабетической нефропатией при протеинурии более 1 г/сут при умеренной сниженной функции почек. Оказалось, что способность БРА снижать темп необратимого ухудшения функции почек, связана прежде всего с их влиянием на протеинурию.

При СИ_c 10–20% развивается продолжительное и постепенное снижение АД ночью (тип dipper). При величине СИ_c менее 10% (тип non-dipper) отмечается недостаточное ночное снижение давления. Считается, что неконтролируемое повышение давления ночью является фактором, влияющим на прогрессирование почечной патологии. К типу over-dipper или hyper-dipper относят пациентов с чрезмерным снижением давления ночью (СИ_c 20–22%), что проявляется гипоперфузионными нарушениями сердечного, мозгового и почечного кровообращения. Тип «night-reaker» характеризуется стойкой ночной АГ и отрицательными значениями СИ_c. Он чаще всех встречается при ренопаренхимной гипертензии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Антипротеинурический эффект в равной степени характерен как для иАПФ, так и для БРА, но в большей степени проявляется при их сочетанном применении. Максимальный антипротеинурический эффект установлен при сочетании периндоприла с ирбесартаном. Сочетанное применение двух классов гипотензивных средств позволило увеличить ренопротекторные качества и более эффективно влиять на скорость прогрессирования ХПН.

2. Выявлена гипоурикемическая способность лозартана и ирбесартана, которая потенцируется при их сочетании с периндоприлом.

3. Частота достижения ЦУД при комбинации иАПФ и БРА статистически выше, чем при применении каждого класса препаратов в отдельности.

4. Монотерапия иАПФ и БРА, а также их сочетанное применение не оказывают влияния на выраженность гиперлипидемии.

5. Наиболее частыми причинами прекращения приема иАПФ явился кашель, гиперкалиемия и гиперкреатининемия.

6. При сочетанном применении иАПФ и БРА чаще чем при применении их в отдельности возникает гиперкалиемия, что требует проведения мониторинга уровня сывороточного калия на протяжении всего периода лечения.

7. Изменение типов профиля АД свидетельствует о том, что монотерапия иАПФ и БРА в равной степени увеличивала частоту прогностически более благоприятных типов АГ (dipper) и снижали частоту неблагоприятных (night-reaker и non-dipper). Сочетанная терапия способствовала более интенсивному увеличению численности «благоприятных» типов АД и снижению «неблагоприятных». Такие комбинации вывали появление over-dipper-пациентов, что почти всегда было обусловлено вечерней передозировкой препаратов или нерациональным их распределением в течение суток.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Preston RA, Singer I, Epstein M. Renal parenchymal hypertension: current concepts of pathogenesis and management. *Arch Intern Med* 1996; 156 (6): 602-611
2. Мосина НВ, Есаян АМ. Артериальная гипертензия и протеинурия – важнейшие факторы прогрессирования почечной недостаточности. *Нефрология* 2004; (1):22-28
3. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *New Engl J Med* 1998; 339:1448-1456
4. Пиріг ЛА. Артеріальна гіпертензія як клінічно-класифікаційна ознака гломерулонефриту (огляд літератури та власних досліджень). *Журн АМН України* 2002; (2): 291-301
5. Brenner BM. RAS Blockade opens the road to remission of renal disease. Lecture in the Special Session «AMGEN International Prize for Therapeutic Advances in Nephrology». World Congress of Nephrology. Berlin, 2003
6. Rosert JA, Wauters JP. Recommendations for the screening and management of patients with kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 [Suppl 1]: 19-28
7. Мухин НА, Балкаров ИМ, Моисеев СВ и др. Урикозурическое действие лозартана. *Клин фармакол и терапия* 2003; 12 (5): 55-58
8. Папаян АВ, Архипов ВВ, Береснева ЕА. Маркеры функции почек и оценка прогрессирования почечной недостаточности. *Тер арх* 2004; (4):83-90
9. Burgess E. Renal effects of angiotensin II receptor antagonists. *Blood Press* 2001; 10(1): 17-20
10. Csajka C, Buclin T, Brunner AR, Biollaz J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic profile of angiotensin II receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 1-29

Поступила в редакцию 04.03.2005 г.

© Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Е.Н. Кошелева, 2005
УДК 616.611-002-036.12+616.12-008.331.1]:615.217.24

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Е.Н. Кошелева

ВЛИЯНИЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НА МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ С СОХРАННОЙ И СНИЖЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК

G.A.Ignatenko, I.V.Mukhin, E.N.Kosheleva

INFLUENCE OF β -ADRENOBLOCKERS ON MARKERS OF PROGRESSING CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH SAVED AND REDUCED FUNCTION OF THE KIDNEYS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – оценить влияние бета-адреноблокаторов на некоторые клинические и лабораторные маркеры прогрессирования хронического гломерулонефрита. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находились 125 гипертензивных больных хроническим гломерулонефритом, из них 62(49,6%) (первая группа) с сохранной и 63(50,4%) (вторая группа) со сниженной функцией почек. Группы разделены на подгруппы в зависимости от получаемого бета-адреноблокатора. Распределение пациентов в подгруппы проводилось на основании разработанных критериев с учетом максимальной однотипности клинического, морфологического и лабораторного течения заболевания. До назначения лечения, при выписке из стационара и через 8,6 месяца от начала терапии исследовали суточную протеинурию, скорость клубочковой фильтрации, индекс клубочковой проницаемости, степень тяжести альбуминурии, общее периферическое сосудистое сопротивление. Определяли содержание общего холестерина и триглицеридов. Рассчитывали суточный индекс и определяли тип артериальной гипертензии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Карведилол и небиволол у больных с сохранной функцией почек увеличивали скорость клубочковой фильтрации и снижали общее периферическое сосудистое сопротивление. Карведилол в обеих группах проявлял гиполипидемические свойства. Пиндолол при сохранной функции почек, а небиволол и пиндолол при сниженной функции почек снижали скорость клубочковой фильтрации. Целевые цифры давления в первой группе достигнуты у 50% больных при лечении метопрололом, а во второй – у 25% при лечении небивололом. Метопролол и небиволол в первой группе вызывали чрезмерное ночное снижение давления. Бета-адреноблокаторы у пациентов с сохранной функцией почек увеличивали частоту благоприятных типов артериальной гипертензии (night-peaker и dipper). У больных почечной недостаточностью пиндолол увеличивал частоту развития неконтролируемой ночной гипертензии (тип night-peaker). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При выборе бета-адреноблокатора для лечения пациентов с хроническим гломерулонефритом следует учитывать особенности фармакодинамики препарата.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, хронический гломерулонефрит с артериальной гипертензией, маркеры прогрессирования, сохранная и сниженная функция почек.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess the effects of β -adrenoblockers on certain clinical and laboratory markers of progressing chronic glomerulonephritis. **PATIENTS AND METHODS.** Under observation there were 125 hypertensive patients with chronic glomerulonephritis. The patients were divided into 2 groups: 62 (49.6%) of them were included in the first group with the saved function of the kidney and 63 (50.4%) patients with the reduced function made up the second group. The groups were divided into subgroups depending on the given β -adrenoblocker. The distribution of the patients in the subgroups was fulfilled with special reference to specially developed criteria taking into account the maximal similarity of the clinical, morphological and laboratory course of the disease. Diurnal proteinuria, glomerular filtration rate, glomerular permeability index, degree of albuminuria, general peripheral vascular resistance were investigated before treatment, at discharge from hospital and within 8-6 months after beginning the treatment. Total cholesterol and triglycerides were determined. The diurnal index was calculated, the arterial hypertension type was determined. **RESULTS.** Carvedilol and Nebivolol increased the glomerular filtration rate in patients with saved function of the kidney and decreased the general peripheral vascular resistance. Carvedilol in both groups had hypolipidemic properties. Pindolol in patients with saved function of the kidneys and Nebivolol and Pindolol in patients with reduced function of the kidneys decreased the glomerular filtration rate. The necessary figures of pressure in the first group were obtained in 50% of patients treated with Metoprolol, in the second group - in 25% of patients treated with Nebivolol. Metoprolol and Nebivolol in the first group caused excessively decreased nocturnal pressure. β -adrenoblockers increased occurrence of favorable types of hypertension (night-peaker and dipper) in patients with saved function of the kidney. In patients with renal failure Pindolol increased the frequency of the development of non-controlled nocturnal hypertension (night-peaker type). **CONCLUSION.** Specific properties of pharmacodynamics of the medicine should be taken into account when choosing β -adrenoblocker for treatment of patients with chronic glomerulonephritis.

Key words: β -adrenoblockers, chronic glomerulonephritis with arterial hypertension, progression markers, saved and reduced function of the kidneys.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ: ХГН – хронический гломерулонефрит; ХПН – хроническая почечная недостаточность; АГ – артериальная гипертензия; БАБ – бета-адреноблокаторы; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АД – артериальное давление; СП – суточная протеинурия; ИКП – индекс клубочковой проницаемости; СТА – степень тяжести альбуминурии; ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ИКП – индекс клубочковой проницаемости; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; СИ_с – суточный индекс для систолического давления; ЦУД – целевой уровень давления; СП – суточная протеинурия.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический гломерулонефрит (ХГН) является самой частой причиной развития артериальной гипертензии (АГ) при заболеваниях почек. Частота АГ существенно зависит от морфологического варианта заболевания. При мезангиокапиллярном ее частота достигает 85%, при фокально сегментарном гломерулосклерозе-гиалинозе – до 65%, при мембранозном – до 50%, при мезангиальном пролиферативном – до 49%, при ХГН с минимальными изменениями 10–15% [1]. По мере прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) частота АГ увеличивается до 85–90%. Если при уровне креатинина крови до 1,1 мг/дл АГ регистрируется у 35%, а при креатининемии более 1,4 мг/дл – у 75% больных, то в терминальной стадии ХПН в 90–100% случаев [2].

Многочисленные контролируемые и неконтролируемые исследования свидетельствуют о наличии нефропротекторных свойств у ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина-2 и некоторых представителей блокаторов кальциевых каналов [1,3–5]. Вместе с тем, влияние на маркеры прогрессирования заболевания, целесообразность и обоснованность применения бета-адреноблокаторов (БАБ) у гипертензивных больных ХГН с сохранной и сниженной функцией почек остаются недостаточно изученными. Интерес к этой проблеме обусловлен как немногочисленностью исследований, посвященных применению БАБ при ХГН, так и информацией относительно способности некоторых представителей этого класса снижать скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

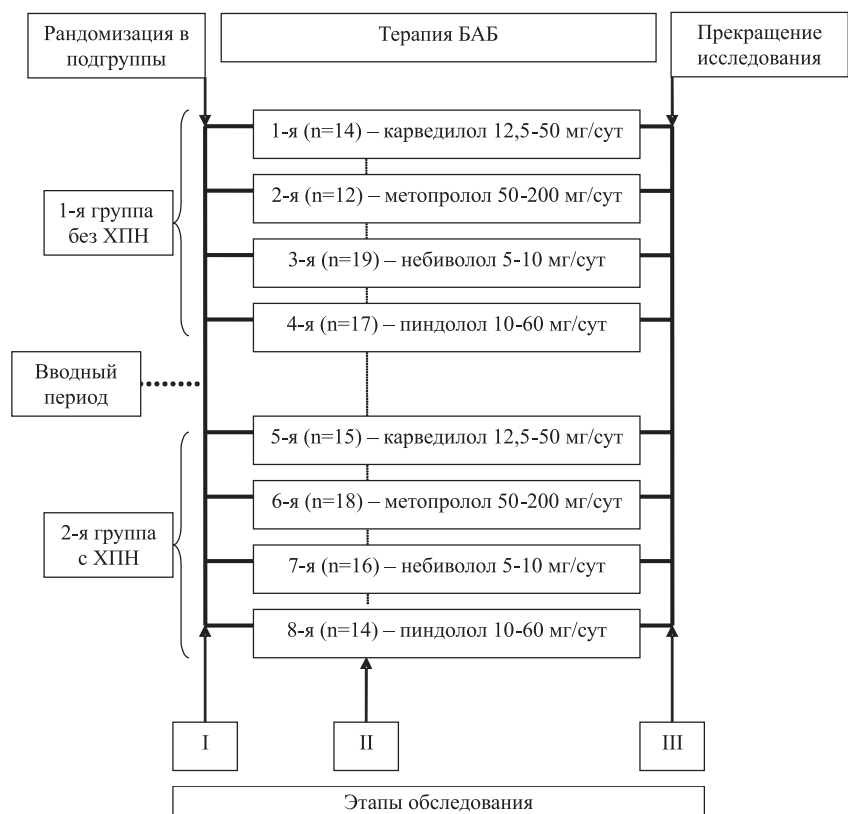
Цель работы заключалась в оценке влияния БАБ на некоторые клинические и лабораторные маркеры прогрессирования ХГН у гипертензивных пациентов без нефротического синдрома с сохранной и сниженной функцией почек.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 125 гипертензивных больных ХГН без нефротического синдрома, из них 62(49,6%) (1-я группа) с сохранной и 63(50,4%) (2-я группа) со сниженной функцией почек. Группы разделены на подгруппы в зависимости от получаемого БАБ. Дизайн исследования представлен на рисунке.

Рандомизация пациентов в подгруппы в рамках одной группы проводилась с учетом максимальной однотипности возрастно-половых характеристик больных и морфо-клинико-лабораторного течения ХГН. Несмотря на это, 1-я и 2-я, а также 2-я и 3-я подгруппы различались по возрасту (соответственно $\chi^2=0,21$, $p=0,77$ и $\chi^2=0,54$, $p=0,28$), а 2-я и 4-я – по возрасту в начале заболевания ($\chi^2=0,68$, $p=0,71$). Представители 6-й и 7-й групп различались по длительности заболевания ($\chi^2=0,49$, $p=0,36$).

Критерии отбора больных в 1-ю группу: подтвержденный лабораторными и(или) морфологически-



Примечание: I – до лечения, II – после окончания стационарного лечения (в среднем через 3 недели от начала терапии), III – через 8,6 месяца от начала лечения.

Рисунок. Дизайн исследования.

Таблица 1

**Клинико-лабораторные показатели ($\bar{X} \pm m$) пациентов ХГН
с сохранной функцией почек (1-я группа)**

Клинико-лабораторные показатели	Подгруппы 1-й группы			
	1-я (n=14)	2-я (n=12)	3-я (n=19)	4-я (n=17)
СП (г/сут)	1,5±0,09 1,7±0,16 1,5±0,08	1,8±0,18 1,7±0,09 ^{*)} 0,6±0,03 ^{***1)}	1,5±0,10 1,3±0,08 ²⁾ 1,6±0,04 ^{***4)}	1,5±2,29 1,4±0,15 1,6±0,21 ⁵⁾
СКФ (мл/мин)	101,0±2,12 116,7±1,14 ^{*)} 128,1±3,10 ^{***1)}	99,8±1,12 97,1±1,32 ¹⁾ 92,8±2,05 ¹⁾	99,0±1,46 ²⁾ 109,5±1,32 ²⁾⁴⁾ 112,3±2,08 ^{***2)4)}	90,4±1,29 ³⁾⁵⁾⁶⁾ 78,7±1,10 ^{*)3)5)6)} 69,8±1,14 ^{***3)5)6)}
СТА	13,0±1,22 13,8±1,14 13,3±0,13	12,5±1,35 13,0±2,41 12,6±0,09 ¹⁾	13,0±1,31 12,3±1,05 12,9±1,89	12,2±1,20 14,8±2,32 13,2±0,07 ⁵⁾
ИКП	0,37±0,012 0,39±0,070 0,31±0,014	0,36±0,009 0,37±0,015 0,36±0,020	0,34±0,004 0,35±0,006 0,32±0,012	0,30±0,013 0,33±0,005 0,28±0,009
ОХ (ммоль/л)	7,2±0,35 6,2±0,21 5,8±0,10 ^{***1)}	6,8±0,31 7,2±0,14 ¹⁾ 7,9±0,24 ^{***1)}	6,8±0,14 6,7±0,20 ⁴⁾ 6,5±0,13 ²⁾⁴⁾	6,2±0,17 ³⁾⁶⁾ 6,6±0,13 ⁵⁾ 6,5±0,10 ^{***3)6)}
ТГ (ммоль/л)	2,5±0,32 2,0±0,11 1,6±0,07 ^{***1)}	2,0±0,19 2,1±0,18 2,5±0,05 ^{***1)}	1,9±0,18 1,8±0,09 1,7±0,07 ⁴⁾	2,1±0,07 2,2±0,32 2,4±0,05 ³⁾⁶⁾
ОПСС (дин·с·см ⁻⁵)	4,2±0,54 2,3±0,12 ¹⁾ 2,0±0,08 ^{***1)}	4,1±0,21 4,2±0,24 ¹⁾ 4,0±0,09 ¹⁾	4,0±0,36 2,5±0,18 ⁴⁾ 1,9±0,21 ^{***4)}	3,9±0,22 4,6±0,15 ³⁾⁶⁾ 3,2±0,10 ^{***3)5)6)}
ЦУД абс.(%)	3(21,4) 5(35,7)	4(33,3) 6(50,0)	9(47,4) 9(47,4)	2(11,8) 4(23,5)

Примечания: ^{*)} различия аналогичных показателей до лечения и через 3 недели от начала терапии (на этапе выписки из стационара) статистически достоверны; ^{**)} различия аналогичных показателей через 3 недели лечения (на этапе выписки из стационара) и 8,6 месяца статистически достоверны; ^{***)} различия аналогичных показателей до лечения и через 8,6 месяца статистически достоверны; ¹⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 2-й групп статистически достоверны; ²⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 3-й групп статистически достоверны; ³⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 4-й групп статистически достоверны; ⁴⁾ различия между аналогичными показателями 2-й и 3-й групп статистически достоверны; ⁵⁾ различия между аналогичными показателями 2-й и 4-й групп статистически достоверны; ⁶⁾ различия между аналогичными показателями 3-й и 4-й групп статистически достоверны. ЦУД оценен на этапе выписки из стационара и через в среднем 8,6 месяца от начала лечения.

ми методами ХГН, повышение артериального давления (АД) более 140/95 мм.рт.ст., 1-2 степень АГ согласно критериям ВОЗ/ИАГ (1999г.) [6], отсутствие ХПН, непродолжительный «гипертензивный анамнез» (до 6 месяцев), наличие тахикардии или гиперкинетического типа кровообращения. Критериями исключения явились общепринятые противопоказания к назначению БАБ.

Критериями отбора больных во 2-ю группу служили: подтвержденный лабораторными и(или) морфологическими методами ХГН (нефробиопсия выполнена до развития ХПН), 1-2 степень АГ согласно критериям ВОЗ/ИАГ (1999г.) [6], «лабильная» АГ, креатининемия до 200 мкмоль/л, СКФ до 50 мл/минуту. Критерии исключения из исследования: уровень креатинина крови более 200 мкмоль/л, СКФ менее 50 мл/минуту.

До назначения БАБ, а также на этапе выписки из стационара (через 3 недели от начала лечения) и через 8,6 месяца от начала регулярного лечения исследовали суточную протеинурию (СП), СКФ, индекс клубочковой проницаемости (ИКП) и степень тяжести альбуминурии (СТА). Определяли содержание общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ). СКФ получали согласно рекомендациям [2]:

$$\text{СКФ} = \frac{(140 - \text{возраст}) \cdot \text{масса тела}}{\text{креатинин сыворотки крови}}$$

у мужчин полученный результат умножали на 1,23.

СТА подсчитывали по формуле: $\text{СТА} = \lg$

$$\left[\frac{2810 \cdot \text{Ка}}{\text{Ккр}} \right], \text{ где Ка – клиренс альбумина, Ккр –}$$

клиренс креатинина, который получали при проведении пробы Реберга–Тареева. ИКП получали по

$$\text{формуле: ИКП} = \frac{P \cdot d}{\text{Ккр}}, \text{ где P – суточная протеи-}$$

нурия, d – минутный диурез (мл/мин), Ккр – клиренс креатинина (мл/мин).

Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) получали по формуле:

$$\text{ОПСС} = \frac{79,92 \cdot \text{АД ср}}{\text{МО}} \text{ (дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}\text{)}, \text{ где АД ср –}$$

среднее артериальное давление (мм.рт.ст.), МО – минутный объем (мл). АД ср получали посредством суточного мониторирования АД. МО получали по формуле: $\text{МО} = \text{УО} \cdot \text{ЧСС}$, где УО – ударный объем, ЧСС – частота сердечных сокращений за минуту. УО (мл) получали по формуле: $\text{УО} = \text{КДО} - \text{КСО}$, где КДО – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО – конечный систолический объем левого желудочка. КДО и КСО получали при эхокардиографии на аппаратах «Ultramark-8» или «Ultramark-9». При помощи монитора АД «Cardiotens» оценивали его суточную вариабельность. Нефробиопсия выполнена 52 (41,6%) пациентам.

Суточный индекс рассчитывали для систолического АД: $\text{СИ}_c = (\text{АД ср. дн. сис.} - \text{АД ср. ноч. сис.}) \cdot 100\% : \text{АД ср. дн. сис.}$, где: СИ_c – суточный

индекс для систолического давления, АД ср. дн. сис. – среднедневное систолическое давление, АД ср. ноч. сис. – среднее ночное систолическое давление. На основании СИ_c определяли тип профиля АГ [7].

Лечение в подгруппах предполагало прием од-ного БАБ с учетом ЧСС, АД и индивидуальной переносимости. Целевыми уровнями АД считали 130/85 мм.рт.ст [6].

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты влияния БАБ на некоторые маркеры прогрессирования ХГН у пациентов с сохранной функцией почек представлены в табл. 1, из которой следует, что лечение метопрололом способствовало достоверному снижению СП – важнейшего фактора прогрессирования заболевания. Карведилол и небиволол увеличивали СКФ, что, возможно, обусловлено вазодилатацией эфферентной артериолы нефрона. Напротив, пиндолол способствовал уменьшению данного показателя. Только карведилол в отличие от других БАБ обладал способностью снижать ОХ и ТГ. ЦУД достигнут у 1/3–1/2 больных, что соответствует данным литературы.

У больных ХГН со сниженной функцией почек БАБ не оказывали влияния на СП, СТА и ИКП (табл. 2). Независимо от принимаемого препарата во всех подгруппах наблюдалось постепенное снижение СКФ, что обусловлено естественным прогрессированием ХПН. В то же время прием пиндолола способствовал более быстрому сравнительно с другими препаратами снижению СКФ, т.е. ухудшал функцию почек. В условиях уремической гиперлипидемии карведилол достоверно снижал ОХ. Карведилол и небиволол снижали ОПСС. Частота достижения ЦУД у больных с ХПН оказалась значительно меньше, чем у пациентов с сохранной функцией почек (максимальная частота достижения ЦУД во 2-й группе составила 25%).

Изучение профиля АД показало (табл. 3), что на фоне применения карведилола и небиволола при сохранной функции почек наблюдалось учащение случаев спонтанного снижения ночного давления. Метопролол вызывал эпизоды чрезмерного снижения ночного АД, что является проявлением передозировки.

При ХПН карведилол увеличивал количество dipper-больных. Карведилол, метопролол и небиволол уменьшали число non-dipper и night-peaker пациентов, а пиндолол напротив – увеличивал частоту стойко высокого ночного АД – наиболее неблагоприятного с прогностической точки зрения варианта АГ. При ХПН небиволол вызывал чрезмерное ночное снижение АД, что, очевидно, следует рассматривать с позиции передозировки и необходимости уменьшения дозы с учетом сниженной почечной элиминации. В табл. 4 представлены результирующие изменения изучаемых параметров больных.

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели ($\bar{X} \pm m$) пациентов ХГН со сниженной функцией почек (2-я группа)

Клинико-лабораторные показатели	Подгруппы 2-й группы			
	5-я (n=15)	6-я (n=18)	7-я (n=16)	8-я (n=14)
СП (г/сут)	0,9±0,13 0,8±0,10 0,8±0,19	0,8±0,04 0,7±0,10 0,9±0,09	0,5±0,06 ²⁽⁴⁾ 0,6±0,04 0,6±0,09	0,6±1,09 0,5±0,15 0,6±0,11
СКФ (мл/мин)	56,0±2,34 59,1±2,18 56,3±2,05	55,3±2,21 54,3±1,05 52,0±2,33	60,9±2,18 59,1±2,09 57,1±2,34 ¹⁾	61,2±1,30 ³⁽⁵⁾ 48,7±1,38 ³⁽⁵⁾⁽⁶⁾ 42,2±2,02 ^{1)(*)3(5)(6)}
СТА	10,8±1,03 11,2±1,12 11,6±1,28	9,8±1,12 9,4±2,38 8,6±0,19 ¹⁾	9,5±1,08 9,4±1,55 9,1±1,16	10,0±2,60 9,0±2,14 9,3±0,21 ³⁽⁵⁾
ИКП	0,25±0,032 0,29±0,024 0,24±0,033	0,29±0,011 0,27±0,019 0,25±0,010	0,29±0,007 0,25±0,006 0,22±0,013	0,28±0,026 0,27±0,017 0,21±0,009
ОХ (ммоль/л)	7,7±0,19 7,6±0,25 6,9±0,20 ^{1)(*)}	6,9±0,34 ¹⁾ 7,0±0,19 ¹⁾ 7,3±0,19 ¹⁾	6,6±0,22 6,7±0,51 6,7±0,03 ⁴⁾	6,6±0,17 6,6±0,23 7,0±0,18
ТГ (ммоль/л)	2,6±0,14 2,5±0,11 2,1±0,24	2,1±0,08 ¹⁾ 2,2±0,12 ¹⁾ 2,4±0,09	2,4±0,34 2,3±0,18 2,3±0,29	1,9±0,11 ³⁽⁶⁾ 2,0±0,09 ³⁾ 2,0±0,14 ⁵⁾
ОПСС (дин·с·см ⁻⁵)	4,8±0,20 4,0±0,16 ¹⁾ 2,2±0,09 ^{1)(*)}	4,1±0,11 ¹⁾ 4,2±0,09 4,4±0,14 ¹⁾	4,9±0,16 ⁴⁾ 4,0±0,11 ¹⁾ 2,7±0,09 ¹⁾⁽²⁾⁽⁴⁾	4,6±0,41 4,6±0,25 ⁶⁾ 4,8±0,18 ³⁾⁽⁶⁾
ЦУД (%)	2(13,3) 1(6,7)	3(16,7) 1(5,6)	4(25,0) 4(25,0)	- 1(7,1)

Примечания: ¹⁾ различия аналогичных показателей до лечения и через 3 недели от начала терапии (на этапе выписки из стационара) статистически достоверны; ²⁾ различия аналогичных показателей через 3 недели лечения (на этапе выписки из стационара) и 8,6 месяца статистически достоверны; ³⁾ различия аналогичных показателей до лечения и через 8,6 месяца статистически достоверны; ⁴⁾ различия между аналогичными показателями 5-й и 6-й групп статистически достоверны; ⁵⁾ различия между аналогичными показателями 5-й и 7-й групп статистически достоверны; ⁶⁾ различия между аналогичными показателями 6-й и 7-й групп статистически достоверны; ⁷⁾ различия между аналогичными показателями 6-й и 8-й групп статистически достоверны; ⁸⁾ различия между аналогичными показателями 7-й и 8-й групп статистически достоверны. ЦУД оценен на этапе выписки из стационара и через в среднем 8,6 месяца от начала лечения.

Таблица 3

Динамика частоты типов профиля артериального давления до и после лечения (абс., (%))

Типы профиля АД	Этапы обследования	Подгруппы больных							
		1-я (n=14)	2-я (n=12)	3-я (n=19)	4-я (n=17)	5-я (n=15)	6-я (n=18)	7-я (n=16)	8-я (n=14)
Dipper	I	1(7,1)	2(16,7)	1(5,3)	1(5,9)	-	1(5,6)	-	-
	II	6(42,8)	2(16,7)	8(42,1)	2(11,7)	2(13,3)	1(5,6)	-	-
	III	6(42,8)	3(25,0)	12(63,1)	4(23,5)	5(33,3)	1(5,6)	-	-
Non-dipper	I	6(42,8)	5(41,7)	10(52,6)	8(47,0)	3(20,0)	10(55,6)	9(56,3)	6(42,8)
	II	4(28,5)	2(16,7)	5(26,3)	8(47,0)	3(20,0)	9(50,0)	8(50,0)	5(35,7)
	III	4(28,5)	2(16,7)	5(26,3)	6(35,2)	4(26,7)	9(50,0)	6(37,5)	4(28,5)
Night-peaker	I	7(50,0)	5(41,7)	9(47,3)	8(47,0)	12(80,0)	7(38,9)	7(43,7)	8(57,1)
	II	4(28,5)	-	6(31,5)	7(41,1)	6(40,0)	8(44,4)	7(43,7)	9(64,3)
	III	4(28,5)	-	2(10,5)	7(41,1)	6(40,0)	8(44,4)	6(37,5)	10(71,4)
Over-dipper	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	II	-	8(66,7)	-	-	-	-	1(6,3)	-
	III	-	7(58,3)	-	-	-	-	4(25,0)	-

Примечание: В скобках представлен % от общей численности больных в подгруппе. В колонке «этапы обследования»: I этап – до начала лечения, II этап – обследование при выписке из стационара (через 3 недели от начала лечения), III этап – повторное обследование через 8,6 месяца от начала непрерывной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В патогенезе ренопаренхимной АГ обсуждается роль гиперактивации симпатoadреналовой системы, рассматриваемой с позиции дисбаланса в системе нейроадренергической системы почек, которая принимает участие в регуляции почечного кровообращения, поддержании фильтрации и реабсорбции, продукции почкой вазоактивных веществ [3]. Так, из крови в почку поступает около 30% экскретируемого мочой норадреналина и до 70% адреналина [1]. Остальное количество высвобождается непосредственно в почке из окончаний почечных нервов. Гиперсимпатикотония, гиперадреналемия и активация ренин-ангиотензиновой системы лежат в основе спазма эфферентной артериолы клубочка и развития феномена гиперфильтрации, рассматриваемого с позиции прогрессирования течения почечного заболевания [8, 9].

Считается, что в основе гиперкатехолемии при ренопаренхимной АГ лежат процессы как активной секреции, так и замедления элиминации катехоламинов мочой при развитии ХПН. Склерозирование паренхимы и ишемия почечной ткани являются мощными факторами афферентной импульсации к интегрирующим ядрам мозга, под влиянием которой происходит интенсификация синтеза катехоламинов по принципу обратной связи. Стимуляция пролиферации подоцитов под влиянием катехоламинов рассматривается с позиции прогрессирования ХГН. Гипотетически гиперкатехолемия способна оказывать самостоятельное повреждающее воздействие на интерстиций почки, что может являться одним из факторов, участвующих в формировании тубулоинтерстициального компонента нефрита, рассматриваемого сегодня с позиции прогрессирования заболевания [1]. Прием

БАБ, обладающих вазодилатирующими качествами, позволяет: во-первых, блокировать синтез катехоламинов; во-вторых, уменьшить активность симпатической нервной системы; в-третьих, уменьшить выраженность спазма эфферентной артериолы и устранить гиперфильтрацию, являющихся интрагломерулярными гемодинамическими факторами прогрессирования ХГН; в-четвертых, БАБ тормозят секрецию ренина почками [1, 4, 10]. К негативным моментам применения БАБ при ХГН в первую очередь следует отнести их атерогенное свойство и способность снижать СКФ некоторыми представителями этого класса.

Нами использованы БАБ, обладающие различными фармакологическими свойствами. Так, пиндолол – некардиоселективный БАБ с внутренней симпатомиметической активностью (ВМСА), небиволол и метопролол – кардиоселективные БАБ без ВМСА, карведилол – некардиоселективный БАБ без ВМСА с альфа-блокирующим свойством. Считается, что применение БАБ без ВМСА (ме-

Таблица 4

Результирующие изменения исследуемых показателей под влиянием БАБ у больных ХГН с сохранной и со сниженной функцией почек

БАБ	Исследуемый показатель				
	СП	СКФ	ОХ	ТГ	ОПСС
Больные с сохранной функцией почек					
Карведилол	-	↑	↓	↓	↓
Метопролол	↓	-	-	↑	-
Небиволол	-	↑	-	↓	↓
Пиндолол	-	↓	↑	-	↓
Больные со сниженной функцией почек					
Карведилол	-	-	↓	-	↓
Метопролол	-	-	-	-	-
Небиволол	-	↓	-	-	↓
Пиндолол	-	↓	-	-	-

Примечание: ↓ – снижение, ↑ – увеличение, - – отсутствие изменений.

топролол) при ренопаренхимной АГ ограничено ввиду усугубления нефрогенной гипертриглицеридемии [5]. У пациентов без ХПН метопролол действительно существенно увеличивал концентрацию ТГ, тогда как при развитии ХПН значимых изменений не установлено. Следует отметить, что у больных второй группы мы не снижали дозу метопролола в зависимости от СКФ, поскольку его метаболизм преимущественно осуществляется печенью [2, 5].

В литературе представлены противоречивые мнения относительно влияния БАБ на СКФ. Считается, что некоторые БАБ на 10–20% снижают СКФ [1]. Очевидно, во многом эти различия обусловлены тем, что БАБ представлены разнородными по химико-фармакологическим качествам препаратами, имеющими существенные отличия. В нашем исследовании показано, что при сохранной функции почек таким негативным свойством обладает пиндолол. Карведилол и небиволол – СКФ увеличивают, а метопролол – не оказывает влияния вообще. При ХПН снижение СКФ вызывают только пиндолол и небиволол.

По величине $СИ_c$ больных АГ подразделяют на 4 типа. При $СИ_c$ 10–20%, развивается продолжительное и постепенное снижение АД ночью (тип dipper). При величине $СИ_c$ менее 10% (тип non-dipper) отмечается недостаточное ночное снижение АД. Считается, что неконтролируемое повышение АД ночью является фактором, влияющим на прогрессирование ХГН и ХПН. К типу over-dipper или hyper-dipper относят пациентов с чрезмерным снижением АД ночью ($СИ_c$ 20–22%), что проявляется гипоперфузионными нарушениями сердечного, мозгового и почечного кровообращения. Тип «night-peaker» характеризуется стойкой ночной АГ и отрицательными значениями $СИ_c$. Он чаще всех встречается при ренопаренхимной АГ [7, 11].

У пациентов ХГН с сохранной функцией почек под влиянием лечения увеличивалась частота dipper-вариантов АГ и уменьшалась численность non-dipper пациентов, что указывает на оптимизацию суточного ритма АД, а также сокращение частоты ночных эпизодов гипотонии. Вместе с тем на фоне приема метопролола увеличилась частота чрезмерного ночного снижения АД. При ХПН только карведилол увеличивал численность dipper-больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Карведилол и небиволол у больных ХГН с сохранной функцией почек являются препаратами выбора ввиду позитивного влияния на СКФ и ОПСС. Карведилол как при сохранной, так и при ХПН проявляет гиполипидемические свойства. Пиндолол при сохранной функции почек, а небиволол и пиндолол при ХПН требуют взвешенного назначения ввиду снижения ими СКФ. Наибольшая частота достижения ЦУД при монотерапии БАБ у гипертензивных пациентов ХГН с нормальной функцией почек составляет 50% (для метопролола), тогда как при развитии ХПН – 25% (для небиволола). У больных без ХПН метопролол и небиволол в ряде случаев вызывали чрезмерное снижение ночного АД, что требовало уменьшения дозы. Применение БАБ у больных без ХПН приводило к увеличению численности более благоприятных с прогностической точки зрения типов АГ (night-peaker и dipper). Пиндолол при ХПН напротив – увеличивал частоту развития неконтролируемой ночной АГ (тип night-peaker).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тареева ИЕ, ред. Нефрология. Руководство для врачей. Медицина, М., 2000; 448-453
2. Rosert JA, Wauters JP. Recommendations for the screening and management of patients with kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 [Suppl 1]: 19-28
3. Ковалева ОН. Классификация, патогенез и лечение нефрогенной артериальной гипертензии. *Укр тер журнал* 2002; (2): 66-71
4. Сиренко Ю. Особенности лечения артериальной гипертензии при поражении почек. *Ліки України* 2004; (10): 6-9
5. Таран О, Дудар А, Таран А, Валецька Р. Лікування ренопаренхімної гіпертензії. *Ліки України* 2003; (3): 11-14
6. 1999 WHO-ISH guide-lines for the management of hy-per-ten-sion. *J hypertens* 1999; 11: 905-916
7. Кобалава ЖД, Терещенко СН, Калинин АЛ. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Медицина, М., 1997; 32 с.
8. Власенко МА, Ромасько НВ. Механизмы развития гломерулосклероза при хронических гломерулонефритах. *Укр тер журнал* 2002; (2): 19-24
9. Ruitlope LM, Rodicio JL. The kidney in arterial hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 50-52
10. Синяченко ОВ, Дьяков ИН, Игнатенко ГА. Обоснование и перспективы использования небиволола в лечении больных гломерулонефритами. *Укр мед. Часопис* 2001; (4): 122-128
11. Кошелева ОВ, Гришкин ЮН. Амбулаторное суточное мониторирование артериального давления. *Новые Санкт-Петерб врач ведомости* 2002; (3): 38-40

Поступила в редакцию 16.03.2005 г.

© И.Н.Низаметдинов, Г.К.Бекетова, Ш.М.Курьязова, 2005
УДК 616.611-002-036.12-053.2-085.38-06:616.36-002-097

И.Н.Низаметдинов, Г.К.Бекетова, Ш.М.Курьязова

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ, АССОЦИИРОВАННОГО ВИРУСАМИ ГЕПАТИТА НА ФОНЕ ГЕМОДИАЛИЗА

I.N. Nizametdinov, G.K. Beketova, Sh.M. Kuriyazova

IMMUNOLOGICAL CHARACTERIZATION OF CHILDREN WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS ASSOCIATED WITH HEPATITIS VIRUSES AGAINST THE BACKGROUND OF HEMODIALYSIS

Кафедра детских болезней, неонатологии и медицинской генетики Ташкентской медицинской академии, Республика Узбекистан

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ данной работы явилось изучение иммунологической характеристики детей, больных хроническим гломерулонефритом (ХГН), ассоциированным вирусами гепатита, находящихся на лечении гемодиализом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 11 детей (основная группа) с ХГН, протекавшей на фоне хронического вирусного гепатита (ХВГ), получающих лечение методом гемодиализа. В эту группу вошли дети в возрасте от 7 до 14 лет. Среди них у 5 больных выявлен вирус гепатита В, у 3 – вирусы гепатита В + С, у остальных 3 – вирус гепатита дельта. Группу сравнения составили 10 детей аналогичного возраста с ХГН без маркеров вирусного гепатита, также находящиеся на лечении гемодиализом. У всех больных изучены показатели клеточного и гуморального иммунитета. Для выявления вирусов гепатита проводили серологические исследования. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В основной группе больных отмечены более выраженные нарушения иммунологического статуса, что выражалось значительным снижением количества зрелых Т-лимфоцитов. Средние показатели Т-хелперов были примерно одинаковыми. Процент Т-супрессоров был наименьшим в данной группе больных. Количество естественных клеток киллеров мало отличалось в сравниваемых группах. Процент нулевых лимфоцитов был высоким. Изменения в гуморальном иммунитете также были более выраженными в основной группе. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Тяжесть состояния больных обуславливается снижением иммунологических реакций организма, что связано с персистенцией вирусных антигенов. У детей с ХГН на фоне вирусного гепатита, в сравнении с больными с ХГН без маркеров вирусов гепатита, отмечается однонаправленность в изменении показателей иммунитета. Однако в основной группе больных дефицит Т-лимфоцитов, Т-супрессоров более выражен.

Ключевые слова: гломерулонефрит, дети, вирусный гепатит, иммунитет, гемодиализ.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to investigate immunological characteristics of children with chronic glomerulonephritis (CGN) associated with hepatitis viruses and treated with hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS.** Eleven children (main group) with CGN against the background of chronic virus hepatitis (CVH) were examined. All of them were treated with hemodialysis. The age of the children was from 7 to 14 years. In 5 out of these children the hepatitis B virus was revealed, in 3 - viruses of hepatitis B + C, in other 3 children - the hepatitis-delta virus. A group of comparison consisted of 10 children of the same age with CGN without markers of the hepatitis virus and also treated with hemodialysis. The indices of cellular and humoral immunity were studied in all the patients. Serological investigations were made for the detection of hepatitis viruses. **RESULTS.** More pronounced impairments of the immunological status were noted in the main group of patients evidenced by a considerably decreased number of mature T-lymphocytes. Average indices of T-helpers were almost the same. The percentage of T-suppressors was the least in this group of patients. The number of natural cells killers was of little difference in these groups. The percentage of zero lymphocytes was high. Changes in the humoral immunity were also more pronounced in the main group. **CONCLUSION.** The severity of the patients' state was due to the decreased immunological reactions of organism that was associated with the virus antigen persistence. In the children with CGN against the background of virus hepatitis, as compared with the CGN patients without the hepatitis virus markers, the changes in the indices of immunity were of one direction. But in the main group of patients the deficiency of T-lymphocytes and T-suppressors was more pronounced.

Key words: glomerulonephritis, children, virus hepatitis, immunity, hemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время появляется все больше сообщений о причинной взаимосвязи между гломерулярными поражениями и вирусной инфекцией. Согласно современным взглядам, во-первых, вирусы могут действовать непосредственно на гло-

мерулярные структуры, обладая цитотоксическим действием; во-вторых, вирусный антиген может участвовать в иммунной реакции с образованием иммунных комплексов; в-третьих, вирусы могут вовлекаться в аутоиммунные механизмы [1–3].

Одним из важных открытий последнего време-

ни является констатация факта репликации вирусов гепатита В и С (ГВ и ГС) вне печени – в других органах и системах [4]. Размножение вирусов в клетках клубочков и канальцев может изменить антигенную структуру тканей почки, активируя иммунные реакции [3–6].

Целью наших исследований явилось изучение состояния иммунной системы детей с хроническим гломерулонефритом (ХГН), ассоциированным вирусами гепатита на фоне лечения гемодиализом [10].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами проводилось изучение иммунологического статуса 11 детей, больных хроническим гломерулонефритом, ассоциированным вирусами гепатита и находящихся на лечении гемодиализом (основная группа). В эту группу вошли пациенты в возрасте от 7 до 14 лет. Из них у 5 больных установлен вирусный гепатит В (ВГВ), у 3 больных – микст-гепатит В+С, у остальных 3 больных – гепатит дельта – суперинфекция. Группу сравнения составили 10 детей аналогичного возраста с ХГН без маркеров ВГ, находящихся на лечении гемодиализом.

Серологические исследования. Вирусологическую верификацию HBV- и HDV-инфекции проводили на основании обнаружения HBsAg, анти-HBs, HBeAg, анти-HBe, анти-HBc-IgM, анти-HV методом радиоиммунного и иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «Вектоген Д – антитело стрип», «Векто HBsAg антитело стрип», «Вектоген HBs-антиген стрип». Антитела к вирусу ВГС выявлялись методом ИФА с помощью тест-системы «Рекомби-бест анти-ВГС стрип» с использованием рекомбинантных белков. Использованные тест-системы «Вектор-бест» Российского производства (г. Новосибирск). Исследования проводились в ООО «Тиб диагностика» при Институте Иммунологии АН РУз.

Анализ крови на предмет обнаружения РНК HCV методом ПЦР проводили в ООО «Gentexservis». Использовались коммерческие тест-системы «Авиценна» (г. Москва).

Статистические методы. Результаты всех проведенных исследований обрабатывались методом вариационной статистики на микрокалькуляторе «Casio CS-8L» с расчетом средней арифметической ($\bar{X}$) и средней ошибки (m). Достоверность различий сравниваемых показателей определяли по критерию Стьюдента.

Иммунологические исследования. Оценка иммунного статуса у больных включала тесты на состояние клеточного и гуморального иммуните-

та, фагоцитарную активность. Содержание Т-лимфоцитов определяли методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана по методу Jondal et al. (1973). Определение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов проводили с помощью моноклональных антител к дифференцированным антигенам лейкоцитов человека. Зрелые CD4 клетки, функционально характеризующиеся как Т-хелперы, определяли с помощью моноклональных антител LT4, Т-супрессоры (CD8)- LT8. Естественные киллеры (CD16) выявляли с помощью моноклональных антител ЛНК16, В-лимфоциты (CD22)-3F3.

Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) периферической крови оценивали по их способности поглощать инертные частицы меламин-формальдегидных латексов размером 1,5-2 мкм. Фагоцитирующими считали нейтрофилы, проглотившие одну или более частиц латекса.

Для определения содержания иммуноглобулинов класса А,М,Г использовали метод радиальной иммунодиффузии (Mancini, 1965). Гелеобразующим материалом служил бактогар, «Difco» (США).

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли методом преципитации с 3,5%-ным раствором полиэтиленгликоля (ПЕГ). Раствор ПЕГ способен осаждать из сыворотки крови агрегированные иммунные глобулины и иммунные комплексы (Меньшиков, 1987). Уровень ЦИК выражали в условных единицах.

Определение антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) производили по методу Ф.Ю.Гариба (1988). Принцип метода заключается в образовании розеток, состоящих из центрально расположенного сенсibilизированного лимфоцита и прикрепленных к нему эритроцитов, предварительно нагруженных антигеном.

Контролем для полученных результатов служили результаты обследования 15 практически здоровых доноров той же возрастной группы, что и обследованные дети. Все исследования проводили в ЦКДЛ ТашПМИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные нами данные показали, что у больных основной группы имелся глубокий дефицит Т-клеток: относительное их содержание было снижено до $40,7 \pm 1,1\%$ ($P > 0,01$). Кроме этого, наблюдалось снижение относительного содержания Т-хелперов ($P < 0,05$) и Т-супрессоров ($P < 0,001$). Увеличился хелперно-супрессорный индекс ($P < 0,01$) и число нулевых лимфоцитов ($P < 0,001$). ФАН составила $60,3 \pm 3\%$ ($P < 0,05$).

У детей группы сравнения отмечалось умень-

Показатели клеточного иммунитета детей с ХГН на фоне ВГ, получающих ГД ($\bar{X} \pm m$)

Показатели иммунитета	Контроль n=15	Основная группа n=11	Группа сравнения n=10
Т-лимфоциты СД3%	57,44±0,9	40,7±1,1***	45,2±0,6***
Т-хелперы СД4%	35,8±1	30,1±1,8*	31,4±1,7*
Т-супрессоры СД8%	20,3±0,4	11,2±0,9***	13,8±0,6***
СД4/СД8	1,76±0,04	2,87±0,34**	2,3±0,16*
Естественные киллеры СД16%	11,6±1	11,5±1,1	11,2±1,1
Нулевые лимфоциты, %	31,5±0,9	51,1±1,6***	45,8±1,5***

* – достоверность $P < 0,05$ относительно контроля; ** – достоверность $P < 0,01$ относительно контроля; *** – достоверность $P < 0,001$ относительно контроля.

Таблица 1 ние IgG ($P < 0,001$), более выражено, чем у детей с ХГН без маркеров ВГ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ иммунологических нарушений у детей с ХГН, ассоциированного вирусами гепатита В, гепатита В+С и дельта, находящихся на гемодиализе (основная группа) и детей с ХГН без маркеров вирусного гепатита на фоне лечения методом гемодиализа (группа сравнения) показывает однотипность и однонаправленность иммунологических сдвигов. Однако относительное количество зрелых Т-лимфоцитов было достоверно ниже у детей основной группы. Средние показатели относительного количества Т-хелперов у обследуемых детей были примерно одинаковы. Процент же Т-супрессоров был наименьшим у основной группы больных.

Показатели гуморального иммунитета детей с ХГН на фоне ВГ, получающих ГД ($\bar{X} \pm m$)

Показатели иммунитета	Контроль n=15	Основная группа n=11	Группа сравнения n=10	P
В-лимфоциты СД22%	11,06±0,6	8,2±1,2*	8,9±1,1	>0,05
АСЛ к ТА печени %	1,13±0,21	5,2±0,4***	2,2±0,4*	<0,001
АСЛ к ТА почек %	1,24±0,08	5,8±0,6***	4,7±0,4***	>0,05
АСЛ к HBsAg %	1,3±0,25	6,2±0,9***	1,4±0,1	<0,001
IgA, мг%	136±2,6	108±4,5***	1156,5*	>0,05
IgM, мг%	113±3	120±6,1	118±8,5	>0,05
IgG, мг%	1070±25	580±22***	846±36***	<0,001
ЦИК, ед.	68,1±5,8	99±9,3*	74,3±5,6	<0,05

* – достоверность $P < 0,05$ относительно контроля; ** – достоверность $P < 0,01$ относительно контроля; *** – достоверность $P < 0,001$ относительно контроля.

шение относительного содержания Т-лимфоцитов ($P < 0,001$) и Т-хелперов ($P < 0,05$). Отличался от контрольных значений хелперно-супрессорный индекс ($P < 0,05$) и количество нулевых лимфоцитов ($P < 0,001$). ФАН составила $61,8 \pm 1,8\%$ ($P < 0,05$). Данные представлены в табл. 1.

Сопоставление данных основной группы и группы сравнения показало, что у детей основной группы иммунодефицит Т-лимфоцитов был более выражен ($P < 0,01$), более высоким был уровень нулевых лимфоцитов ($P < 0,05$).

Изучение показателей гуморального иммунитета показало, что в основной группе снижено относительное количество В-лимфоцитов ($P < 0,05$). Уровень сывороточных лимфоцитов изменяется, главным образом, за счет снижения IgA и IgG ($P < 0,001$). Указанные изменения сочетаются с увеличением числа АСЛ к ТА печени в 4,9 раза, к ТА почек в 4,5 раза и к HBsAg в 4,8 раза. Уровень ЦИК повышался до $99 \pm 9,3$ ед. ($P < 0,05$).

У детей группы сравнения отмечено снижение уровня IgA ($P < 0,05$) и IgG ($P < 0,001$). Что касается относительного количества АСЛ, то оно увеличилось в 1,9 раза к ТА печени и в 3,8 раза к ТА почек. Данные приведены в табл. 2.

Сравнительный анализ данных основной группы и группы сравнения показал, что у детей с ХГН на фоне ВГ увеличение АСЛ к ТА печени и к HBsAg ($P < 0,001$), уровня ЦИК ($P < 0,05$) и сниже-

Относительное количество естественных клеток киллеров мало отличалось в сравниваемых группах. Процент нулевых лимфоцитов был высоким в основной группе.

Однонаправленность выявлена нами и в изменении уровня сывороточных иммуноглобулинов. Однако изменения более выраженными были в группе больных с ХГН, ассоциированным вирусами гепатита, получающих лечение методом гемодиализа.

Таким образом, при ХГН, ассоциированного вирусами гепатита В, гепатита В+С и дельта, получающих лечение методом гемодиализа, наблюдались нарушения в функционировании основных звеньев иммунитета в виде иммунодефицита общего пула Т-лимфоцитов, их основных субпопуляций, с одновременным нарастанием уровня нулевых лимфоцитов, что указывает на снижение общего числа зрелых лимфоцитов. Снижение уровня Т-лимфоцитов в периферической крови обусловлено, по-видимому, перераспределением иммунокомпетентных клеток в пораженные ткани, а также синтезом иммунодепрессивных факторов и в результате этого повышенным поступлением в кровотоки незрелых форм иммунных клеток. Выявленный дисбаланс регуляторных клеток между СД4 и СД8, в частности снижение СД8, является, очевидно, одним из основных факторов формирования иммунного патологического процесса и формиро-

вания вторичных иммунных реакций в различных органах. Это способствует оседанию вирусных антигенов и ЦИК в различных органах и системах с инициацией вторичного аутоиммунного процесса, в частности, в ткани почек. Высокое содержание ЦИК при снижении уровня фагоцитарной активности подтверждает возможность иммуно-комплексного типа воспаления почек у данного контингента больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ухудшение течения ХГН, ассоциированного вирусами гепатита, происходит в связи со снижением иммунологических реакций организма, что обусловлено персистенцией вирусных антигенов. У детей с ХГН на фоне вирусного гепатита, в сравнении с больными с ХГН без маркеров вирусов гепатита, отмечается однонаправленность в изменении показателей иммунитета. Однако в основной группе

больных дефицит Т-лимфоцитов, Т-супрессоров более выражен, что доказывает влияние маркеров вирусного гепатита на течение ГН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Фитин АФ, Кляцкий ЮЮ, Морозов НВ. *Экологический диагноз. Экологические и гигиенические проблемы здоровья детей и подростков*. М., 1998; 301-310
2. Conte II, Faurie GI. Antigen Australia et glomerulonephritis. *Nour Press Med* 1995; 4 (6): 429-430
3. Takekeoshi V, Tanaka M, Shida N et al. The localization of in vivo bound complement in tissue sections. *J Exp Med* 2001; 115: 63-82
4. Duesberg U, Geulen O, Schmeiders AM et al. Transient loss of T-cell reactivity in a patient with hepatitis C virus reinfection. *Digestion* 2001; 64 (1): 66-70
5. Филимонова РГ. Роль вирусов гепатита В в этиологии гломерулонефрита. *Тер арх* 1996; (2): 137-140
6. Chenk KS, Lo SK, Lee N. Super infection with hepatitis B surface antigen: its prevalence and clinical significance in Taiwan. *Nephron* 1996; 73: 158-164

Поступила в редакцию 20.10.2005 г.

© Т.Райниене, Е.Асакиене, А.Зелвис, 2005
УДК 616.61-089.843-036.8

Т. Райниене, Е. Асакиене, А.Зелвис

ВЛИЯНИЕ ОТСРОЧЕННОЙ ФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

T.Rainiene, E.Asakiene, A.Zelvys

THE IMPACT OF DELAYED GRAFT FUNCTION ON GRAFT SURVIVAL ONE YEAR AFTER TRANSPLANTATION

Клиника нефрологии и урологии Вильнюсского университета, Литва

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ – оценить частоту ОФТ и её влияние на функцию и выживаемость трансплантата через год после трансплантации (ТП) трупной почки. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Данное сообщение является результатом 153 последовательных операций по трансплантации трупных почек с января 2000 по декабрь 2003 года. ОФТ наблюдалась в 16 % (26/153) ТП почек. Во всех 153 случаях были оценены частота эпизодов острого отторжения, выживаемость пациентов и их трансплантатов и функция трансплантата. Группа 1 включала 26 пациентов с ОФТ, а группа 2 (контрольная группа) – 127 больных с восстановлением функции трансплантата сразу после операции. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Не наблюдалось значимых отличий между группами по возрасту ($42,2 \pm 12,9$ vs $39,2 \pm 13,7$) и HLA типированию ($2,04$ vs $2,24$) реципиентов. Группы различались по числу повторно трансплантированных (1 vs 14) пациентов, HLA пресенсибилизации $PRA > 30\%$ ($3,8\%$ vs $10,2\%$) и по возрасту доноров ($41,9 \pm 13,9$ vs $32,0 \pm 15,9$). Значимые различия отмечены по числу доноров старше 50 лет ($8/26$ vs $17/127$, $\chi^2 = 4,7707$, $p < 0,05$; соответственно). Средняя длительность холодовой ишемии была одинаковой в обеих группах ($17,1 \pm 8,0$ ч и $16,3 \pm 5,7$ ч; соответственно). Средняя продолжительность лечения гемодиализом после ТП составила 20,46 дней, среднее число гемодиализов после ТП – 7,8 процедур на пациента. Частота эпизодов острого отторжения была выше в группе 1 по сравнению с группой 2 – $73,0\%$ ($19/26$) vs $37,8\%$ ($48/127$), $\chi^2 = 10,9142$, $p < 0,05$. Выживаемость пациентов и трансплантатов через год составила $93,0\%$, $89,0\%$ vs $94,0\%$, $86,4\%$, соответственно. Доля пациентов с хорошей функцией трансплантата (креатинин сыворотки < 130 мкмоль/л) была недостоверно выше в группе 2 ($70,2\%$ vs $60,0\%$, соответственно). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** ОФТ является фактором риска острого отторжения трансплантата, но не влияет на выживаемость пациентов и пересаженных органов. Полученные данные могут использоваться для выбора протоколов иммуносупрессии.

Ключевые слова: отсроченная функция трансплантата, острое отторжение (кризис отторжения), функция (алло)трансплантата, выживаемость пациентов и трансплантата.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to evaluate the incidence of delayed graft function (DGF) and its impact on the function and graft survival rate one year after transplantation of a cadaver kidney. **PATIENTS AND METHODS.** This communication is a result of 153 consecutive operations of transplantations of cadaver kidneys in the period from January 2000 through December 2003. DGF was observed in 16.9 % (26/153) of kidney transplantations. The frequency of episodes of acute rejection, the survival rate of the patients and their transplants and functions were evaluated in all 153 patients. Group 1 consisted of 26 patients with DGF and group 2 (as a control group) - of 127 patients with the graft function recovered immediately after transplantations. **RESULTS.** There were no significant differences between the age of the recipients (42.2 ± 12.9 vs 39.2 ± 13.7) as well as in HLA matching (2.04 vs 2.24) between those groups. The groups differed in the number of retransplanted patients (1 vs 14), HLA presensibilization $PRA > 30\%$ (3.8% vs 10.2%), and the age of the donors (41.9 ± 13.9 vs 32.0 ± 15.9). Significant differences were observed in the donors older than 50 years ($8/26$ vs $17/127$), $\chi^2 = 4.7707$, $p < 0.05$, respectively). Mean cold ischemic time was similar in both groups (17.1 ± 8.0 h and 16.3 ± 5.7 h, respectively). The mean duration of hemodialysis treatment after transplantations was 20.46 days. The mean number of hemodialysis procedures after transplantations was 7.8 procedures per patient. The occurrence of acute rejection episodes was higher in group 1 than in group 2, 73.0% ($19/26$) vs 37.8% ($48/127$), $\chi^2 = 10.9142$, $p < 0.05$. The survival rate of the patients and transplants within a year was 93.0% , 89.0% vs 94.0% , 86.4% respectively. The portion of the patients with a good function of the graft (serum creatinin < 130 mkmol/l) was unreliably higher in group 2 (70.2% vs 60.0% ; respectively). **CONCLUSION.** DGF is a risk factor for acute rejection, but it has no impact on the survival of the patients and grafts. The data might be used for a decision for the protocols of immunosuppression.

Key words: delayed graft function, acute rejection, allograft function, patients and graft survival rate.

ВВЕДЕНИЕ

Возрастающее несоответствие между потребностью и обеспеченностью органами для трансплантации (ТП) требует рассмотрения альтернативных источников органов (почки от пожилых доноров, почки от доноров с остановкой сердца (non-heart-

beating donors), почки после продолжительной холодовой ишемии, почки с острой почечной недостаточностью, почки от доноров с гипертензией). Среди ряда факторов, связанных с проблемой доноров, ишемическое/реперфузионное повреждение, возможно, является наиболее важным. Недостат-

ком таких органов является повышенная частота отсроченного восстановления функции трансплантата (delayed graft function – отсроченная функция трансплантата – ОФТ). Согласно таким авторам, как N.L. Tilney и соавт., ОФТ встречается примерно у 20–30% трупных донорских почек, и это число может быть значительно выше в ряде центров [1]. Существуют противоречивые представления о влиянии ОФТ на отдаленный прогноз в отношении состояния почки. На развитие иммунного и ишемического повреждений, ведущих к ОФТ, могут оказывать влияние факторы, обусловленные как донором, так и реципиентом [2]. Ряд авторов считают, что ОФТ в сочетании с острым отторжением значительно уменьшают отдаленную выживаемость трансплантата [3]. ОФТ после ТП почки до сих пор является значимой проблемой и для снижения её частоты и тяжести необходимо использовать все возможные методы [4]. Упомянутое влияние ОФТ на функцию трансплантата через длительное время после операции не перестаёт быть предметом дискуссии. Мы поставили задачу оценить частоту ОФТ и её влияние на функцию и выживаемость пересаженной почки через год после трансплантации трупного органа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Сообщение основано на опыте 153 последовательных пересадок трупных почек, произведенных с января 2000 по декабрь 2003 года в нашем институте. Исследуемую популяцию мы разделили на две группы в соответствии с функцией трансплантата. Группа 1 состояла из 26 пациентов с ОФТ;

группа 2 (контрольная группа) – из 127 пациентов с восстановлением функции пересаженной почки сразу после ТП. Демографические показатели доноров и реципиентов продемонстрированы в таблице. ОФТ определялась как показание для диализа в течение первой недели после ТП. У всех 153 пациентов были оценены частота острого отторжения, выживаемость пациентов, выживаемость трансплантатов, функция трансплантата. Острое отторжение оценивалось по наличию дисфункции трансплантата и другим клиническим симптомам. Биопсия трансплантата производилась, если повышение сывороточного креатинина не объяснялось высоким уровнем циклоспорина или другими клиническими причинами. У всех реципиентов была использована поддерживающая тройная терапия (циклоспорин А, микофенолат мофетил и преднизолон). Для лечения острого отторжения вначале использовали пульстерапию метилпреднизолоном внутривенно в течение трех дней. При наличии стероидной резистентности применяли поликлональные антитела (ATG). Пациенты с более высоким иммунологическим риском получали предварительную терапию моноклональными антителами (basiliximab или daclizumab). Подбор реципиентов производился на основе ABO совместимости, HLA-A, B, DR-типирования, иммунизации HLA и времени ожидания. Выживаемость трансплантата рассчитывалась с помощью метода Каплана-Мейера (Kaplan-Meier). Состояние функции трансплантата определялось по уровню креатинина сыворотки и оценивалось по методу комплексного исследования трансплантата (collaborative transplant study – CTS) – клинической схеме оценки, рекомендованной профессором G.Opelz.

Эпизоды острого отторжения регистрировались в течение первых трех месяцев. Данные представлены как среднее $\pm$ SD. Статистические различия между группами рассчитывались по критерию t Стьюдента, значение $p < 0,05$ рассматривалось как достоверное.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ОФТ отмечена в 16,9% (26/153) пересадок почек. Средняя продолжительность ОФТ составила 20,5 сут (интервал 2–62 сут). На одного пациента в среднем требовалось после трансплантации 7,8 процедур гемодиализа.

Не отмечено значительных различий между группами реципиентов по возрасту ($42,2 \pm 12,9$ vs $39,2 \pm 13,7$) и HLA типирова-

Характеристики обследованных больных

Характеристики	Группа 1 n=26	Группа 2 n=127
Средний возраст реципиентов, лет	42.2 $\pm$ 12.9	41.2 $\pm$ 13.1
Средний возраст доноров, лет	41.96 $\pm$ 13.97	35.0 $\pm$ 15.2
Длительность лечения гемодиализом до трансплантации, мес.	20.96 $\pm$ 14.96	24.1 $\pm$ 18.9
HLA несовпадение	2.04 $\pm$ 1.0	2.3 $\pm$ 1.0
HLA пресенсибилизация PRA>30%	3.8%	4.8%
Время холодовой ишемии, ч	17.11 $\pm$ 8.04	16.3 $\pm$ 6.2
Первая трансплантация	15 (96.2%)	124 (88.2%)
Вторая трансплантация	1 (3.8%)	15 (11.8%)
Иммуносуппрессия моноклональными антителами	38.46%	3.7%
Исходное заболевание:		
Гломерулонефрит	63%	62.2%
Сахарный диабет	12%	13.4%
Интерстициальный нефрит	7%	6.3%
Нефросклероз	3%	10.2%
Поликистозная болезнь почек	8%	6.3%
Нефролитиаз	4%	0.8%
Пиелонефрит	-	11.1%
Подагра	-	2.4%
Синдром Альпорта	-	1.6%
Гипертензия	-	3.3%

нию (2,04 vs 2,24). Среднее время холодовой ишемии в обеих группах было сравнимо ($17,1 \pm 8,0$ ч и $16,3 \pm 5,7$ ч, соответственно, см. таблицу). Пациенты получали тройную схему иммуносупрессии, включавшую циклоспорин, преднизолон и микофенолат мофетил. Антитело-зависимая иммуносупрессия использовалась у 38,5% пациентов группы ОФТ и у 30,7% пациентов контрольной группы. Выборки различались по числу больных с повторными трансплантациями (1 vs 14), по HLA-пресенсибилизации PRA > 30% (3,8% vs 10,2%) и возрасту доноров ($41,9 \pm 13,9$ vs $32,0 \pm 15,9$). Значительные различия отмечены по числу доноров старше 50 лет ($8/26$ vs $17/127$, $\chi^2=4,7707$, $p<0,05$ соответственно). В изучаемой выборке доля почек от доноров, которые умерли не от травмы (сердечно-сосудистые причины), была значительно больше по сравнению с контролем (42,3% vs 15,7%, $\chi^2=9,4230$ $p<0,05$).

Встречаемость эпизодов острого отторжения была выше в группе 1 по сравнению с группой 2 – 73,0% ($19/26$) vs 37,8% ($48/127$), $\chi^2=10,9142$, $p<0,05$. Выживаемость пациентов и трансплантата через год была 93,0%, 89,0% vs 94,0%, 86,4% соответственно. Процент больных с хорошей функцией трансплантата (креатинин сыворотки < 130 мкмоль/л) был ниже в группе с ОФТ (60,0% vs 70,2%), но эти различия оказались незначимыми.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование показало, что встречаемость ОФТ (16,9%) в нашем институте сравнима с таковой в других центрах. К примеру, Р.Н. Morel и соавт. сообщили о 19% пациентов с ОФТ [5]. Другие авторы считают, что немедленное восстановление функции трансплантата зависит от длительности холодовой ишемии, и частота ОФТ может возрастать на 23% каждые 6 ч продолжительности этого состояния [6]. ОФТ является одним из многих факторов риска, влияющих на длительную выживаемость почечного трансплантата [7]. Целью данного исследования было изучение состояния функции почек в течение первого года после трансплантации у пациентов после ОФТ. Это важная клиническая проблема и разные исследования демонстрируют противоречивые результаты. В ряде работ не было доказано, что ОФТ ухудшает долгосрочный прогноз трупного аллотрансплантата [8, 9], однако другие исследователи, такие как Н.И. Feldman и соавт. и А.О. Ожо и соавт., расценивают ОФТ как фактор риска снижения выживаемости почечного аллотрансплантата независимо от наличия острого отторжения [10, 4].

В ряде работ продемонстрировано, что у пациентов с ОФТ чаще встречаются эпизоды острого

отторжения, являющегося важным предиктором поздней несостоятельности пересаженной почки [11]. Анализ больных с ОФТ в нашем центре показал, что эпизоды острого отторжения в течение первых трех месяцев после операции отмечены у них в 73% случаев. Эта величина почти в два раза больше, чем в контроле. Различия между выборками были статистически значимыми, несмотря на сходство таких важных параметров, как HLA-типирование и время холодовой ишемии. Более того, процент сенсibilизированных и ретрансплантационных пациентов был выше в контрольной группе. Наши результаты сравнимы с данными М. Perez Fontan и соавт. [12]. Таким образом, влияние ОФТ на острое отторжение представляется очевидным. Данное наблюдение предполагает, что ОФТ связана с частотой острого отторжения. Этот аллоантиген-независимый фактор риска можно рассматривать как причину, способствующую усилению аллоантиген-зависимого ответа. Усиление иммуногенности поврежденного органа расширяет континуум между антиген-независимыми и антиген-зависимыми событиями и может объяснить очевидный синергизм между острым тубулярным некрозом и острым отторжением почечного аллотрансплантата, которые вместе дают худшие как краткосрочные, так и долгосрочные результаты, по сравнению с оценкой каждого повреждения в отдельности [1]. Таким образом, появление ОФТ и эпизодов острого отторжения во время или после ОФТ является серьезным клиническим осложнением, которое может быть нивелировано применением режимов иммуносупрессии для предотвращения отторжения и снижения нефротоксичности.

Представлялось интересным проанализировать влияние ОФТ на функцию и выживаемость почечного аллотрансплантата через год после ТП в сравнении с контрольной группой. Результаты оказались до некоторой степени неожиданными: годовая выживаемость и пациентов и трансплантата в группе ОФТ была аналогична таковой у пациентов с немедленным восстановлением функции пересаженного органа. В нашем исследовании не выявлено статистически достоверных различий между обеими группами. Возможно, что наблюдение в течение одного года не является достаточным для объяснения этого позднего эффекта, тем более что на данный период времени процент пациентов с хорошей функцией трансплантата был меньше в группе с ОФТ.

Постоянная нехватка органов привела к попыткам расширить пул доноров. Доноры старшего возраста, гипертензивные, перенесшие острую почечную недостаточность на фоне терминально-

го заболевания (субоптимальные доноры) в настоящее время используются при трупной трансплантации. В больших исследованиях продемонстрировано, что реципиенты почечных трансплантатов от доноров старшего возраста имеют большую частоту ОФТ, что ассоциируется с повышенной встречаемостью острого отторжения [13]. J.M. Grinyo сообщил, что за последнее время частота пересадок от доноров старше 50 лет выросла до 45% [14]. По нашим данным, в исследованной группе 30,8% пациентов получили трансплантат от доноров старше 50 лет. Более того, процент доноров, умерших от цереброваскулярных осложнений, был значительно выше в анализируемой группе по сравнению с контрольной (42,3% vs 5,7%). Аналогичные данные были получены другими авторами [15]. В ряде исследований показано, что почки от доноров, погибших от травмы, имеют более высокую выживаемость, в сравнении с донорами, умершими от других причин [16]. Представленные нами наблюдения и данные многих авторов позволяют предположить, что оба фактора риска (возраст донора и причина смерти) связаны с риском ОФТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование продемонстрировало, что частота отсроченной функции трансплантата встречается в 16,9% трансплантации точки.

Отсроченная функция трансплантата является фактором риска развития острого отторжения.

Годичная выживаемость пациентов и трансплантата не отличалась при ОФТ и в контрольной группе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Tilney NL, Paz D, Ames J, Gasser M, Laskowski I, and Hancock WW. Ischemia-reperfusion injury. *Transplant Proc* 2001; 33: 843-844
2. Boom H, Mallat MJK, Fijter JW et al. Delayed graft function influences renal function but not survival. *Transplant Proc* 2001 33: 1291-1301
3. Shoskes DA, Cecka JM. Effect of preservation and recipient immune factors on delayed graft function in cadaveric renal transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 2967-2977
4. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ et al. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 1997; 63: 968-974
5. Morel PH, Troppmann C, Almond PS, Schlumpf R, Gillingham KJ, Sutherland DFR, Dunn DL et al. Multiorgan procurement does not affect the immediate outcome of kidney transplants. *Clin Transplantation* 1991;5:381-385
6. Bugge JF, Hartmann A, Osnes S et al. Immediate and early renal function after living donor transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 389-393
7. Shoskes DA, Ceska JM. Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection. *Transplantation* 1998; 66: 1697-1701
8. Marcen R, Orofino L, Pascual J et al. Delayed graft function does not reduce the survival of renal transplant allografts. *Transplantation* 1998; 66: 461-466
9. Troppmann C, Gillingham KJ, Gruessner RW et al. Delayed graft function in the absence of rejection has no long-term impact. A study of cadaver kidney recipients with good graft function at 1 year after transplantation. *Transplantation* 1996; 61:1331-1337
10. Feldman HI, Gayner R, Berlin JA et al. Delayed function reduces renal allograft survival independent of acute rejection. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1306-1313
11. Humar A, Johnson EM, Payne WD et al. Effect of initial slow graft function on renal allograft rejection and survival. *Clin Transplant* 1997; 11: 623-627
12. Perez Fontan M, Rodrigues-Carmona A, Garcia Falcon T et al. The consequences of long-lasting delayed graft function (LLOFT) after renal transplantation (RT). Abstract in the *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(6) 6: A 283
13. Pfaff WW, Howard RJ, Patton PR et al. Delayed graft function after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 219-223
14. Grinyo JM Borderline kidney graft donors-what are the problems? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:950-952
15. Salvadori M, Bertoni E, Zanazzi M et al. Causes and effects of delayed graft function in cadaveric renal transplantation: analysis of 229 transplants performed in a single organization. Abstract in the *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(6): A 285
16. Barbari A, Stephan A, Masri MA et al. Chronic graft dysfunction: donor factors. *Transplant Proc* 2001; 33: 2698-2698

Перевод с английского И.И.Трофименко

Поступила в редакцию 06.06.2005 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 616.61-008.64-036.12.001.5:611.61-001

*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*

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ УСУГУБЛЯЕТ ПОВРЕЖДЕНИЯ НЕФРОНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*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*

HYPERHOMOCYSTEINEMIA EXACERBATES THE NEPHRON INJURIES INDUCED BY EXPERIMENTAL KIDNEY FAILURE

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – оценить возможный вклад гомоцистеина в развитие повреждений клубочков и проксимальных канальцев (ПК) в условиях экспериментальной хронической почечной недостаточности (ПН). **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Использовали крыс линии Вистар, которые были подвергнуты субтотальной нефрэктомии. Экспериментальной группе животных ($n=11$) после операции вводили гомоцистеин (ГЦ) в дозе 13,4 мг/кг внутримышечно. В качестве контрольной группы использовали нефрэктомизированных животных без последующего введения ГЦ ($n=10$). В обеих группах определяли концентрацию общего ГЦ, креатинина, мочевины плазмы крови, а также суточный диурез, концентрацию альбумина и креатинина мочи с последующим расчетом отношения альбумин/креатинин (ACR), концентрационного индекса (U_{cr}/P_{cr}) и клиренса креатинина (C_{cr}). Проводили светооптическое и электронномикроскопическое исследование почек. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Общий ГЦ плазмы крови составил $5,0 \pm 0,7$ μ моль/л и $7,7 \pm 1,5$ μ моль/л в контрольной и экспериментальной группах соответственно ($p < 0.005$). У экспериментальных животных в сравнении с контрольными были выше значения $\log ACR$ на 100 г массы ($2,12 \pm 0,52$ vs $1,43 \pm 0,32$ мг/г, $p < 0.025$), креатинина плазмы ($79,0 \pm 13,9$ vs $56,3 \pm 8,0$ μ моль/л, $p < 0.001$) и ниже – C_{cr} ($0,20 \pm 0,07$ vs $0,46 \pm 0,08$ мл/мин, $p < 0.005$) и U_{cr}/P_{cr} ($53,2 \pm 25,9$ vs $123,3 \pm 25,7$, $p < 0.005$). Морфологически в контрольной группе крыс выявлены умеренная мезангиальная пролиферация и адгезия лейкоцитов к эндотелию капилляров клубочков наряду с выраженным нарастанием количества структур, отражающих эндоцитоз, включая большие апикальные вакуоли в клетках ПК. Назначение ГЦ приводило к усугублению описанных повреждений в обоих отделах нефрона, а также к депозиции фибрина в просвете капилляров и выраженной дезорганизации базальной цитоплазмы клеток ПК. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты светооптического и субмикроскопического анализа в сочетании с биохимическими данными рассматриваются как прямое свидетельство дополнительного повреждающего воздействия ГЦ на основные клеточные популяции нефрона в условиях экспериментальной ПН.

Ключевые слова: экспериментальная почечная недостаточность, гипергомоцистеинемия, электронная микроскопия, канальцы, клубочки.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to evaluate a possible impact of homocysteine (HCy) on the glomerular and proximal tubule cell injury in the remnant kidney model (RKM). **MATERIAL AND METHODS.** An experimental group of adult male albino Wistar rats underwent subtotal nephrectomy followed by daily administration of HCy (i.m., 13.4 mg/kg) for three weeks ($n=11$). Nephrectomized rats not given HCy were used as a control group ($n=11$). Routine blood and urine functional tests as well as light and electron microscopic examinations of the kidney samples were used to compare urine albumin-creatinine ratio (ACR), creatinine clearance (C_{cr}) and cell alterations in RKM alone and those with a combination of RKM and superimposed hyperhomocysteinemia. **RESULTS.** Total plasma HCy was 5.0 ± 0.7 and 7.7 ± 1.5 in control and experimental animals respectively ($p < 0.005$). In the experimental group an increased $\log ACR$ per 100 g of body mass (2.12 ± 0.52 vs 1.43 ± 0.32 mg/g, $p < 0.025$) and plasma creatinine concentration (79.0 ± 13.9 vs 56.3 ± 8.0 , $p < 0.001$) and decreased C_{cr} (0.20 ± 0.07 vs 0.46 ± 0.08 ml/min, $p < 0.005$) and U_{cr}/P_{cr} (53.2 ± 25.9 vs 123.3 ± 25.7 , $p < 0.005$) were observed as compared to the control group. Moderate mesangial cell proliferation and local leukocyte adhesion to the endothelial lining in the glomeruli, with a pronounced increase of the amount of endocytosis-labeling structures, large apical vacuoles included, in the proximal tubule cells, were registered in the kidney parenchyma of the RKM rats. Administration of HCy apparently aggravated the above mentioned alterations in both nephron compartments and also resulted in fibrin deposition within the glomerular capillaries and extensive disorganization of the basal cytoplasm in the proximal tubule cells. **CONCLUSION.** Both light and electron microscopic data reinforced by the appropriate biochemical findings are considered as a direct evidence of the additional deleterious effects of HCy on the major cell populations of the nephron under conditions of experimental renal failure.

Key words: experimental renal failure, hyperhomocysteinemia, kidney cell disorganization, electron microscopy, kidney tubules, ultrastructure.

ВВЕДЕНИЕ

Отмечено, что по мере прогрессирования дисфункции почек и развития хронической почечной недостаточности (ХПН), наряду со многими детально изученными общими, системными и локальными нарушениями метаболизма происходит значительное увеличение концентрации в кровотоке общего гомоцистеина (ГЦ), достигающее 3–5-кратного превышения нормы [1–3], обычно в комплексе с различными белковыми молекулами [4]. Предполагают, что механизмы этого нарушения могут быть связаны как с системным нарушением метаболизма ГЦ, а именно, снижением внутриклеточных процессов реметилирования, транسمетилирования и транссульфирования, так и, в меньшей степени, со снижением выведения этого соединения [5–7]. Показано, что мишенью избытка молекул ГЦ в организме являются, в первую очередь, эндотелиальные, гладкомышечные и, возможно, другие клетки [8–11]. В ряде экспериментальных исследований установлено, что ГЦ вызывает структурные изменения в интактных почках в виде мезангиальной пролиферации и гломерулосклероза [12–14]. Нами же ранее было продемонстрировано, что ГЦ в эксперименте способна вызывать отчетливые повреждения не только клеток клубочка, но и эпителия проксимальных канальцев (ПК) [15]. Эти данные позволяют предполагать, что ГЦ является не только «невинным» свидетелем прогрессирующей дисфункции почек, но также может вызывать дополнительное повреждение структур нефрона в условиях ХПН, ускоряя прогрессирование последней. С учетом вышеизложенного, целью данной работы явилось выяснение на экспериментальной модели вклада повышенной концентрации ГЦ в комплекс повреждений, характерных для ХПН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве объекта использовали крыс самцов линии Вистар (возраст 12 недель, масса тела 180–220 г). Для создания экспериментальной уремии применяли метод субтотальной нефрэктомии (НЭ; эквивалентный термин – remnant kidney model – RKM) [16] как общепринятая модель ХПН, при которой значительная редукция функциональной массы почки сочетается с прогрессирующим гломерулярным склерозом и протеинурией [17–19]. Животным под наркозом (тиопентал натрия 50 мг/кг внутримышечно) была выполнена билатеральная резекция 5/6 массы почечной ткани [16]. Операции проводились в два этапа с интервалом в одну неделю. На первом этапе производилась резекция 2/3 массы левой почки. На втором этапе проводи-

ли правостороннюю нефрэктомию. Для доступа к почкам использовался заднепоясничный разрез. С целью сохранения надпочечников перед резекцией почки декапсулировали. Для профилактики операционной инфекции и для компенсации потери объема крови во время операции животным после каждого этапа операции внутрибрюшинно вводили пенициллин в дозе 1000 ед. на 100 г. массы тела и 1 мл. физиологического раствора.

Через 2 недели после НЭ животным экспериментальной группы (n=11) в течение 3 недель внутримышечно вводили DL-изомер ГЦ в дозе 13,4 мг/кг, 1 раз в сутки. Животные контрольной группы (n=10) получали внутримышечно физиологический раствор по 1 мл ежедневно в течение этого же периода времени. В ходе всего эксперимента животные содержались на стандартном лабораторном пищевом рационе и свободном потреблении воды.

За сутки до взятия материала у подопытных животных собирали суточную мочу в метаболической камере. Утром натошак под наркозом (тиопентал натрия 50 мг/кг внутримышечно) у крыс брали кровь из яремной вены в объеме 5 мл, которую помещали на 30 мин в охлажденные пластиковые пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА). Образцы крови немедленно центрифугировали при температуре +4 °C при 3000 об/мин в течение 7 минут.

В полученных образцах плазмы крови определяли концентрацию общего ГЦ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрометрической детекцией на аппарате Agilent 1100 [20], а также концентрацию креатинина и мочевины по стандартной методике на биохимическом автоанализаторе (COBAS MIRA, Beckmann, США).

При исследовании мочи определяли: суточный диурез, концентрацию креатинина с последующим расчетом концентрационного индекса (U_{cr}/P_{cr}) и клиренса креатинина (C_{cr}), скорректированного на 100 г массы животного. Также в моче иммунохимическим методом с нефелометрической детекцией на автоматическом анализаторе Agau-360 (Beckmann, США) определяли концентрацию альбумина и рассчитывали отношение альбумин мочи/креатинин мочи (ACR), как показатель суточной экскреции этой молекулы.

После забора крови вскрывали брюшную полость животного и брали образцы почечной ткани для морфологических исследований.

Для световой микроскопии кусочки почечной паренхимы размером до 100 мг фиксировали в формалине (10%, pH 7,4. После стандартной проводки и заливки 5–7 мк парафиновые срезы окрашивались гематоксилин-эозином по Ван Гизон с

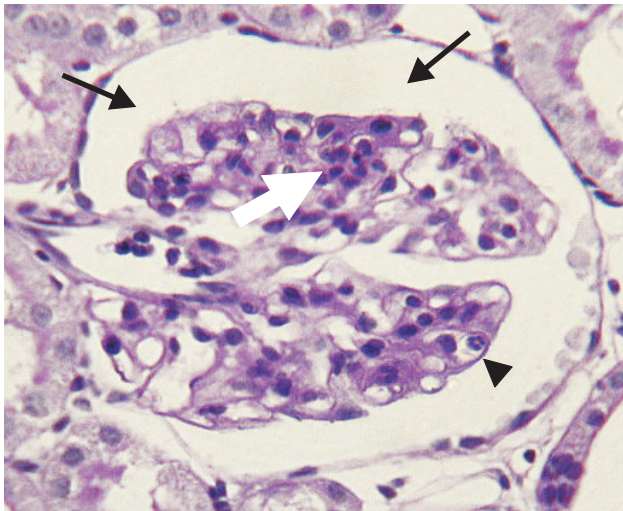


Рис. 1. Структурные изменения в нефроне при ХПН. Расширение мочевого пространства Боуменовой капсулы (черная стрелка), сегментарная гиперклеточность мезангия (белая стрелка). Наконечник стрелки указывает на картину краевого стояния сегментоядерного лейкоцита в просвете капилляра клубочка (увеличение $\times 120$).

докраской на эластические волокна, реактивом Шиффа, по Вейгерту, хромотропом, нитратом серебра по Джонсу–Моури. Полученные срезы исследовались в светооптическом микроскопе MICROS 200A (Австрия).

Для электронной микроскопии применяли альдегидную фиксацию с последующим осмированием, контрастированием, проводкой в спиртах возрастающей концентрации и заливкой в смесь Эпона и Аралдита. Ультраструктурный анализ ультратонких срезов проводился в электронном микроскопе JEM -7a (Япония).

После забора материала для морфологических исследований животных выводили из эксперимента путем перерезки брюшной аорты.

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

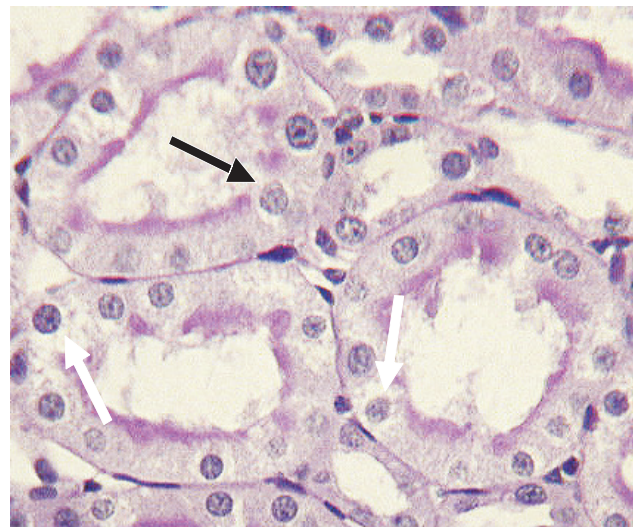


Рис. 2. Структурные изменения в нефроне при ХПН. В некоторых клетках ПК видно просветление околоядерной цитоплазмы (белые стрелки) и участки утраты щеточной каемки (черная стрелка) (увеличение $\times 160$).

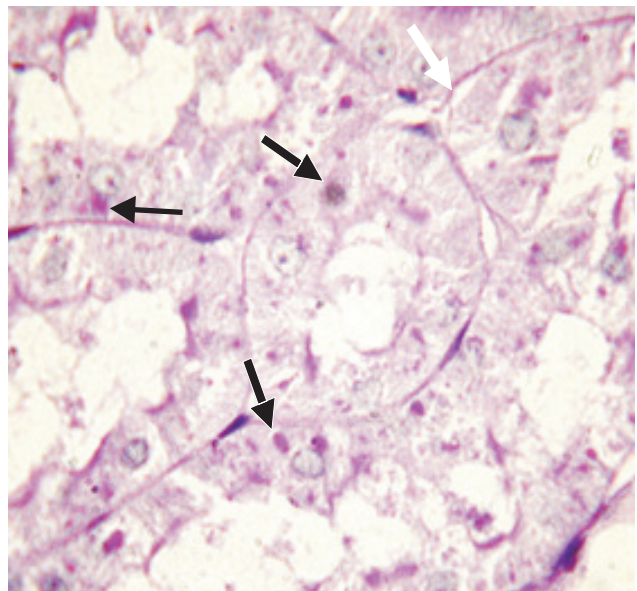


Рис. 3. Структурные изменения в нефроне при сочетании ХПН с ГГЦ. Многочисленные, в том числе и гигантские (черные стрелки) PAS-позитивные гранулы, участки некроза в базальном отделе (белая стрелка) клеток ПК; апикальная поверхность многих из них лишена щеточной каемки (увеличение $\times 140$).

Лабораторные показатели плазмы крови и мочи экспериментальных животных

Показатель	Нефрэктомия (n=10)	Нефрэктомия + ГГЦ (n=11)	p
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	56,3 $\pm$ 8,0	79,0 $\pm$ 13,9	$p < 0.001$
Креатинин мочи, мкмоль/л	7529 $\pm$ 1949	3769 $\pm$ 1642	$p < 0.025$
Мочевина плазмы крови, ммоль/л	13,5 $\pm$ 2,5	16,7 $\pm$ 3,8	$p > 0.10$
ГЦ плазмы крови, мкмоль/л	5,0 $\pm$ 0,7	7,7 $\pm$ 1,5	$p < 0.005$
Диурез, мл	14,1 $\pm$ 4,3	16,5 $\pm$ 8,7	$p > 0.10$
Альбумин мочи, мг/л	52,9 $\pm$ 26,2	95,1 $\pm$ 147,8	$p > 0.10$
Log(ACR)/100 г массы, мг/г	1,43 $\pm$ 0,32	2,12 $\pm$ 0,52	$p < 0.025$
U_{cr}/P_{cr}	123,3 $\pm$ 25,7	53,2 $\pm$ 25,9	$p < 0.005$
$C_{cr}/100$ г массы, мл/мин	0,46 $\pm$ 0,08	0,20 $\pm$ 0,07	$p < 0.005$

Данные представлены в виде $\bar{X} \pm SD$

РЕЗУЛЬТАТЫ

Парентеральное введение ГЦ приводило к достоверному увеличению концентрации ГЦ в плазме крови. У крыс с ГГЦ на фоне ХПН были достоверно выше концентрация креатинина плазмы крови и ниже концентрация креатинина в моче, U_{cr}/P_{cr} , а также C_{cr} . Содержание мочевины плазмы крови в обеих группах не отличалось. В экспериментальной группе животных



Рис. 4. Структурные изменения в нефроне при ХПН. Поли-
нуклеарный нейтрофильный лейкоцит в просвете капилляра клубочка. Отростки цитоплазмы лейкоцита уже проникли в межклеточные контакты и достигли базальной мембраны (стрелки). Увеличение 7160. Масштабная метка – 3 мкм.

регистрировали достоверно более высокие значения мочевого экскреции альбумина, представленной в виде логарифма ACR (таблица).

Светооптическое исследование. В структуре клубочков при моделировании ХПН отмечалось умеренное расширение мочевого пространства капсулы Боумена и неравномерное полнокровие петель

капилляров; в просвете некоторых из них наблюдались фигуры краевого стояния лейкоцитов (рис. 1). В некоторых клубочках выявлялись единичные спайки капилляров с капсулой. Для мезангия было характерно сегментарное расширение матрикса с умеренной пролиферацией мезангиальных клеток. При введении ГЦ на фоне ХПН указанные изменения были более выраженными и сопровождались очаговыми утолщениями базальных мембран и участками капиллярного стаза.

В проксимальных канальцах (ПК) при моделировании ХПН отмечена умеренная гипертрофия эпителиальных клеток с просветлением околядерной цитоплазмы при почти полной сохранности щеточной каймы (рис. 2). Введение ГЦ при удалении 5/6 почечной паренхимы приводило к частичной утрате щеточной каймы, увеличению числа PAS-положительных гранул и приводило к деструкции отдельных клеток (рис. 3).

Субмикроскопическое исследование. В ультраструктуре клубочков при моделировании ХПН в целом выявлены те же изменения, что и в световом микроскопе; существенным уточнением, однако, следует считать прямое свидетельство функционального взаимодействия между поверхностью лейкоцитов и эндотелиальной выстилкой капилляра (рис. 4). После сочетанного влияния ХПН и ГЦ в отдельных капиллярах выявлены отложения фибрина, а в подоцитах – агрегация пучков актиновых филаментов, – результат их чрезмерного сокращения (рис. 5).

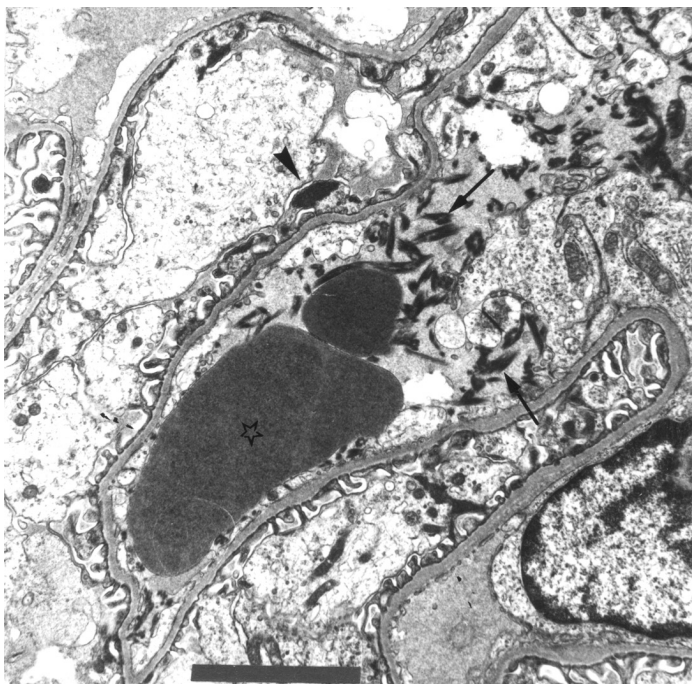


Рис. 5. Структурные изменения в нефроне при сочетании ХПН с ГГЦ. Отложение фибриновых масс (стрелки) на поверхности эндотелиальной клетки. Агрегация микрофиламентов (наконечник стрелки) в ножке подоцита. Увеличение x7160. Масштабная метка – 3мкм.

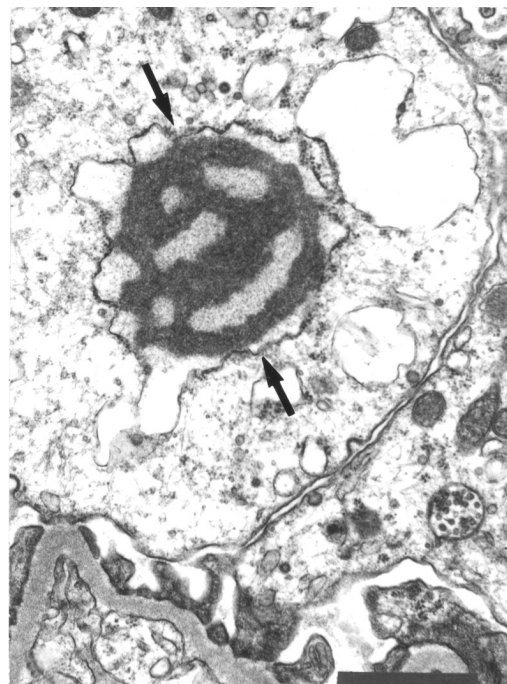


Рис. 6. Структурные изменения в нефроне при сочетании ХПН с ГГЦ. Крупное полиморфное включение в просвете резко расширенной цистерны (стрелки) шероховатого эндоплазматического ретикулума подоцита. Увеличение x18580. Масштабная метка – 1 мкм.

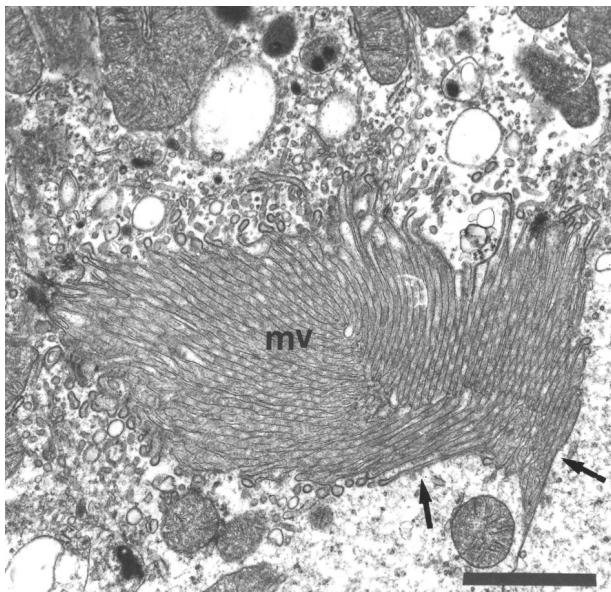


Рис. 7. Структурные изменения в нефроне при ХПН. Ультратонкий срез проходит через локальное углубление со стороны просвета ПК. Полость углубления заполнена микроворсинками (mv), отходящими от апикального отдела эпителиальной клетки, расположенной в верхней части рисунка. В цитоплазме этой клетки видны эндоцитозные пузырьки, большие апикальные вакуоли, митохондрии и единичные лизосомы, причем по расположению, структуре и количественному соотношению указанные элементы не отличаются от таковых в intactных клетках ПК. Стрелками указаны участки апикальной плазмалеммы двух соседних клеток, лишенные щеточной каемки. Увеличение $\times 11920$. Масштабная метка – 2 мкм.

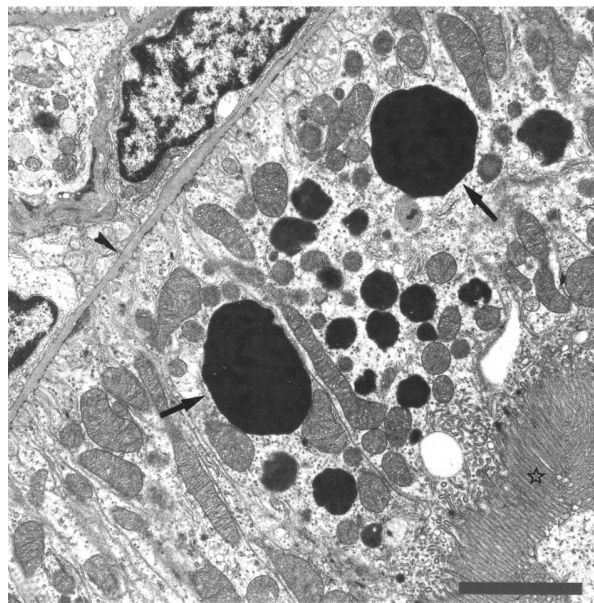


Рис. 8. Структурные изменения в нефроне при ХПН. Многочисленные, в том числе и гигантские (стрелки) лизосомы в клетках ПК. Остальные структуры не отличаются от таковых в intactных клетках ПК. Звездочкой отмечены микроворсинки щеточной каемки. Увеличение $\times 6500$. Масштабная метка – 3 мкм.

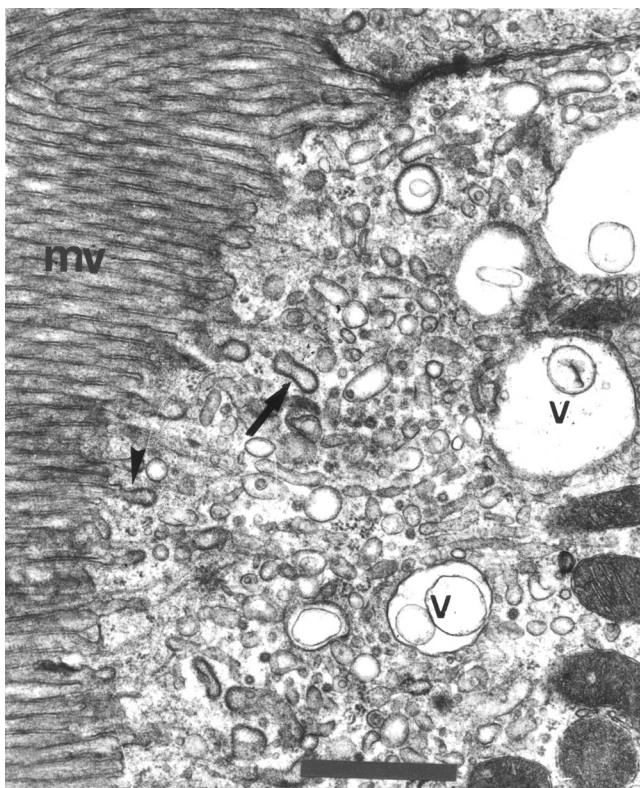


Рис. 9. Структурные изменения в нефроне при сочетании ХПН с ГГЦ. Структура апикального отдела этой клетки ПК не отличается от таковой в intactных клетках. Наконечник стрелки указывает формирующийся эндоцитозный пузырек, а стрелкой маркировано слияние двух таких пузырьков в более глубоком слое апикальной цитоплазмы клетки ПК. Увеличение $\times 19400$. Масштабная метка – 1 мкм.

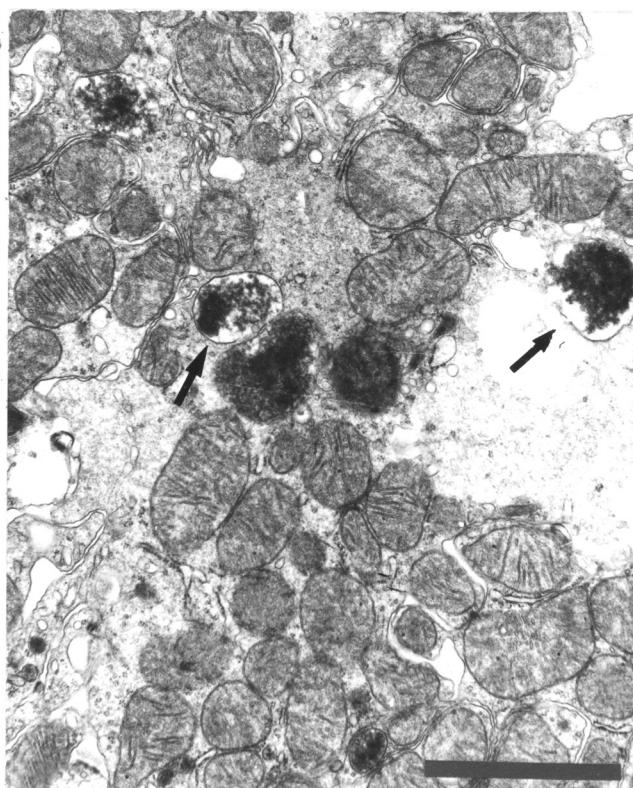


Рис. 10. Структурные изменения в нефроне при сочетании ХПН с ГГЦ. В базальном отделе клетки ПК видно заметное набухание митохондрий с локальным просветлением матрикса некоторых из них. В правой части рисунка – обширный участок клетки, свободный от органелл и не ограниченный мембраной от остальной цитоплазмы. Стрелками указаны аутофагосомы. Увеличение $\times 11750$. Масштабная метка – 2 мкм.

участки шероховатого эндоплазматического ретикула (ЭР) с гетерогенными по плотности включениями (рис. 6).

Наиболее заметным проявлением ХПН в цитоплазме клеток ПК оказалось резкое увеличение количества и размеров, нередко сопоставимых с ядерными, вторичных лизосом, частичная утрата щеточной каймы на отдельных участках апикальных отделов клеток при отсутствии иных ультраструктурных изменений в цитоплазме (рис. 7, 8). Обилие лизосом и нарушение целостности щеточной каймы были характерны и при сочетанном влиянии ХПН и ГЦ; как и при ХПН без ГЦ значительное число клеток сохраняли нормальное строение (рис. 9). Однако введение ГЦ при ХПН резко усиливало процесс аутофагии, в базальных отделах клетки наблюдалось умеренное набухание и просветление матрикса митохондрий, нередко встречались очаги запустевания цитоплазмы (рис. 10).

ОБСУЖДЕНИЕ

Доказано, что резкое повышение функциональной нагрузки на оставшиеся нефроны при удалении большей части почечной паренхимы (remnant kidney model) ведет к развитию гломерулярной гипертензии и гиперфильтрации, что, в свою очередь, влечет за собой повреждение эндотелия капилляров клубочков. Результатом этого является гиперпродукция ряда цитокинов с последующим притоком воспалительных клеток и дальнейшим исходом в гломерулосклероз [21, 22]. Структурным эквивалентом указанных изменений служит частое обнаружение лейкоцитов в просвете капилляров и их адгезия к стенке сосудов [23–25], а также спайки капилляров с капсулой и умеренные изменения в мезангии [26, 27]. Полученные в настоящей работе результаты в целом согласуются с наблюдениями других авторов [28, 29]. Признаки склероза, однако, не были обнаружены, что, скорее всего, определяется относительно коротким сроком наших опытов по сравнению с данными экспериментальных работ-прототипов [12–14]. Вместе с тем, даже при трехнедельной экспозиции ГГЦ отмечены более выраженные, чем при ХПН без ГГЦ, и характерные для различных видов патологии нефрона морфологические изменения клубочков, такие как очаговые утолщения базальных мембран [30–32], отложение фибрина в просвете капилляров [33–35], участки капиллярного стаза [36–38], которые сопровождалась и более глубокими функциональными нарушениями, такими как нарастание содержания креатинина в плазме крови, снижение его концентрационного индекса и клиренса. Указанные изменения и, еще в большей

степени, увеличение экскреции альбумина с мочой являются, по-видимому, косвенным показателем токсического эффекта ГЦ на клубочковые структуры. Значительно более убедительным аргументом в пользу указанного эффекта служит наличие внутрицистернальных включений в просвете ЭР подоцитов, поскольку на примере самых разнообразных типов клеток установлено, что они возникают в результате агрегации неправильно упакованных (misfolded) полипептидных молекул [39,40], а ГЦ способствует такой упаковке [41,42]. Недавно показано, что именно ЭР является одной из наиболее уязвимых внутриклеточных мишеней избыточной концентрации ГЦ [39]. Не исключено, что картины агрегации актиновых филаментов в подоцитах, обнаруженные как в настоящем исследовании, так и в ряде других работ, посвященных анализу тяжелой почечной патологии [43,44], также отражают специфический эффект молекулярного повреждения полипептидов ГЦ, однако это требует специального изучения.

Резкое увеличение числа и размеров вторичных лизосом в клетках ПК при ХПН следует ассоциировать с повышением концентрации белка в первичной моче, а отсутствие других значительных изменений в цитоплазме этих клеток, за исключением локальной утраты щеточной каймы, свидетельствует, по-видимому, об адекватной компенсации этого процесса, во всяком случае на коротких сроках опыта. Негативный вклад ГЦ в этот процесс представляется вполне очевидным, поскольку, наряду с указанными изменениями в клетках ПК отмечены явно патологические сдвиги, такие как резкое повышение количества аутофагических вакуолей, утрата щеточной каемки на обширных участках апикальной поверхности, а главное – появление участков дезорганизации цитоплазмы и набухание митохондрий. Наибольший интерес, по-видимому, представляет собой выраженная полярность повреждений, а именно – преобладание грубых, явно пренекротических нарушений в базолатеральном отделе при сравнительно малоизмененном апикальном отделе рассматриваемых клеток. Если допустить, что концентрация ГЦ, поступившего в клетку как совместно с белком (эндоцитозный путь), так и по транспортным системам на плазматической мембране [45], одинакова по всей цитоплазме, наиболее вероятной причиной обнаруженной зональности повреждений в опытах с сочетанием ХПН и ГГЦ представляется неодинаковая чувствительность структур, концентрирующихся преимущественно в одном из полюсов. Прежде всего, это относится к митохондриям, сосредоточенным, в основном, в

базальной цитоплазме. С одной стороны, из-за повреждения эндотелия ГЦ в различных сосудах, включая, по-видимому, и интерстициальные [46], возникает область относительной гипоксии вокруг ПК, к которой наиболее чувствительными оказываются именно митохондрии. С другой стороны, нельзя исключить и прямого избирательно повреждающего воздействия ГЦ именно на митохондрии, как установлено на примере этих органелл кардиомиоцитов и сосудов микроциркуляции головного мозга при экспериментальной ГГЦ [9,47]. В этом случае дефицит АТФ может способствовать не только дезорганизации многочисленных энергозависимых цитоплазматических структур, но и приводить к снижению активности многочисленных транспортных каналов, представленных на обширной поверхности базальных лабиринтов ПК. Следствием этого может явиться повреждение реарбсорбционной функции нефрона, что подлежит экспериментальной проверке доступными лабораторными методами. К аналогичному эффекту может приводить и непосредственное повреждающее влияние ГЦ на один или несколько транспортных каналов, что, однако, может быть проверено с использованием лишь исключительно сложных методов современной молекулярной биологии и к настоящему времени документировано лишь очень недавними единичными ссылками на модели эндотелиальных клеток легочной артерии [48].

Таким образом, введение ГЦ не только усугубляет последствия экспериментальной хронической ПН, но и приводит к весьма глубоким изменениям в клубочках и ПК, в основном повреждающего характера. Причем некоторые из этих изменений, по-видимому, отражают специфический эффект воздействия ГЦ на внутриклеточные белки. Совокупность полученных данных позволяет заключить, что ГГЦ следует рассматривать как весьма вероятный фактор риска прогрессирования ХПН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Голубев ПВ и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология* 2005; 9(2): 48-52
2. Arnadottir M, Hultberg B, Nilsson-Ehle P, Thysel H. The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56(1): 41-46
3. Wollesen F, Brattstrom L, Refsum H, et al. Plasma total homocysteine and cysteine in relation to GFR in diabetes mellitus. *Kidney Int* 1999; 55 (3): 1028-1032
4. Jakubowski H. Protein homocysteineintlation: possible mechanism underlying pathological consequences of elevated homocystein level. *The FASEB Journal* 1999; 13: 2277-2283
5. van Guldener C, Kulik W, Berger R et al. Homocysteine and methionine metabolism in ESRD: a stable isotope study. *Kidney Int* 1999; 56 (3): 1064-1071
6. Hultberg B, Andersson A, Sterner G. Plasma homocysteine in renal failure. *Clin Nephrol* 1993; 40(4): 230-235
7. van Guldener C, Janssen MJFM, de Meer K et al. CDA Effect of folic acid and betaine on fasting and postmethionine-loading plasma homocysteine and methionine levels in chronic hemodialysis patients. *J Int Med* 1999; 245: 175-183
8. Cook JW, Taylor LM, Orloff SL et al. Homocysteine and arterial disease. Experimental mechanisms. *Vascul Pharmacol* 2002; 38(5): 293-300
9. Kim JM, Lee H, Chang N. Hyperhomocysteinemia due to short-term folate deprivation is related to electron microscopic changes in the rat brain. *J Nutr* 2002;132(11): 3418-3421
10. 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
11. 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
12. Miller A, Mujumdar V, Shek E et al. Hyperhomocyst(e)inemia induces multiorgan damage. *Heart Vessels* 2000;15(3):135-143
13. Li N, Chen YF, Zou AP. Implications of hyperhomocysteinemia in glomerular sclerosis in hypertension. *Hypertension* 2002; 39 (2 Pt 2): 443-448
14. Chen YF, Li PL, Zou AP. Effect of hyperhomocysteinemia on plasma or tissue adenosine levels and renal function. *Circulation* 2002;106:1275-1281
15. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Неворотин АИ и др. Гомоцистеин вызывает повреждения не только клубочкового, но и канальцевого отдела нефрона (экспериментальное исследование) *Нефрология* 2005; 9(3): 81-87
16. Ormrod D, Miller T. Experimental uremia. Description of a model producing varying degrees of stable uremia. *Nephron* 1980; 26(5): 249-254
17. Anderson S, Brenner B. The role of intraglomerular pressure in the initiation and progression of renal disease. *J Hypertens Suppl* 1986; 4(5): S236-8
18. Schwartz MM, Bidani AK, Lewis EJ. Glomerular epithelial cell function and pathology following extreme ablation of renal mass. *Am J Pathol* 1987;126(2):315-24
19. Olson JL, de Urdaneta AG, Heptinstall RH. Glomerular hyalinosis and its relation to hyperfiltration. *Lab Invest* 1985; 52(4): 387-98
20. 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
21. Floege J, Burns MW, Alpers CE et al. Glomerular cell proliferation and PDGF expression precede glomerulosclerosis in the remnant kidney model. *Kidney Int* 1992; 42: 297-309
22. Ohashi R, Nakagawa T, Watanabe S et al. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase augments progression of remnant kidney model by activating the ERK pathway. *Am J Pathol* 2004;164(2): 477-485
23. Feng L, Xia Y, Yoshimura T, Wilson CB. Modulation of neutrophil influx in glomerulonephritis in the rat with anti-macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2) antibody. *J Clin Invest* 1995; 95(3):1009-17
24. Ley K. Integration of inflammatory signals by rolling neutrophils. *Immunol Rev* 2002;186:8-18
25. Alon R, Feigelson S. From rolling to arrest on blood vessels: leukocyte tap dancing on endothelial integrin ligands and chemokines at sub-second contacts. *Semin Immunol* 2002;14(2):93-104
26. Floege J, Alpers CE, Burns MW et al. Glomerular cells, extracellular matrix accumulation, and development of glomerulosclerosis in the remnant kidney model. *Lab Invest* 1992;66(4):485-97
27. Floege J, Burns MW, Alpers CE et al. Glomerular cell proliferation and PDGF expression precede glomerulosclerosis in the remnant kidney model. *Kidney Int* 1992; 4(2):297-309
28. Floege J, Lonson RJ, Couser WG. Mesangial cells in the

pathogenesis of progressive glomerular disease in animal models. *Clin Invest* 1992; 70(9): 857-913

29. Shankland SJ, Hamel P, Scholey JW. Cyclin and cyclin-dependent kinase expression in remnant glomerulus *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(3): 368-375

30. Caglar Y, Kaya M, Belge E, Mete UO. Ultrastructural evaluation of the effect of endosulfan on mice kidney. *Histol Histopathol* 2003;18(3):703-708

31. Obineche EN, Mensah-Brown E, Chandranath SI et al. Morphological changes in the rat kidney following long-term diabetes. *Arch Physiol Biochem* 2001;109(3): 241-245

32. Bal C, Longkumer T, Patel C et al. Renal function and structure in subacute hepatic failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(11): 1318-1324

33. Ono T, Liu N, Makino T et al. Role of mesangial Factor V expression in crescent formation in rat experimental mesangioproliferative glomerulonephritis. *J Pathol* 2004; 204(2): 229-238

34. Davin JC, Dechenne C, Lombet J et al. Acute experimental glomerulonephritis induced by the glomerular deposition of circulating polymeric IgA-concanavalin A complexes. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1989; 415(1): 7-20

35. D'Agati V, Chander P, Nash M, Mancilla-Jimenez R. Idiopathic microscopic polyarteritis nodosa: ultrastructural observations on the renal vascular and glomerular lesions. *Am J Kidney Dis* 1986; 7(1): 95-110

36. Coppola A, Davi G, De Stefano V et al. Homocysteine, coagulation, platelet function and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(3): 243-254

37. Ay H, Arsava EM, Tokgozoglu SL et al. Hyperhomocysteinemia is associated with the presence of left atrial thrombus in stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2003; 34(4): 909-912

38. Heil SG, De Vriese AS, Kluijtmans LA et al. The role of

hyperhomocysteinemia in nitric oxide (NO) and endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)-mediated vasodilatation. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2004; 50 (8): 911-916

39. Nevorotin AI. Endoplasmic reticulum (a review of the literature). *Tsitologiya* 1992; 34(8): 3-25

40. Pow DV, Morris JF, Rodgers S. Peptide accretions in the endoplasmic reticulum of magnocellular neurosecretory neurons in normal and experimentally manipulated rats. *J Anat* 1991; 178: 155-174

41. Hutchinson S, Aplin RT, Webb H et al. Molecular effects of homocysteine on cbEGF domain structure: insights into the pathogenesis of homocystinuria. *J Mol Biol* 2005; 346(3): 833-844

42. Werstuck GH, Lentz SR, Dayal S et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways. *J Clin Invest* 2001;107(10):1263-1273

43. Asanuma K, Mundel P. The role of podocytes in glomerular pathobiology. *Clin Exp Nephrol* 2003; 7(4):255-259

44. Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003; 83(1): 253-307

45. 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

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

47. Chang L, Xu J, Yu F et al. Taurine protected myocardial mitochondria injury induced by hyperhomocysteinemia in rats. *Amino Acids* 2004; 27(1):37-48

48. Harrington EO, Newton J, Morin N, Rounds S. Barrier dysfunction and RhoA activation are blunted by homocysteine and adenosine in pulmonary endothelium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 287(6): L1091-1097

Поступила в редакцию 19.10.2005 г.

© А.И.Гоженко, М.П.Владимирова, Е.А.Топор, 2005
УДК 616.61.001.5-092:615.332

А.И. Гоженко, М.П. Владимирова, Е.А. Топор

РЕНАЛЬНЫЕ ДИСФУНКЦИИ У БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ ГЕНТАМИЦИНА

A.I. Gozhenko, M.P. Vladimirova, E.A. Topor

RENAL DYSFUNCTIONS IN WHITE RATS AFTER A SINGLE ADMINISTRATION OF GENTAMICIN

Кафедра общей и клинической патологической физиологии им. В.В. Подвысоцкого, кафедра семейной медицины Одесского государственного медицинского университета, Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта, Одесса, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение функции почек белых крыс, механизмов и динамики их развития, определение дозо-зависимых токсических эффектов гентамицина (Г) после однократного введения препарата в условиях индуцированного водного диуреза. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Влияние Г на функцию почек изучено на 28 белых нелинейных крысах-самцах массой 160-180 г в условиях индуцированного водного диуреза через 2 часа после однократного внутривентрального введения препарата из расчета 10 мг/100 г массы тела и 20 мг/100 г массы тела. Определяли количество мочи, содержание в ней белка; концентрацию креатинина и осмоляльность мочи и плазмы крови. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что введение крысам Г в дозе как 10 мг, так и 20 мг/100 г массы тела приводит уже в первые 2 часа к достоверному уменьшению диуреза, как в абсолютных, так и в относительных величинах, особенно после введения 20 мг. Обнаружено увеличение экскреции белка, причем нарастающее пропорционально дозе введенного препарата, при этом увеличиваются показатели удельной протеинурии действующими нефронами. Отмечено снижение скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина, умеренное увеличение содержания креатинина плазмы крови. Показано уменьшение клиренса и фракции осмотически свободной воды при водном диурезе, нарушение максимального осмотического разведения мочи, свидетельствующие о нарушении осморегулирующей функции почек. Выявленная дисфункция позволяет расценивать ее как доказательства нефротоксичности Г при однократном введении. Причем, выявленные дисфункции могут быть результатом нарушения почечных процессов – клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Г, введенный в дозах 10 мг и 20 мг/100 г массы тела обладает нефротоксическим действием у крыс уже в первые два часа, что проявляется протеинурией, уменьшением диуреза и снижением скорости клубочковой фильтрации. С увеличением дозы Г до 20 мг/100 г массы тела возрастает протеинурия, что позволяет нефротоксический эффект препарата считать дозозависимым. Одновременно происходит нарушение осморегулирующей функции почек с уменьшением их способности к максимальному разведению мочи.

Ключевые слова: почки, гентамицин, диурез, протеинурия, клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция, осморегулирующая функция.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study kidney functions in white rats, the mechanisms and dynamics of the development, determination of dose-dependent toxic effects of gentamicin (G) after a single administration of the drug under conditions of induced water diuresis. **MATERIAL AND METHODS.** The influence of G on the kidney function was studied in 28 white male rats with body mass 160-180 g under conditions of induced water diuresis in 2 hours after a single intraperitoneal injection of the drug in doses 10mg/100g body mass and 20 mg/100 g body mass. The amount of urine, content of protein in it, creatinine concentration and osmolality of urine and blood plasma were determined. **RESULTS.** It was found that injection of G to rats in dose of both 10 mg and 20 mg/100 g of body mass resulted in a reliable decrease of diuresis as early as within 2 hours both in the absolute and relative values, especially after injection of 20 mg. Excretion of protein was noted to increase proportionally to the dose of the drug injected, the indices of specific proteinuria by the acting nephrons being increased. The decreased glomerular filtration rate by clearance of endogenous creatinine, moderately increased content of blood plasma creatinine were noted. Clearance and fraction of osmotically free water in water diuresis, impairment of maximal osmotic dilution of urine were found to decrease suggesting impaired osmoregulating function of the kidneys. The dysfunction revealed can be considered as an evidence of nephrotoxicity of G at a single injection. The dysfunctions revealed might be a result of impaired renal processes - glomerular filtration and tubular reabsorption. **CONCLUSION.** G injected in dose of 10 mg and 20 mg/100 g of body mass possesses a nephrotoxic action in rats within the first 2 hours after injection, that manifested itself as proteinuria, less diuresis and reduced glomerular filtration rate. Increased dose of G up to 20 mg/100 g of body mass resulted in increased proteinuria, that allows the nephrotoxic effect to be considered as dosedependent. Simultaneously a disturbance of the osmoregulating function of the kidneys is observed with their decreased ability to maximal dilution of urine.

Key words: kidneys, gentamicin, diuresis, proteinuria, glomerular filtration, tubular reabsorption, osmoregulating function.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что аминогликозиды (АГ), в частности гентамицин (Г), являются высокоактивным классом бактерицидных антибиотиков из числа ингибиторов синтеза белка в бактериальной клетке и сохраняют свое значение в лечении вне- и госпитальных инфекций. Все АГ являются потенциально нефротоксичными [1–3], что связано с наличием в их молекулах свободных аминогрупп в боковых цепях [4,5], и чаще, чем цефалоспорины или препараты пенициллиновой группы, вызывают развитие канальцевых дисфункций и некроз клеток канальцевого эпителия почек при относительной сохранности функции клубочкового аппарата [6]. Так, согласно данным ряда авторов, нефротоксические реакции при использовании Г отмечаются у 15–20 % всех госпитализированных больных [7,8], включая однократное его введение [9]. Поражение почек наблюдается при введении Г подопытным животным (белым крысам) в суточной дозе, соответствующей терапевтической. Данные изменения выявлены при длительном введении Г экспериментальным животным в течение 5–21 дней [3,6,10]. При этом до настоящего момента не изучено время появления первых признаков гентамицинобусловленной нефропатии, недостаточно исследована динамика и механизм развития ренальных дисфункций, вызванных введением Г, не установлен дозозависимый характер данных поражений при однократном введении препарата. Между тем, это необходимо учитывать при проведении антибиотикотерапии АГ, особенно у категории больных с почечной патологией и у детей первого года жизни, с целью разработки оптимального времени начала проведения и методов коррекции нефротоксических эффектов Г.

Учитывая вышеизложенное, целью нашего исследования стало изучение функционального состояния почек после однократного введения гентамицина, определение времени появления и механизма развития его нефротоксических эффектов, исследование динамики их развития и определение дозозависимости токсических эффектов гентамицина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Влияние Г на функцию почек изучено на 28 белых нелинейных крысах-самцах

массой 160–180 г в условиях индуцированного водного диуреза через 2 часа после однократного внутривентриального введения из расчета 10 мг/100 г массы тела (серия 1, n=14), что соответствует терапевтической дозе препарата, и 20 мг/100 г массы тела (серия 2, n=14); контрольной группе животных (n=10) вводили дистиллированную воду. Функцию почек изучали после введения крысам в желудок водопроводной воды в количестве 5% от массы тела с помощью металлического зонда с дальнейшим сбором мочи в течение 2 ч. После получения мочи проводили забор крови и эвтаназию животных путем декапитации под эфирным наркозом. Определяли количество полученной мочи, содержание в ней белка. Концентрацию креатинина в моче (Ucr) и плазме крови (Pcr) определяли по реакции с пикриновой кислотой на спектрофотометре СФ-46, осмоляльность мочи (Uosm) и плазмы (Posm) – на осмометре 3ДЗ (США). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по клиренсу эндогенного креатинина, рассчитывали экскрецию белка и осмотически активных веществ (ОАВ) в абсолютных величинах или относительно экскреции креатинина и на 1 мл СКФ, интенсивность реабсорбции и экскретируемую фракцию ОАВ, клиренс и фракцию осмотически свободной воды (ОСВ) [11]. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы «Excel 7.0». В таблицах степень достоверности указана только для статистически значимой разницы полученных показателей (p – не больше 0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что введение крысам Г в дозе как 10 мг, так и 20 мг/100 г массы тела приводит уже в первые 2 часа к изменению целого ряда показателей деятельности почек. Так, данные, приведенные в табл. 1, указывают на достоверное уменьшение диуреза, как в абсолютных величинах, так и в относительных. Причем, после введения 20 мг Г наблюдается наиболее значительное

Таблица 1

Показатели функции почек у крыс через 2 ч после однократного введения гентамицина в дозе 10 и 20 мг/100 г массы тела в условиях индуцированного водного диуреза, $\bar{X} \pm m$

Показатели	Контроль, n=10	Серия 1, n=14	Серия 2, n=14
Диурез, мл/2ч	6,12±0,16	2,97±0,56 p<0,001	3,14±1,09 p<0,001
Диурез, мл/1ч/100гр	1,78±0,02	1,19±0,20 p<0,01	0,85±0,09 p<0,001
Диурез, %	71,31±0,88	47,72±8,04 p<0,01	34,44±3,30 p<0,001
Концентрация белка, мг/мл	22,00±0,58	103,8±17,4 p<0,001	382,44±98,80 p<0,01
Экскреция белка, мг/ч	0,04±0,01	0,17±0,04 p<0,001	0,31±0,05 p<0,001
Креатинин мочи, мкмоль/л	1155,80±47,10	1784,22±255,51	2846,00±136,68 p<0,001
Экскреция креатинина, мкмоль/ч	2,06±0,08	1,76±0,12	2,35±0,14

Примечание. p, p' < 0,05 относительно контроля, n – число наблюдений.

Таблица 2

Состояние основных почечных процессов (клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции) у крыс через 2 ч после однократного введения гентамицина в дозе 10 и 20 мг/100 г массы тела в условиях индуцированного водного диуреза, $\bar{X} \pm m$

Показатели	Контроль, n=10	Серия 1, n=14	Серия 2, n=14
Клиренс креатинина, мкл/ч/100г	29,07±0,49	23,35±2,05	24,77±1,86
Клиренс креатинина, мкл/мин/100г	504,05±15,09	389,23±34,11 p<0,001	412,67±30,98 p<0,02
Креатинин плазмы, мкмоль/л	67,70±0,93	74,00±3,20	85,84±4,68 p<0,01
Экскреция белка/экскреция креатинина, ед	0,02±0,006	0,09±0,002 p<0,01	0,14±0,02 p<0,001
Экскреция белка/СКФмкмоль/1 мл СКФ	(1,31±0,56)10 ⁻³	(7,11±1,58)10 ⁻³ p<0,01	(7,51±1,58)10 ⁻³ p<0,01
Реабсорбция H ₂ O, %	94,05±0,20	94,34±1,48	96,56±0,12 p<0,001
Экскретируемая фракция H ₂ O, %	5,95±0,20	5,69±1,51	3,44±0,12 p<0,01

Примечание. p, p¹ < 0,05 относительно контроля, n – число наблюдений, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 3

Показатели осморегулирующей функции почек у крыс через 2 ч после однократного введения гентамицина в дозе 20 и 10 мг/100 г массы тела в условиях индуцированного водного диуреза, $\bar{X} \pm m$

Показатели	Контроль, n=10	Серия 1, n=14	Серия 2, n=14
U _{osm} , мосмоль/л	103,3±1,68	142,43±15,32 p<0,02	195,38±9,85 p<0,001
P _{osm} , мосмоль/л	298,900,43	287,83±1,54 p<0,01	290,00±0,67 p<0,01
Экскреция ОАВ, мосмоль/ч	0,18±0,003	0,12±0,03	0,17±0,01
Фильтрационная фракция, мосмоль/мин/л	9,03±0,27	7,48±0,58	7,46±0,54 p<0,02
Общее количество реабсорбируемых ОАВ, мосмоль/ч	8,86±0,28	7,18±0,58 p<0,01	7,29±0,53 p<0,02
U _{osm} /P _{osm}	0,35±0,01	0,54±0,06 p<0,02	0,67±0,04 p<0,001
U _{cr} /P _{cr}	16,99±0,63	23,65±3,86	29,67±1,29 p<0,001
(U _{cu} /P _{cr}) / (U _{osm} /P _{osm})	49,42±2,31	37,08±3,35 p<0,01	45,64±3,19
Клиренс ОСВ, мл/ч	1,16±0,01	0,89±0,16	0,25±0,08 p<0,001
Фракция ОСВ при водном диурезе, %	66,26±0,59	64,07±10,33	37,93±6,00 p<0,001
Экскреция ОАВ /Экскреция креатинина, ед	0,09±0,003	0,07±0,002 p<0,001	0,07±0,003 p<0,001
Экскреция ОАВ /СКФ, мкмоль/ 1 мл СКФ	(6,59±1,34)10 ⁻³	(5,02±1,37)10 ⁻³	(6,13±0,62)10 ⁻³

Примечание. p, p¹ < 0,05 относительно контроля, n – число наблюдений, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, U_{osm} – осмоляльность мочи. P_{osm} – осмоляльность плазмы, U_{cu} – креатинин мочи, P_{cr} – креатинин плазмы крови, ОАВ – осмотически активные вещества, ОСВ – осмотически свободная вода.

снижение мочеотделения, хотя оно недостоверно в сравнении с реакцией на 10 мг Г. Столь же четко регистрируется и резкое увеличение экскреции белка, причем нарастающее пропорционально дозе введенного препарата. Аналогичной была динамика изменений концентрации креатинина, которая увеличивалась в 1,5 раза после введения Г в дозе 10 мг и в 2,5 раза после 20 мг. Однако выделение креатинина даже снижалось после введения 10 мг препарата. Выявленные изменения показателей экскреторной деятельности позволяют расценивать их как доказательства нефротоксичности Г. Причем последние могут быть результатом нарушения почечных процессов – клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции.

Подтверждением данного суждения послужили данные, приведенные в табл. 2. Во-первых, достаточно четко зарегистрировано снижение СКФ по клиренсу эндогенного креатинина, что закономерно привело к умеренному, но достоверному увеличению креатинина в плазме крови. Во-вторых, при расчете протеинурии на единицу экскреции креатинина и 1 мл СКФ установлено увеличение показателей удельной протеинурии, указывающей на то, что потери белка каждым действующим не-

фроном возрастают еще более значимо. Это, в свою очередь, может быть доказательством повреждения под влиянием Г проксимальных канальцев, где и происходит реабсорбция профильтровавшегося белка. Косвенным подтверждением данного предположения может быть и то, что реабсорбция воды практически не изменялась после введения Г в дозе 10 мг и даже возрастала после введения 20 мг препарата, что обуславливает изменение выведения воды из организма крыс. Это указывает, с одной стороны, на значимое изменение транспорта воды, скорее всего на уровне противоточно-умножительной системы почек, которое, однако, не носит характера угнетения транспорта. В то же время мы можем с уверенностью утверждать, что зарегистрированное нами уменьшение водного диуреза обусловлено как снижением клубочковой фильтрации (особенно после введения 10 мг Г), так и увеличением реабсорбции (при повышении дозы Г до 20 мг).

При этом приведенные данные указывают на возможные нарушения осморегулирующей функции почек, что полностью подтверждено нами при дальнейших исследованиях – табл. 3. Во-первых, мы обнаружили дозозависимый характер наруше-

ния осмотического разведения мочи. В то же время экскреция ОАВ изменялась недостоверно в связи с одновременным нарушением диуреза. Следовательно, под влиянием Г преимущественно нарушается выведение воды из организма крыс, что подтверждается данными клиренса ОСВ и ее фракции и, в свою очередь, является следствием увеличения реабсорбции воды в канальцах. В целом, можно говорить о функциональной недостаточности осморегулирующей функции почек. Подтверждением правомочности этого является снижение у подопытных животных осмоляльности плазмы крови, по-видимому, вследствие задержки воды в организме. В то же время почки достаточно эффективно выводят из организма конечные продукты обмена веществ (часть ОАВ). Их нормальное выведение происходит на фоне снижения фильтрационной фракции, что закономерно сопровождается уменьшением общего количества реабсорбированных ОАВ; однако одновременно снижается, хотя и недостоверно, интенсивность их канальцевой реабсорбции. В целом же уменьшается и выведение ОАВ на единицу экскретируемого креатинина и 1 мл СКФ. В итоге клиренс ОАВ также несколько снижается, но не достоверно. Следовательно, уменьшение фильтрации ОАВ частично компенсируется снижением их канальцевой реабсорбции. Таким образом, основным изменением осморегулирующей функции при водном диурезе у крыс после введения Г является увеличение реабсорбции воды и, скорее всего, это происходит на уровне петли Генле или в дистальных извитых канальцах. О последнем свидетельствует увеличение индекса осмотического концентрирования мочи почти вдвое. Если исходить из того, что значимого изменения реабсорбции ОАВ мы не установили, то повышение U_{osm}/P_{osm} может быть результатом только реабсорбции воды в дистальных канальцах, либо собирательных трубках. Это также подтверждается показателем концентрационного индекса креатинина (U_{cr}/P_{cr}), который характеризует совокупное концентрирование первичной мочи в нефроне. Увеличение данного показателя в среднем на 50% у крыс 1-й серии, а затем почти на 80% у крыс 2-й серии свидетельствует о справедливости нашего утверждения. Однако следует более подробно рассмотреть причины увеличения индекса U_{cr}/P_{cr} , так как частично он зависит от реабсорбции воды в проксимальном отделе нефрона. Но, на наш взгляд, повышение реабсорбции в проксимальном отделе не может иметь место; вероятнее всего, наличие протеинурии позволяет допустить иную ситуацию – снижение проксимальной реабсорбции. Однако

даже если это утверждение по меньшей мере не документировано, то повышение реабсорбции воды в проксимальном отделе нефрона на 50% и более вообще практически невозможно. В дополнение к вышеизложенному, мы рассчитали предложенный нами показатель соотношения концентрационного индекса креатинина к аналогичному индексу ОАВ, который, на наш взгляд, в какой-то мере «вычленяет» концентрирование на уровне проксимального канальца из общего концентрирования. Данные, приведенные в табл. 3, свидетельствуют о снижении этого показателя после введения Г, и подтверждают наше предположение о возможном уменьшении реабсорбции воды в проксимальном отделе нефрона.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, введение крысам Г в дозе 100 мг/кг массы тела, что, с учетом более высокой чувствительности крыс/ кг массы тела (в 7 раз), позволяет сопоставлять используемые количества с минимально рекомендуемыми количествами препарата (разовой дозы – 0,4 мг/кг массы тела) и приводит к ряду нарушений почечной функции, что позволяет прийти к заключению о их нефротоксичности. Причем поражение нефрона происходит в первые 2 часа и реализуется как на клубочковом, так и на канальцевом уровне. Нефротоксичность Г носит дозозависимый характер, однако это относится исключительно к протеинурии. Последнее позволяет высказать предположение, что секреция Г в проксимальных канальцах создает условия для накопления в них препарата с последующим повреждением эпителия этого отдела нефрона. Снижение клубочковой фильтрации в этих условиях может происходить по механизму канальцево-клубочкового баланса, хотя нельзя исключить прямое повреждающее действие Г на клубочки почек. Следствием нефротоксического действия Г является нарушение способности почек к осмотическому разведению мочи и, в целом, выведению воды. Патогенез этого явления может быть обусловлен действием Г на эпителий дистальных отделов нефрона и их повреждением с увеличением проницаемости для воды. Однако не исключено, что Г преимущественно повреждает суперфициальные нефроны, что в свою очередь приводит к переключению почечного кровотока на юкстамедуллярные нефроны, которые работают преимущественно в режиме концентрирования и реабсорбции воды. Как следствие, снижается способность почек к максимальному осмотическому разведению мочи, а в организме задерживается часть введенной воды, что приводит к снижению осмоляльности плазмы

крови. Последнее является «физиологической ценной» адаптивной реакцией переключения с поверхностных на глубокие нефроны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Г, введенный в дозах 10 мг и 20 мг/100 г массы тела, обладает нефротоксическим действием у крыс уже в первые два часа.

2. Нефротоксическое действие Г проявляется протеинурией, уменьшением диуреза и снижением клубочковой фильтрации.

3. С увеличением дозы Г до 20 мг/100 г массы тела возрастает протеинурия, что позволяет нефротоксический эффект препарата считать дозозависимым.

4. Однократное введение Г вызывает нарушение осморегулирующей функции почек с уменьшением способности к максимальному осмотическому разведению мочи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Рафальский ВВ. Лекарственные реакции антимик-

робных препаратов, применяемых для лечения инфекций мочевыводящих путей (обзор). *Урология* 2000; (6): 51-55

2. Begg EJ, Barclay ML. Aminoglycosides: 50 years on. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 597-603

3. Hosaka EM, Santos OFP, Seguro AC, Vattimo MFF. Effect of cyclooxygenase inhibitors on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37(7): 979-985

4. Березняков ИГ. Клинико-фармакологическая характеристика аминогликозидов (лекция). *Клин антибиотикотер* 2002; 5(19): 18-24

5. Катцунг БГ. *Базисная и клиническая фармакология*: в 2-х т. Том 2. Пер. с англ. М., СПб: Бином-Невский диалект; 1998; 670

6. Потапова АВ, Дзгоева ФУ, Кутырина ИМ и др. Тубуло-интерстициальные нарушения при нефротоксическом действии антибиотиков. *Урол и нефрол* 1995; 3:11-14

7. Appel GB. Aminoglycoside nephrotoxic. *Am J Med* 1990; 88 (3):16-20

8. Вікторов ОП, Коваленко ВУ, Логінов ІО, Яйченя ВП. Побічна дія антибіотиків аміноглікозидів: гентаміцин. *Совр проб токсикол* 2002; 3:72-76

9. Wetzels JF, Burke TJ, Schrier RW. Prevention and attenuation renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1992; 1(1): 133-140

10. Martinez-Salgado C, Nelida E, Ana IM et al. Gentamicin treatment induces simultaneous mesangial proliferation and apoptosis in rats. *Kidney Int* 2004; 65: 2161-2171

11. Наточин ЮВ. *Основы физиологии почки*. Медицина, М, 1982; 212

Поступила в редакцию 22.04.2005 г.

© С.Х.Аль-Шукри, Д.И.Данильченко, И.А.Корнеев, А.С.Аль-Шукри, 2005
УДК 616.62-006.6-072.1-036.8

С.Х.Аль-Шукри, Д.И.Данильченко, И.А.Корнеев, А.С.Аль-Шукри

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ЦИСТОСКОПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

S.Kh.Al-Shukri, D.I.Danilchenko, I.A.Korneev, A.S.Al-Shukri

PROGNOSTIC VALUE OF FLUORESCENT CYSTOSCOPY WITH APPLICATION OF 5-AMINOLEVULINIC ACID IN PATIENTS WITH URINARY BLADDER CARCINOMA

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить прогностическую ценность применения 5-АЛК-флуоресцентной цистоскопии при трансуретральной резекции новообразований мочевого пузыря путем анализа ее чувствительности и специфичности, а также сопоставления частоты рецидивирования в подгруппах пациентов, которым была выполнена ТУР по стандартной методике и с применением 5-АЛК флуоресценции. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективно изучены данные первичного обследования и наблюдения после ТУР 53 больных переходноклеточным раком мочевого пузыря (средний возраст 62±9 лет), которым за три часа до операции в мочевой пузырь вводили 1,5 г 5-аминолевулиновой кислоты (MEDAC, Германия) в 50 мл 8,4% раствора бикарбоната натрия с pH=6,5. После стандартной цистоскопии во время ТУР слизистая мочевого пузыря была освещена синим светом в диапазоне 375-450 нм ксеноновой лампы D-Light Storz, в котором были визуализированы и резецированы флуоресцирующие, окрашенные красным светом участки. Через 6-8 недель производили контрольную флуоресцентную цистоскопию с повторной трансуретральной резекцией в области расположения первичной карциномы и гистологическим исследованием удаленной ткани, а спустя 12 месяцев – стандартную контрольную цистоскопию. Результаты сопоставляли с показателями контрольной группы (51 чел.) больных, которым была выполнена стандартная ТУР опухоли мочевого пузыря. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Чувствительность выявления рака мочевого пузыря стандартной цистоскопии составила 96%, чувствительность, специфичность и позитивная прогностическая ценность диагностики рака мочевого пузыря при 5-АЛК-флуоресцентной цистоскопии составила 95%, 42% и 67% соответственно. У больных после ТУР с применением 5-АЛК-флуоресценции по сравнению с контрольной группой в области первичной резекции через 6-8 недель реже были обнаружены участки малигнизированного уротелия ($p=0,005$), а спустя 12 месяцев реже ($p=0,030$) диагностировали рецидивы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Дополнение стандартной цистоскопии с применением 5-АЛК-флуоресценции при трансуретральной резекции у больных раком мочевого пузыря позволило с высокой чувствительностью идентифицировать и радикально удалить переходно-клеточные карциномы и прогностически неблагоприятные участки с высоким риском злокачественной трансформации уротелия. Применение флуоресцентной цистоскопии оказалось фактором, соответствующим низкому риску рецидивирования рака мочевого пузыря в ближайшем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, прогноз, 5-аминолевулиновая кислота, флуоресцентная цистоскопия.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the prognostic value of using 5-aminolevulinic acid (ALA)-fluorescent cystoscopy in transurethral resection (TUR) of tumors of the urinary bladder by an analysis of its sensitivity and specificity as well as a comparison of frequency of recurrence in subgroups of patients after TUR performed by a standard method and with the application of ALA fluorescence. **PATIENTS AND METHODS.** A retrospective study of the data of primary examination and observations after TUR of 53 patients with transitional cell carcinoma of the bladder (mean age 62±9 years) was carried out. In these patients 1.5 g of 5-ALA (MEDAC, Germany) in 50 ml of 8.4% solution of sodium bicarbonate with pH =6.5 was introduced into the bladder three hours before operation. After standard cystoscopy during TUR the bladder mucosa was illuminated with blue light within the range 375-450 nm of the xenon lamp D-Light Storz and the fluorescing, in red light, parts were visualized and resected. Within 6-8 weeks a control fluorescent cystoscopy was performed with a repeated transurethral resection in the area of the primary carcinoma and with a histological investigation of the resected tissue, and 12 months later a standard control cystoscopy was made. The results were compared with the indices of the control group (51 patients) who underwent a standard TUR of the bladder tumor. **RESULTS.** The sensitivity of a standard cystoscopy to detect carcinoma of the urinary bladder was 96%, the sensitivity, specificity and positive prognostic value of the diagnosis of carcinoma of the urinary bladder with ALA-fluorescent cystoscopy was 95%, 42% and 67% respectively. In patients after TUR with ALA-fluorescent cystoscopy the areas with malignant urothelium were detected more rarely within 6-8 weeks as compared with the control group ($p=0.005$), and 12 months later there were rarer recurrences ($p=0.030$). **CONCLUSION.** Standard cystoscopy with the added ALA-fluorescence used in TUR in patients with urinary bladder carcinoma allowed the transitional cell carcinomas and prognostically dangerous areas with a high risk of malignant transformation of the urothelium to be identified with high sensitivity and radically resected. The application of fluorescent cystoscopy proved to be a factor corresponding to a low risk of recurrence of carcinoma of the urinary bladder in the nearest postoperative period.

Key words: carcinoma of the urinary bladder, prognosis, 5-aminolevulinic acid, fluorescent cystoscopy.

ВВЕДЕНИЕ

Флуоресцентная цистоскопия с использованием 5-аминолевулиновой кислоты является перспективным методом визуализации новообразований мочевого пузыря, который по сравнению со стандартной цистоскопией позволяет получить более точное представление о границах опухоли, наличии плоских, невидимых при обычном освещении карцином и предопухолевых изменениях уротелия [1, 2]. При этом авторы отмечают не только высокую чувствительность флуоресцентной диагностики карцином уротелия, но и высокую частоту ложноположительных результатов [3, 4]. Поэтому при проведении трансуретральной резекции (ТУР) опухоли в режиме 5-АЛК-флуоресценции оператор, с одной стороны, получает возможность более радикальной хирургической резекции опухоли, а с другой стороны, понимает, что усложнение техники вмешательства и увеличение его объема у ряда больных не являются необходимыми. Кроме того, больший объем ТУР стенки мочевого пузыря теоретически может способствовать большей вероятности имплантации раковых клеток с последующим ростом рецидивного новообразования. До настоящего времени не представлено результатов хирургического лечения плоской карциномы *in situ*, перспективы которого открываются при использовании флуоресцентной цистоскопии. В связи с этим представляет интерес гистологическое исследование удаленной при ТУР после внутрипузырной инстилляции 5-АЛК ткани мочевого пузыря, а также сопоставление отдаленных результатов ТУР при стандартном освещении и ТУР с флуоресцентной цистоскопией.

Целью нашего исследования являлось изучение прогностической ценности флуоресцентной диагностики у больных раком мочевого пузыря путем анализа ее чувствительности и специфичности, а также сопоставления частоты рецидивирования в подгруппах пациентов, которым была выполнена ТУР по стандартной методике и с применением 5-АЛК флуоресценции.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Изучены материалы 53 больных — 48 (91%) мужчин и 5 (9%) женщин с подозрением на первичный или рецидивный рак мочевого пузыря. Возраст пациентов варьировал от 19 до 89 лет и в среднем был равен 62 ± 9 годам. За три часа до цистоскопии в мочевой пузырь вводили 1,5 г 5-аминолевулиновой кислоты (MEDAC, Германия) в 50 мл 8,4% раствора бикарбоната натрия с pH=6,5. После 60-минутной экспозиции выполняли стандартную цистоскопию с использованием обычного

источника света и операционного цистоскопа Storz 27Fr. При этом все видимые опухоли были резецированы и выполнен тщательный гемостаз. Затем слизистая мочевого пузыря была освещена синим светом в диапазоне 375–450 нм ксеноновой лампы D-Light Storz, в котором были визуализированы и резецированы в пределах неизмененных тканей флуоресцирующие, окрашенные красным светом участки. Операционный биопсийный материал был направлен на гистологическое исследование.

Через 6–8 недель после ТУР под контролем флуоресцентной цистоскопии 51 (96%) пациенту была произведена контрольная флуоресцентная цистоскопия с повторной трансуретральной резекцией в области расположения первичной карциномы и гистологическим исследованием удаленной ткани, а спустя 12 месяцев 47 (89%) больным — стандартная контрольная цистоскопия. Полученные результаты были сопоставлены с аналогичными данными группы сравнения, состоящей из 51 больного со схожими по глубине инвазии и степени дифференцировки новообразованиями, по поводу которых им была произведена ТУР при стандартном освещении.

Полученные данные были обработаны с помощью стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statgraphics v.5.0, Statistics for Windows v.6.0 и др.). Выявление зависимости между признаками проведено при помощи t-критерия Стьюдента, а для анализа различий между средними величинами в группах использованы t-критерии Стьюдента и парный *td*-тест.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было выявлено 175 участков, подозрительных на наличие малигнизации, которые были удалены трансуретрально в пределах неизмененных тканей. Количество зон резекции у пациентов составило от 1 до 9 (в среднем 3). У 2 (4%) больных новообразования не флуоресцировали, они были резецированы по стандартной методике. Операционный биопсийный материал был направлен на гистологическое исследование.

Резецировано 132 (75,4%) участка флуоресценции, при последующем гистологическом исследовании которых рак мочевого пузыря был выявлен в 78 (59,1%) случаях, а в 54 (40,9%) препаратах были определены неопухолевые изменения уротелия — воспаление и дисплазия. При этом у 7 (13%) пациентов флуоресцировали участки, которые не были идентифицированы во время цистоскопии, им соответствовали гистологические диагнозы дисплазия уротелия у 4 (57%) больных и переходноклеточный рак pTaG2 и pT1G2 у 2 (29%) и у 1 (14%)

Распределение удаленных при ТУР участков стенки мочевого пузыря в соответствии с наличием 5-АЛК-флуоресценции во время цистоскопии в синем свете и гистологической характеристикой

Гистологическое заключение	5-АЛК флуоресценция		Всего
	определяется	не определяется	
<i>Неопухолевые поражения уротелия:</i>			
нормальный	0 (0%)	12 (100%)	12 (13%)
хронический цистит	36 (61%)	23 (39%)	59 (63%)
гиперплазия	0 (0%)	4 (100%)	4 (4%)
дисплазия	18 (100%)	0 (0%)	18 (20%)
Всего:	54 (58%)	39 (42%)	93 (53%)
<i>Рак уротелия:</i>			
карцинома <i>in situ</i>	7 (100%)	0 (0%)	7 (9%)
TaG1	17 (85%)	3 (15%)	20 (24%)
pTaG2	33 (97%)	1 (3%)	34 (41%)
pT1G1	3 (100%)	0 (0%)	3 (4%)
pT1G2	9 (9%)	0 (0%)	9 (11%)
pT1G3	5 (100%)	0 (0%)	5 (6%)
pT2G3	4 (100%)	0 (0%)	4 (5%)
Всего:	78 (95%)	4 (5%)	82 (47%)
Итого:	132 (75,4%)	43 (24,6%)	175

больного, соответственно. Распределение удаленных новообразований по категориям Т и G представлено в табл. 1, из которой следует, что большинство карцином оказались поверхностными и имели умеренную степень дифференцировки.

Кроме того, произведена ТУР 4 (2,3%) папиллярных образований и 39 (22,2%) измененных участков слизистой мочевого пузыря, которые при цистоскопии в стандартном режиме имели подозрительные на малигнизацию изменения, но не имели флуоресценции при цистоскопии в синем свете после инстилляции раствора 5-АЛК. При гистологическом исследовании новообразования были отнесены к категории переходно-клеточного рака степени дифференцировки G1 и G2, а в 23 (59%) и 4 (10%) препаратах резецированной слизистой мочевого пузыря были выявлены признаки хронического воспаления и гиперплазии, соответственно.

Чувствительность выявления рака мочевого пузыря стандартной цистоскопии составила 96%, чувствительность, специфичность и позитивная прогностическая ценность диагностики рака мочевого пузыря при 5-АЛК-флуоресцентной цистоскопии составила 95%, 42% и 67% соответственно.

Новообразования, не дающие флуоресценции, были идентифицированы во время стандартной цистоскопии. К преимуществам 5-АЛК-цистоскопии следует отнести визуализацию невидимых в обычном свете при стандартной цистоскопии карцином и участков дисплазии уротелия. Известно, что дисплазия переходного эпителия относится к предраковым состояниям с высокой вероятностью прогрессирования [5], поэтому ТУР этих прогностически неблагоприятных участков слизистой может снижать вероятность рецидивирования рака. При объединении в одну группу пациентов с раком и дисплазией мочевого пузыря чувствительность флуоресцентной диагностики возросла до 96%, а специфичность – до 52%.

Результаты контрольных обследований после первичной операции – ТУР под контролем флуоресцентной цистоскопии через 4–8 недель стандартной контрольной цистоскопии спустя 12 месяцев были сопоставлены с аналогичными данными группы сравнения. При этом было установлено, что применение 5-АЛК-флуоресцентной цистоскопии способствовало более радикальному удалению новообразований и предотвращало раннее рецидивирование. Так, у больных после ТУР с применением 5-АЛК-флуоресценции по сравнению с контрольной группой в области первичной резекции через 6–8 недель реже были обнаружены участки малигнизированного уротелия ($p=0,005$), а спустя 12 месяцев реже ($p=0,030$) диагностировали рецидивы (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Дополнение стандартной цистоскопии применением 5-АЛК-флуоресценции при трансуретральной резекции у больных раком мочевого пузыря позво-

Сравнительные результаты контрольных обследований больных раком мочевого пузыря, перенесших первичную ТУР по стандартной методике и ТУР с 5-АЛК-флуоресцентной цистоскопией (ТУР+5АЛК)

Вмешательства	Результаты контрольных обследований			
	ТУР+5АЛК через 6–8 недель после первичной ТУР		стандартная цистоскопия через 12 месяцев после первичной ТУР	
	рецидив, чел. (%)	нет рецидива, чел. (%)	рецидив, чел. (%)	нет рецидива, чел. (%)
ТУР+5АЛК (n=51)	8 (16%)	43 (84%)	22 (47%)	25 (53%)
ТУР (n=51)	20 (39%)	31 (61%)	31 (65%)	17 (35%)
Всего	102		95	

лило с высокой чувствительностью идентифицировать и радикально удалить переходно-клеточные карциномы и прогностически неблагоприятные участки с высоким риском злокачественной трансформации уротелия. В нашем исследовании, как и в других работах [6, 7], применение флуоресцентной цистоскопии оказалось фактором, соответствующим низкому риску рецидивирования рака мочевого пузыря в ближайшем послеоперационном периоде.

Известно три патологических механизма, способствующих рецидивированию рака мочевого пузыря после первичной ТУР: неполное хирургическое удаление опухоли, имплантация оказавшихся при резекции в полости пузыря опухолевых клеток в его стенку с последующим развитием «дочерней» опухоли и развитие нового образования, не связанное с появлением и удалением первичной карциномы. Снижение частоты рецидивирования рака мочевого пузыря после ТУР под 5-АЛК-флуоресцентным контролем в первую очередь может быть объяснено возможностью получить более точную по сравнению со стандартной цистоскопией визуализацию границ новообразований, позволяющую провести резекцию в пределах неизмененных тканей. Вероятно, в некоторой степени противорецидивный эффект может быть обусловлен выполнением резекции предопухолевых изменений уротелия, что явилось хирургической профилактикой его злокачественной трансформации. Не получило подтверждения первичное опасение, что обусловленная низкой специфичностью выявления малигнизированных участков уротелия избыточная резекция поверхности мочевого пузыря при 5-АЛК-флуоресцентном контроле, может привести к повышению риска рецидивирования за счет имплантации раковых клеток. В связи с этим пациентов, получивших в дополнение к стандартной ТУР цистоскопию с 5-АЛК-флуоресцентным контролем, можно отнести к группе с благоприятным клиническим течением заболевания. В то же время высокая частота рецидивирования рака мочевого пузыря в контрольной группе, позволяет предполо-

жить необходимость совершенствования техники выполнения ТУР, которая может привести к снижению частоты рецидивирования и без применения 5-АЛК. Кроме того, негативным следствием низкой специфичности флуоресцентной диагностики явилась избыточная травматичность ТУР, последствия которой могут сказаться в более отдаленном послеоперационном периоде. И, наконец, до сих пор неизвестно, обладает ли возможная при флуоресцентном контроле хирургическая резекция карцином *in situ* уротелия преимуществом над традиционным использованием иммунотерапии вакциной БЦЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время ТУР опухолей мочевого пузыря при 5-АЛК-флуоресцентном контроле следует отнести к перспективным, но экспериментальным методам лечения больных, клиническая эффективность которого должна быть подтверждена при продолжении клинических наблюдений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лопаткин НА, Камалов АА, Кудрявцев ЮВ, Токарев ФВ. Флуоресцентная диагностика рака мочевого пузыря. *Урология* 2000; 4: 3-6
2. Матвеев БП. *Клиническая онкоурология*. Вердана, М; 2003
3. Kreigmair M, Baumgartner R, Knuchel R. Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. *Urology* 1996; 155: 105-110
4. Jichilinski P, Forrer M, Mizeret J. Clinical evaluation for detecting superficial transitional cell carcinoma of the bladder by light-induced fluorescence of protoporphyrin IX following topical application of 5-aminolevulinic acid. *Lasers Surg Med* 1997; 29: 402-408
5. Lopez-Beltran A, Cheng L, Anderson L et al. Preneoplastic non-papillary lesions and conditions of the urinary bladder: an update based on the Ancona International Consultation. *Virchows Arch* 2002; 440: 3-11
6. Матвеев БП, Кудашев БВ, Бухаркин БВ и др. Роль флуоресцентного контроля в повышении радикализма оперативного лечения поверхностного рака мочевого пузыря. *Урология* 2000; 3: 22-24
7. Jeong SS, Kang J, Hong JH et al. Diagnostic efficacy of fluorescence cystoscopy for detection of urothelial neoplasms. *J Endourol* 2001; 15(7): 753-759

Поступила в редакцию 04.10.2005 г.

© В.Н.Ткачук, С.Х.Аль-Шукри, А.К.Лоцтан-Медведев, 2005
УДК 616.65-002-036.12-08

В.Н. Ткачук, С.Х. Аль-Шукри, А.К. Лоцтан-Медведев

НАШ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАПРОСТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ

V.N.Tkachuk, A.Kh.Al-Shukri, A.K.Lotstan-Medvedev.

OUR EXPERIENCES WITH APPLICATION OF VITAPROST IN CHRONIC PROSTATITIS PATIENTS

Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, поликлиническое отделение Ленинградской областной клинической больницы, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценка эффективности и безопасности применения нового отечественного препарата из класса цитомединов – витапроста – у пациентов, страдающих хроническим абактериальным простатитом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено обследование 98 больных хроническим абактериальным простатитом, которым был назначен витапрост в свечах в течение 25–30 дней. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** На фоне лечения витапростом отмечено существенное снижение симптомов болезни, улучшился кровоток в предстательной железе, нормализовались реологические свойства крови и показатели иммунитета, возросла подвижность сперматозоидов в эякуляте. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Витапрост является эффективным и патогенетически обоснованным лекарственным средством при лечении больных хроническим абактериальным простатитом.

Ключевые слова: хронический абактериальный простатит, препараты из класса цитомединов, кровоток в предстательной железе.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess the effectiveness and safety of using a new domestic drug from the class of cytomedins - Vitaprost in patients with chronic abacterial prostatitis. **PATIENTS AND METHODS.** Suppository Vitaprost was administered to 98 patients with chronic abacterial prostatitis during 25-30 days. **RESULTS.** An examination of the patients has shown that against the background of treatment with Vitaprost the blood flow in the prostate improves, the rheological blood properties and immunity indices become normal, the motility of spermatozoa in the ejaculate increased. **CONCLUSION.** Vitaprost is an effective and pathogenetically grounded medicine for treatment of patients with chronic abacterial prostatitis.

Key words: chronic abacterial prostatitis, drugs from class of cytomedins, blood flow in the prostate.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический простатит является наиболее частым урологическим заболеванием среди мужчин репродуктивного возраста [1,2]. Это заболевание выявляют у 20–43% мужчин [3, 4]. Хронический простатит существенно снижает качество жизни больных [5]. Однако хронический простатит и в настоящее время остается недостаточно изученным и плохо поддающимся лечению заболеванием, а многие аспекты медикаментозной терапии хронического простатита остаются спорными и малоизученными. Назначение терапии без учета этиологии и патогенеза болезни, клинических проявлений заболевания, выраженности функциональных и органических изменений предстательной железы часто является причиной неэффективности лечения.

Ведущими патогенетическими факторами возникновения и развития хронического простатита являются расстройства микроциркуляции в предстательной железе и тесно с ними связанные наруше-

ния иммунитета [1,6,7]. В связи с этим при лечении больных хроническим простатитом возникает необходимость применения средств патогенетического воздействия, улучшающих кровоток в предстательной железе и восстанавливающие иммунитет. В последние 15 лет для патогенетически обоснованного лечения больных хроническим простатитом стали применять биорегулирующие пептиды (простатилен, витапрост). Эти препараты представляют собой комплексы биологически активных пептидов, выделенных из предстательной железы крупного рогатого скота [8].

В течение ряда лет для лечения больных хроническим простатитом применяли простатилен [1,8,9,10]. В последние годы появились единичные работы о применении у больных хроническим простатитом нового препарата этого ряда – витапроста [11,12]. Препарат зарегистрирован в 2002 году и производится в ОАО «Нижфарм». Однако до настоящего времени не было проведено исследований, в которых использовались бы современные

методы оценки эффективности лечения хронического абактериального простатита препаратами данной группы [13].

Целью настоящего исследования было оценить эффективность и безопасность применения нового отечественного препарата из класса цитомединов – витапрост у пациентов, страдающих хроническим абактериальным простатитом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 98 больных хроническим абактериальным простатитом категорий III-а (88 чел.) и III-б (10 чел.) в соответствии с классификацией, предложенной Национальным Институтом Здоровья США (NIH) и принятой в России [2, 3, 13].

Возраст больных составил от 19 до 45 лет (в среднем – $25,2 \pm 3,9$ лет), а длительность заболевания до назначения витапроста у больных этой группы – от 10 мес. до 5 лет (в среднем $2,5 \pm 0,8$ лет). Больные получали витапрост в свечах в течение 25–30 дней (по 1 суппозиторию на ночь). Другого лечения во время приема витапроста больные этой группы не получали. Обследование больных проводили до и после окончания лечения витапростом.

Оценку влияния проведенного лечения витапростом проводили на основании динамики клинической симптоматики заболевания по шкале NIH-CPSI в модификации О.Б.Лорана и А.С.Сегала [14] и Международной шкале IPSS. Трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы с доплерографией выполняли на аппарате «Aloka-Prosound-4000». Исследование эякулята у больных хроническим абактериальным простатитом проводили после 5–7-дневного полового воздержания. Для характеристики иммунного статуса больных и иммуномодулирующего эффекта препарата выполняли стандартную иммунограмму с оценкой состояния клеточного и гуморального иммунитета. Оценивали коагуляционный механизм гомеостаза у больных хроническим абактериальным простатитом до и после лечения витапростом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного лечения удалось достичь симптоматического улучшения у 96 (97,9%) из 98 пациентов, получавших витапрост. При оценке влияния витапроста на различные группы симптомов было установлено, что этот препарат оказывает положительное влияние и на болевой синдром, и на расстройства акта мочеиспускания у больных хроническим абактериальным простатитом (таблица).

Так, после лечения витапростом интенсивность

Динамика симптомов хронического абактериального простатита по шкале NIH-CPSI в модификации О.Б.Лорана и А.С.Сегала (2001) на фоне лечения витапростом ($X \pm m$)

Показатель	До лечения	После лечения
Общий показатель	$36,48 \pm 0,64$	$11,45 \pm 0,50^{*)}$
Боль	$12,88 \pm 0,71$	$3,98 \pm 0,63^{*)}$
Дизурия	$13,06 \pm 0,82$	$4,31 \pm 0,51^{*)}$
Качество жизни	$10,54 \pm 0,34$	$3,16 \pm 0,42^{*)}$

^{*)} – различия достоверны ($p < 0,001$)

болевого синдрома у больных хроническим абактериальным простатитом снизилась с $12,88 \pm 0,71$ до $3,98 \pm 0,63$ баллов ($p < 0,001$), т.е. в 3,2 раза по сравнению с исходным уровнем. Расстройства акта мочеиспускания уменьшились с $13,06 \pm 0,82$ до $4,31 \pm 0,51$ балла ($p < 0,001$), т.е. в 3,1 раза. Столь выраженный симптоматический эффект витапроста обусловил и заметное улучшение качества жизни больных хроническим абактериальным простатитом. Если до лечения уровень этого показателя составил $10,54 \pm 0,34$ балла, то после завершения лечения – $3,16 \pm 0,42$ балла ($p < 0,001$), т.е. снизился по сравнению с исходным уровнем в 3,3 раза.

Отмечено существенное снижение симптомов хронического абактериального простатита после лечения витапростом и по международной шкале IPSS – с $13,1 \pm 1,4$ баллов до $5,5 \pm 0,4$ баллов ($p < 0,001$).

После лечения витапростом у больных хроническим абактериальным простатитом возросла максимальная скорость потока мочи с $11,6 \pm 2,1$ мл/с до $19,8 \pm 1,7$ мл/с ($p < 0,01$).

Изменение кровообращения в предстательной железе на фоне лечения витапростом было изучено на основании данных трансректального ультразвукового исследования этого органа с цветным доплеровским картированием.

Оказалось, что у больных хроническим абактериальным простатитом до лечения было выявлено обеднение сосудистого рисунка и снижение скорости кровотока в артериях и венах предстательной железы. После лечения витапростом было отмечено существенное улучшение показателей гемодинамики. Так, плотность сосудистого рисунка возросла в 2,2 раза (с $0,88 \pm 0,03$ до $1,91 \pm 0,04$ суд./см², $p < 0,001$), пиковая систолическая скорость кровотока в артериях предстательной железы увеличилась в 1,6 раза (с $8,67 \pm 0,46$ см/с до $14,21 \pm 0,71$ см/с, $p < 0,01$), диастолическая скорость кровотока в артериях возросла в 1,5 раза (с $2,47 \pm 0,33$ см/с до $3,72 \pm 0,29$ см/с, $p < 0,05$), объемный кровоток увели-

чился с $0,01 \pm 0,003$ л/мин до $0,03 \pm 0,004$ л/мин ($p < 0,01$) и возросла в 1,5 раза линейная скорость кровотока в венах предстательной железы ($3,21 \pm 0,44$ см/с до $4,79 \pm 0,34$ см/с, $p < 0,01$).

Повышение скорости кровотока в артериях и венах предстательной железы после лечения витапростом является подтверждением улучшения кровоснабжения этого органа. Улучшение микроциркуляции снижает отек предстательной железы, уменьшает болевой синдром и выраженность расстройств акта мочеиспускания.

Нормализация эхоструктуры предстательной железы на фоне лечения витапростом наступила у 73 (74,5%) из 98 наблюдаемых нами больных этой группы, тогда как до лечения нормальная эхооднородность предстательной железы была выявлена лишь у 8 (8,2%) больных.

Объем предстательной железы до лечения витапростом у больных хроническим абактериальным простатитом колебался от 23 до 36 см³ и в среднем составил $26,8 \pm 2,7$ см³, тогда как после лечения – от 20 до 32 см³ и в среднем был равным $23,4 \pm 3,1$ см³. Следовательно, после лечения витапростом имело место уменьшение объема предстательной железы в среднем на 3,4 см³ за счет исчезновения или уменьшения отека и инфильтрации паренхимы предстательной железы и нормализации циркуляции в этом органе.

Лечение больных хроническим абактериальным простатитом витапростом сопровождалось улучшением параметров тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного гемостаза. После лечения у больных имело место увеличение длительности кровотечения (с $240,7 \pm 10,4$ с до $269,5 \pm 8,8$ с, $p < 0,05$), времени свертывания крови (с $8,1 \pm 0,3$ мин до $11,2 \pm 0,7$ мин, $p < 0,05$), времени рекальцификации плазмы (с $97,1 \pm 8,9$ с до $130,2 \pm 10,4$ с, $p < 0,01$), протромбинового индекса (с $80,7 \pm 4,9\%$ до $90,5 \pm 3,4\%$, $p < 0,05$), фибринолитической активности цельной крови (с $14,1 \pm 1,0\%$ до $19,3 \pm 0,7\%$, $p < 0,01$), АДФ-теста (с $21,9 \pm 1,7$ с до $31,0 \pm 2,3$ с, $p < 0,01$), адреналинового теста (с $38,1 \pm 3,1$ с до $45,4 \pm 1,7$ с, $p < 0,05$) и лизиса эритроцитов плазмы (с $160,5 \pm 11,4$ мин до $183,4 \pm 10,1$ мин, $p < 0,01$). Одновременно наблюдалось снижение уровня фибриногена (с $2,8 \pm 0,4$ г/л до $1,8 \pm 0,4$ г/л, $p < 0,01$), фибринстабилизирующего фактора (с $116,9 \pm 4,0\%$ до $94,4 \pm 5,8\%$, $p < 0,01$) и толерантности плазмы к гепарину (с $13,1 \pm 1,2$ мин до $6,0 \pm 0,5$ мин, $p < 0,001$).

Следовательно, витапрост у больных хроническим абактериальным простатитом способствует нормализации реологических свойств крови, тем самым улучшая состояние микроциркуляции в предстательной железе.

Одной из причин развития хронического абактериального простатита, по мнению некоторых авторов [1,15], являются нарушения в иммунной системе мужчин. Известно также, что у многих больных хроническим простатитом имеет место иммунодефицит [9,16,17], поэтому для лечения больных хроническим простатитом некоторые авторы [8,13,18] рекомендуют использовать модуляторы и стимуляторы иммунитета.

До лечения у наблюдаемых нами больных хроническим абактериальным простатитом были выявлены нарушения иммунореактивности. Они выражались в количественном и качественном дефиците клеточного иммунитета и снижении функциональной активности фагоцитов, особенно Т-звена иммунитета.

При иммунологическом обследовании больных после окончания лечения витапростом было выявлено статистически достоверное увеличение количества Т-лимфоцитов с фенотипом CD-3 с $35,6 \pm 2,9\%$ до $47,3 \pm 4,1\%$ ($p < 0,01$) и с фенотипом CD-4 с $17,9 \pm 2,1\%$ до $28,4 \pm 1,9\%$ ($p < 0,01$), а также и В-лимфоцитов CD-22 с $14,3 \pm 0,9\%$ до $20,5 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$). Отмечено изменение соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров в сторону увеличения количества первых – с $1,1 \pm 0,1$ до $1,7 \pm 0,2$ ($p < 0,01$). После лечения витапростом существенно повысилась функциональная активность лимфоцитов, определяемая по реакции бласттрансформации лимфоцитов с фитогемагглютинином (с $4338,4 \pm 209,3$ имп/мин до $7396,8 \pm 346,1$ имп/мин). Влияние витапроста на показатели гуморального иммунитета проявилось в существенном снижении концентрации IgA с $5,75 \pm 0,9$ г/л до $2,19 \pm 0,5$ г/л ($p < 0,001$) и незначительном снижении концентрации IgG с $14,2 \pm 1,7$ г/л до $12,0 \pm 0,7$ г/л ($p < 0,05$). Результаты проведенного исследования согласуются с опубликованными нами ранее данными [8,9] об иммуномодулирующем действии другого препарата этого ряда – простатилена.

У больных хроническим простатитом может нарушаться сперматогенез и ухудшаться подвижность сперматозоидов [1,6,19,20,21], что авторы связывают с нарушением биохимических свойств эякулята, наличием антиспермальных антител, нарушением иммунитета, развитием дистрофических изменений в семенных канальцах и другими факторами.

До лечения витапростом нарушение подвижности сперматозоидов было выявлено у 37 (37,8%) из 98 наблюдаемых нами больных, а после лечения – только у 18 (18,4%), что в 2 раза меньше ($p < 0,001$). После лечения у больных возрос объем эякулята с $3,2 \pm 0,8$ мл до $4,8 \pm 1,0$ мл ($p < 0,01$), снизилась вязкость эякулята с $17,1 \pm 1,1$ мм до $13,6 \pm 1,4$

мм ($p<0,05$), уменьшился срок разжижения эякулята с $27,9\pm 5,5$ мин до $16,4\pm 3,9$ мин ($p<0,01$), возрос уровень лимонной кислоты в эякуляте с $18,8\pm 2,0$ ммоль/л до $26,3\pm 1,2$ ммоль/л ($p<0,05$). Все это способствовало улучшению подвижности сперматозоидов. Однако не было отмечено статистически достоверной разницы при определении количества сперматозоидов в эякуляте у наблюдаемых нами больных: если до лечения нормоспермия была выявлена у 85 (86,7%) из 98 пациентов, то после лечения – у 86 (87,7%) больных ($p=0,2$).

Таким образом, лечение больных хроническим абактериальным простатитом витапростом позволило увеличить объем эякулята, снизить его вязкость, и что особенно важно – увеличить количество нормально подвижных сперматозоидов, что имеет существенное значение для повышения фертильности. Выявленное нами улучшение параметров спермограммы у больных хроническим абактериальным простатитом на фоне лечения витапростом мы связываем с восстановлением гемодинамики в предстательной железе и уменьшении отека этого органа, за счет чего улучшается функция предстательной железы и биохимические свойства эякулята.

Известно, что довольно часто у больных хроническим абактериальным простатитом нарушается половая функция [1,6,19,22]. Жалобы на расстройства половой функции предъявляли 76 (77,5%) из 98 наблюдаемых нами больных хроническим абактериальным простатитом. При этом у 65 (66,3%) из 98 больных половая дисфункция явилась основной причиной обращения к врачу, а остальные жалобы (на боль, расстройства акта мочеиспускания и др.) были выявлены лишь во время тщательно собранного анамнеза.

После лечения витапростом половая функция улучшилась у 70 из 76 больных, предъявляющих жалобы на сексуальные нарушения до лечения. Если до лечения 76 (77,5%) больных предъявляли жалобы на ослабление или отсутствие адекватных эрекций, то после лечения эти жалобы предъявляли лишь 6 (6,1%) больных из 98 ($p<0,001$). Жалобы на преждевременную эякуляцию предъявляли 63 (64,3%) пациента, после лечения – только 18 (18,4%) больных ($p<0,01$). На снижение либидо до лечения жаловались 55 (56,1%) больных, а после лечения – 9 (9,2%) больных ($p<0,001$). Стертый оргазм до лечения имели 49 (50%) больных, тогда как после лечения – 15 (15,3%) больных ($p<0,01$), а болезненный оргазм имел место у 16 (16,3%) и 2 (2,0%) больных, соответственно.

Побочные эффекты витапроста были минимальными. Только 4 (4,1%) пациента из 98 отмечали незначительно выраженные зуд и жжение в

области заднего прохода после введения суппозитория с витапростом, которые проходили через 30–45 мин и не требовали отмены препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с полученными данными об эффективности нового препарата цитомединового ряда витапроста мы полагаем, что длительность курса лечения больных хроническим абактериальным простатитом этим препаратом должна быть не менее 25–30 дней, а не 5–10 дней, как это было рекомендовано ранее. Только при этом сроке лечения не только ближайшие, но и отдаленные результаты лечения становятся более лучшими.

Наиболее выраженным эффектом витапроста является улучшение микроциркуляции в предстательной железе, что позволяет уменьшить отек этого органа, а поэтому не только снизить основные клинические проявления заболевания (боль, расстройства акта мочеиспускания), но и улучшить функцию предстательной железы, что сопровождается улучшением биохимических свойств эякулята и повышением подвижности сперматозоидов. Кроме того, витапрост обладает иммуномодулирующим эффектом, что крайне важно для повышения эффективности лечения больных хроническим абактериальным простатитом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Витапрост является эффективным и патогенетически обоснованным лекарственным средством при лечении больных хроническим абактериальным простатитом. Этот препарат оказывает выраженное положительное действие на основные симптомы хронического простатита, значительно уменьшая болевой синдром, расстройства акта мочеиспускания и улучшают половую функцию у большинства больных. Витапрост восстанавливает микроциркуляцию в предстательной железе и оказывает корригирующее влияние на патологические сдвиги в системе гемокоагуляции и иммунитета. Под влиянием витапроста улучшается подвижность сперматозоидов у больных хроническим простатитом, что имеет существенное значение для повышения фертильности этих мужчин. Положительным свойством витапроста является минимальное количество слабо выраженных побочных эффектов, которые не требуют отмены препарата.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ткачук ВН, Горбачев АГ, Агулянский ЛИ. *Хронический простатит*. Медицина, Л., 1989; 205
2. Лоран ОБ, Сегал АС. *Хронический простатит*. X Российский съезд урологов: Материалы. М., 2002; 209–222

3. Мазо ЕБ. Хронический инфекционный простатит. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. М., 2004; 267-289
4. Moon T. Management of nonbacterial prostatitis and prostatodynia. In: Lepor H. (ed.). *Prostatic diseases*. Philadelphia, 2000; 571-576
5. Сегал АС, Лоран ОБ, Пушкарь ДЮ. Качество жизни болеющих хроническим простатитом. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. М., 2004; 12-17
6. Михайличенко ВВ. *Патогенез, клиника, диагностика и лечение копулятивных и репродуктивных расстройств у мужчин при конгестиях в мочеполовом венозном сплетении*. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. СПб, 1996; 1- 35
7. Васильев ЮВ, Васильева АЮ, Малышев АВ, Сысин СА. Изменения венозной гемодинамики в малом тазу при хроническом простатите. Всерос. конф. «Мужское здоровье»: Материалы. М., 2003; 31
8. Ткачук ВН, Горбачев АГ, Хавинсон ВХ. Применение простатилена при лечении больных с хроническим простатитом. *Урол нефрол* 1991; (6): 40-43
9. Аль-Шукри СХ, Бобков ЮА, Горбачев АГ, Ткачук ВН. Наш опыт применения простатилена в урологии. *Урология* 2003; (6): 32-36
10. Горбачев АГ, Аль-Шукри СХ, Бобков ЮА. Простатилен в комплексном лечении больных абактериальным хроническим простатитом. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. М., 2004; 233
11. Учугина АФ, Бахметьев ОА. Наш опыт применения препарата «Витапрост» для лечения больных хроническим абактериальным простатитом. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. М., 2004; 263-264
12. Кузьменко ВВ, Семенов БВ, Кузьменко АВ, Фирсов ОВ. Применение суппозиторий «Витапрост» у больных гиперплазией простаты с сопутствующим хроническим простатитом. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. М., 2004; 441
13. Сиков АВ, Ощепков ВН, Егоров АА. Терапия хронического абактериального простатита. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. М., 2004; 126-230
14. Лоран ОБ, Сегал АС. Система суммарной оценки симптомов при хроническом простатите. *Урология* 2001; (5): 16-19
15. Nickel I. Prostatitis: management strategies. *Urol Clin North Am* 1999; 26: 737-751
16. Калинина СН, Александров ВП, Тиктинский ОЛ. Иммунологические аспекты у пациентов с хроническим простатитом. X Российский съезд урологов: Материалы. М., 2002; 281
17. Жульков АП, Лобанова ИВ, Кузнецов АВ. Состояние иммунитета у больных хроническим простатитом. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. М., 2004; 50
18. Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, Hebel R. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 1998; 52(5): 744-749
19. Тиктинский ОЛ. (ред.). Руководство по андрологии. Медицина, Л., 1990; 416
20. Аль-Шукри СХ, Бобков ЮА, Галкина ОВ и др. Информативность иммунологического анализа крови и эякулята в диагностике хронического простатита. *Урология* 2002; (2): 24-27
21. Калинина СН. *Воспалительные заболевания добавочных половых желез у мужчин, обусловленные урогенитальной скрытой инфекцией и осложненные бесплодием*. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. СПб., 2003; 1- 42
22. Аляев ЮГ, Винаров АЗ, Ахвледиани НД. Хронический простатит и сексуальные нарушения. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. М., 2004; 169-177

Поступила в редакцию 14.09.2005 г.

© И.В. Кузьмин, 2005
УДК 616.62-008.222-055.2-08

И.В. Кузьмин

К КОМПЛЕКСНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ГИПЕРАКТИВНОСТИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ЖЕНЩИН

I.V.Kuzmin

ON COMPLEX TREATMENT OF HYPERACTIVITY OF THE URINARY BLADDER IN WOMEN

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось изучение эффективности комплексного лечения женщин с гиперактивностью мочевого пузыря. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено лечение 67 женщин с гиперактивностью мочевого пузыря. Всем пациентам назначали антихолинергический препарат детрузитол (толтеродин) по 2 мг дважды в день в течение 3 месяцев. Одновременно с медикаментозной терапией проводили тренировку мочевого пузыря. Эффективность лечения оценивали на основании дневников мочеиспускания, результатам цистометрии до и после окончания лечения, а также субъективной оценке пациентов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** По окончании лечения 15 (22,4 %) женщин отметили полное исчезновение симптомов нарушения мочеиспускания, 42 (62,7 %) указали на улучшение, а 10 (14,9 %) – на отсутствие изменений в симптоматике заболевания. Выявлена также положительная динамика объективных параметров: снижение частоты мочеиспусканий, увеличение объема наполнения мочевого пузыря к моменту возникновения первого и максимального нестабильного сокращения детрузора, увеличение максимальной цистометрической емкости мочевого пузыря. Самым частым побочным эффектом явилась сухость во рту (20,9 % больных). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Комплексная терапия гиперактивности мочевого пузыря показала свою высокую эффективность, позволив добиться полного или частичного излечения у 85,1 % пациентов.

Ключевые слова: мочевой пузырь, гиперактивность, женщины, лечение.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the efficiency of complex treatment of women with hyperactivity of the urinary bladder. **PATIENTS AND METHODS.** Treatment of 67 women with hyperactivity of the urinary bladder included administration of Detruzitol (Tolterodin) 2 mg daily during 3 months. Simultaneously with the medicamentous treatment the urinary bladder was trained. Efficiency of the treatment was assessed according to journals of urination, results of cystometry before and after treatment as by the subjective estimation of the patients. **RESULTS.** After treatment 15 (22.4%) women noted complete disappearance of symptoms of disturbances of urination, 42 (62.7%) showed an improvement, and 10 (14.9%) women had no changes in the symptoms of the disease. Positive dynamics in the objective parameters was found: less frequency of urination, increased volume of filling the bladder by the moment of the appearance of the first and maximal unstable reduction of Detruzitol, increase of the maximal cytometric capacity of the urinary bladder. The most frequent side effect was xerostomia (20.9% of the patients). **CONCLUSION.** Complex therapy of hyperactivity of the urinary bladder was shown to be highly effective and resulted in complete or partial healing in 85.1% of the patients.

Key words: urinary bladder, of the hyperactivity, women, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Среди дисфункций нижних мочевых путей гиперактивность мочевого пузыря (ГМП) занимает значимое место. Это обусловлено как ее высокой частотой, так и недостаточной эффективностью существующих методов лечения.

В настоящее время под ГМП понимается нарушение накопительной функции мочевого пузыря, клинически проявляющееся учащением мочеиспускания, императивными позывами с или без недержания мочи при отсутствии каких-либо органических или инфекционно-воспалительных поражений нижних мочевых путей [1]. Данный симптомокомплекс известен также как «синдром императивного мочеиспускания» (urge-syndrom) [2].

Частота ГМП велика и достигает среди всех взрослых женщин 20% [3, 4]. При этом примерно у трети из них ГМП осложняется ургентным недержанием мочи [4].

Причина развития ГМП остается неизвестной. Отмечено, что ее частота увеличивается с возрастом, после оперативных вмешательств на тазовых органах и перенесенных инфекционно-воспалительных заболеваний мочевого пузыря [5, 6, 7]. Играть роль и наследственные факторы (8).

Лечебные мероприятия у больных с ГМП можно разделить на два основных направления: медикаментозное и немедикаментозное. Фармакотерапия является ведущим методом лечения ГМП. Она направлена на уменьшение сократительной активно-

сти детрузора и увеличение емкости мочевого пузыря [9]. Среди медикаментозных средств, используемых в лечении ГМП, важнейшее место занимают антихолинергические препараты. Их эффект обусловлен блокированием постганглионарных парасимпатических М-холинорецепторов гладких мышц мочевого пузыря, активация которых индуцирует сокращения детрузора [10]. Однако при использовании антихолинергических препаратов часто возникают побочные эффекты, такие как сухость во рту, диарея и тошнота. Поэтому повышение эффективности и минимизация побочного действия лекарственных средств для лечения ГМП является на сегодняшний день весьма актуальной задачей.

Целью второго основного направления лечения ГМП – немедикаментозного – является изменение у пациента стереотипа мочеиспускания за счет нормализации режима опорожнения мочевого пузыря. С этой целью проводят так называемую «тренировку мочевого пузыря» (bladder training): врач инструктирует больного мочиться не тогда возникает позыв, а через заранее установленные интервалы времени, например, через каждые 1,5 часа, с последующим удлинением этого временного промежутка. Несомненным достоинством тренировки мочевого пузыря является отсутствие побочных эффектов и ограничений к последующим видам лечения, а также непосредственное участие пациента в формировании лечебной программы [11]. Эта методика способствует значительному улучшению больным контроля за функцией мочевого пузыря. В то же время значительное число больных не способно сдерживать императивные позывы и формировать тем самым новый стереотип мочеиспускания. Для облегчения этой задачи весьма перспективным представляется проведение тренировок мочевого пузыря на фоне применения медикаментозной терапии.

Целью настоящей работы было исследование эффективности комплексного лечения женщин с ГМП антихолинергическим препаратом детрузитол (толтеродин) в сочетании с тренировкой мочевого пузыря.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением в клинике урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П.Павлова находились 67 женщин с ГМП в возрасте от 29 до 70 лет. Всем больным назначали детрузитол по 2 мг дважды в день (суточная доза 4 мг). Продолжительность лечения составляла 3 месяца. Одновременно с медикаментозной терапией проводили тренировку

мочевого пузыря. С этой целью больным рекомендовали соблюдать режим мочеиспускания, то есть мочиться через определенные, заранее согласованные с врачом интервалы времени. Указанный промежуток времени в начале курса лечения равнялся 1,5 часам, через 1 месяц увеличивался до 2 часов, а еще через месяц – до 2,5 часов. Пациента инструктировали мочиться не тогда появлялся позыв на мочеиспускание, а в точно назначенное время. В случае, если больной не сумел сдержать императивный позыв, следующее мочеиспускание все равно должно быть осуществлено в запланированное время.

У всех наблюдаемых больных имели место поллакиурия (больше 8 мочеиспусканий в сутки) и императивные позывы на мочеиспускание (по крайней мере 1 императивный позыв в сутки), а у 31 (46,2%) из них – также и ургентное недержание мочи. Мы не включали в исследование женщин с подобными симптомами, вызванными другими известными заболеваниями, сопровождающимися нарушением акта мочеиспускания (инфекционно-воспалительные заболевания нижних мочевых путей, камни или опухоли мочевого пузыря и др.), а также при наличии противопоказаний к антихолинергической терапии (закрытоугольная форма глаукомы, стеноз желудочно-кишечного тракта и др.).

Для оценки выраженности симптоматики заболевания больные ежемесячно в течение трех дней заполняли дневник мочеиспускания, в котором отмечали частоту мочеиспусканий, а также количество императивных позывов и эпизодов недержания мочи.

Состояние функции мочеиспускания и эффективность лечения оценивали на основании субъективной оценки пациентами (излечение, улучшение, без изменений), изменения частоты мочеиспускания и эпизодов ургентного недержания мочи (на основании дневника мочеиспускания). Всем больным до начала и по окончании лечения выполняли уродинамическое исследование – цистометрию. При анализе результатов цистометрии проводили оценку следующих параметров: объемов наполнения мочевого пузыря к моментам возникновения первого и максимального нестабильных сокращений детрузора, давлений детрузора при первом и максимальном нестабильном сокращении детрузора, максимальную емкость мочевого пузыря. Перед началом цистометрии путем катетеризации определяли количество остаточной мочи. Уродинамические исследования проводили на уродинамической установке «DANTEC-MENUET» (Дания).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты 3-месячного комплексного лечения больных гиперактивностью детрузора указывают на его высокую эффективность. Об этом свидетельствовали как субъективная оценка своего состояния пациентами, так и положительная динамика объективных параметров (частоты мочеиспускания, результатов уродинамических исследований).

По окончании лечения 15 (22,4 %) женщин отметили полное исчезновение симптомов нарушения мочеиспускания, 42 (62,7 %) указали на улучшение, а 10 (14,9 %) – на отсутствие изменений в симптоматике заболевания. У 25 (80,6%) из 31 женщины, у которых отмечалось ургентное недержание мочи, после окончания лечения оно исчезло.

Наряду с улучшением субъективных показателей клинического течения ГМП выявлена положительная динамика объективных параметров. Так, частота мочеиспусканий за сутки снизилась с $12,1 \pm 2,5$ до начала лечения до $7,9 \pm 2,2$ после его окончания ($p < 0,01$). Комплексное лечение ГМП также способствовало улучшению уродинамических показателей, характеризующих функцию мочевого пузыря в фазу наполнения. Об этом свидетельствовало сравнение данных, полученных при уродинамическом исследовании больных с ГМП до лечения и после его окончания (таблица). После проведенной терапии наблюдали значительное увеличение объема наполнения мочевого пузыря к моменту возникновения первого нестабильного сокращения ($164,4 \pm 23,4$ мл по сравнению с $96,0 \pm 15,2$ мл до лечения, $P < 0,05$) и максимального нестабильного сокращения детрузора ($213,4 \pm 32,2$ мл по сравнению с $147,1 \pm 19,8$ мл до лечения, $P < 0,05$). Клиническим проявлением этих изменений явилось урежение частоты мочеиспускания, поскольку непроизвольный позыв возникал при значительно большем наполнении мочевого пузыря. Соответственно наблюдали и увеличение максимальной цистометрической емкости мочевого пузыря ($288,1 \pm 32,3$ мл по сравнению с $202,2 \pm 28,5$

мл до лечения, $P < 0,05$). Наряду с указанными изменениями отмечено снижение величины детрузорного давления при первом ($12,35,3$ см H_2O по сравнению с $19,1 \pm 8,1$ см H_2O до лечения) и максимальном нестабильном сокращениях ($24,8 \pm 12,2$ см H_2O по сравнению с $43,0 \pm 14,1$ см H_2O до лечения). Клиническим проявлением указанных изменений является отмечаемая пациентами способность сдерживать возникающий позыв при его появлении, тогда как до лечения это было намного труднее. У 61 (91,0%) из 67 больных отмечено увеличение максимальной емкости мочевого пузыря, а у 55 (82,1%) – объема наполнения мочевого пузыря к моменту возникновения первого позыва на мочеиспускание.

Ни у одного из наблюдаемых больных не потребовалось отмены или снижения дозы препарата. Отмечаемые побочные эффекты были обусловлены антихолинергической активностью препарата. Самой частой жалобой пациентов было появление сухости во рту, на которую указывали 20,9 % больных. Значительно реже отмечали тошноту, дискомфорт в эпигастральной области и диарею. Побочные эффекты обычно появлялись через 3–4 дня после начала лечения и исчезали после прекращения приема препарата. В процессе лечения не отмечено также нарушения эвакуаторной функции мочевого пузыря, о чем свидетельствовало отсутствие динамики в количестве остаточной мочи.

ОБСУЖДЕНИЕ

Включение в комплекс лечебных мероприятий у больных с ГМП тренировки мочевого пузыря представляется вполне оправданным. При выборе метода лечения ГМП необходимо учитывать, что за время болезни у пациентов вырабатывается своеобразный стереотип мочеиспускания, заключающийся в стремлении опорожнить мочевой пузырь как только возник даже незначительный позыв, что обусловлено страхом перед возможным неудержанием мочи. Поэтому одной из целей лечебных мероприятий у больных с ГМП является

Результаты цистометрии у женщин с гиперактивностью мочевого пузыря до и после лечения (n=67)

Показатель	До лечения	Через 3 месяца
Максимальная цистометрическая емкость мочевого пузыря, мл	$202,2 \pm 28,5$	$288,1 \pm 32,3^*$
Объем мочевого пузыря к моменту появления первого нестабильного сокращения, мл	$96,0 \pm 15,2$	$164,4 \pm 23,4^*$
Максимальное детрузорное давление при первом нестабильном сокращении, см H_2O	$19,1 \pm 8,1$	$12,3 \pm 5,3$
Объем мочевого пузыря при максимальном нестабильном сокращении, мл	$147,1 \pm 19,8$	$213,4 \pm 32,2^*$
Детрузорное давление при максимальном нестабильном сокращении, см H_2O	$43,0 \pm 14,1$	$24,8 \pm 12,2^*$
Объем остаточной мочи, мл	$18,5 \pm 7,6$	$20,1 \pm 8,3$

Примечание: * - различие достоверно по сравнению с соответствующим показателем до лечения ($p < 0,05$).

изменение этого стереотипа. Применение наряду с медикаментозной терапией детрузитолом тренировки мочевого пузыря способствовало повышению эффективности лечения. Больные, соблюдая интервал между мочеиспусканиями, старались увеличивать этот промежуток времени. Данная задача, весьма сложная для пациента при проведении тренировки мочевого пузыря в изолированном режиме, существенно облегчалась одновременным приемом антихолинергического препарата, снижающего сократительную активность детрузора. В свою очередь, тренировка мочевого пузыря позволяет добиться хорошего клинического эффекта при назначении минимальных доз лекарственного препарата, что приводит к меньшей частоте побочных эффектов, а также дает надежду на сохранение терапевтического эффекта и после окончания 3-месячного курса лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комплексная терапия ГМП, сочетающая медикаментозный и немедикаментозный методы лечения, показала свою высокую эффективность. Предлагаемая нами методика позволила добиться полного или частичного уменьшения выраженности симптоматики ГМП у 85,1% пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Abrams PH, Cardozo L, Fall M et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-Committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21:167-178
2. Mundy AR, Stephenson TP. The urge syndrome. In: Mundy AR, Stephenson TP, Wein AJ, eds. *Urodynamics: Principles, Practice and Application*. Churchill Livingstone, Edinburgh: 1984; 212-228
3. Milsom I, Abrams P, Cardozo L et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87: 760-766
4. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20 (6): 327-336
5. Abrams PH. Detrusor instability and bladder outlet obstruction. *Neurourol Urodyn* 1985; 4: P.317
6. Hinman FJr. Critique of Urodynamics. In: Krane RJ, Siroky MB eds. *Clinical Neuro-Urology*. Little, Brown, Boston:1991; 161
7. Jequier AM. Urinary symptoms in total hysterectomy. *Br J Urol* 1976; 48: 437
8. Morris AR, Mullan G, Roscioli T et al. A genetic linkage study of detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn* 2004; 23 (5/6): 404
9. Аль-Шукри СХ, Кузьмин ИВ. *Гиперактивность детрузора и ургентное недержание мочи. Пособие для врачей*. Санкт-Петербург, 2001; 48
10. Chapple CR. Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. *Urology* 2000; 55 [Suppl.5A]: 33-46
11. Wyman JF, Fantl JA. Bladder training in ambulatory care management of urinary incontinence. *Urol Nurs* 1991; 3: 11-17

Поступила в редакцию 21.07.2005 г.

© А.М.Есаян, В.Г.Сиповский, В.А.Титова, И.К.Клемина, Р.В.Дурасов, 2005
УДК 616.153.962.4-07

А.М. Есаян, В.Г. Сиповский, В.А. Титова, И.К. Клемина, Р.В. Дурасов

СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ ВТОРИЧНОЙ БОЛЕЗНИ ОТЛОЖЕНИЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

A.M. Essaian, V.G. Sipovsky, V.A. Titova, I.K. Klemina, R.V. Durasov

A CASE OF DIAGNOSIS OF SECONDARY DISEASE OF MONOCLONAL IMMUNOGLOBULIN DEPOSITION

Кафедра нефрологии и диализа, научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: болезнь отложений легких цепей иммуноглобулинов, болезнь отложения тяжелых цепей иммуноглобулинов, болезнь отложения легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов, болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов.

Key words: light Ig chain deposition disease, heavy Ig chain deposition disease, light and heavy Ig chain deposition disease, monoclonal Ig deposition disease.

Неамилоидные формы гломерулопатий, напоминающие диабетический гломерулосклероз, известны с конца 50-х годов прошлого века. Они наиболее часто встречаются при множественной миеломе [1,2]. Сначала, исследование этих заболеваний позволило идентифицировать наличие депозитов в базальных мембранах и экстрацеллюлярном матриксе, в составе которых были легкие цепи иммуноглобулинов (ИГ) [3,4]. Затем наряду с легкими цепями в составе отложений были обнаружены тяжелые цепи ИГ [5]. Впоследствии, наличие тяжелых цепей при отсутствии легких цепей ИГ позволило классифицировать эти заболевания как болезнь отложений легких цепей иммуноглобулинов (БОЛЦИГ), болезнь отложений тяжелых цепей иммуноглобулинов (БОТЦИГ), а также болезнь отложения легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов (БОЛТЦИГ).

В совокупности данная группа заболеваний имеет общее терминологическое обозначение как болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов – БОМИГ [6]. Данная патология относится к так называемым парапротеинозам, которые характеризуются вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, в том числе и почечной паренхимы. Однако до настоящего времени адекватная дифференциальная диагностика БОМИГ остается весьма проблематичной, что может сказываться на качестве и своевременности лечебных мероприятий. В связи с этим ниже мы приводим наблюдение, иллюстрирующее возможность диагностики БОМИГ.

Больной В., пенсионер, поступил в клинику 28.04.2004 г. в плановом порядке с жалобами на высокие цифры артериального давления (АД) и отеки нижних конечностей.

Из анамнеза известно о повышении АД с 1989 года, не лечился. Ухудшение состояния с 2003 года, когда появились головные боли и головокружения. В феврале 2004 года был госпитализирован в НИИ скорой помощи по поводу гипертонического криза. При обследовании в моче белок 0,03 г/л, креатинин сыворотки крови (Cr) – 0,13 ммоль/л, Hb – 113 г/л, СОЭ – 42 мм/ч. Получал терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), бета-блокаторами, арифеном, ноотропилем. Несмотря на улучшение самочувствия, сохранялись высокие цифры АД, появились отеки и одышка. С 01.04.2004 по 22.04.2004 находился на стационарном лечении в одном из стационаров Санкт-Петербурга в связи с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. В анализе мочи протеинурия – 0,4–0,44 г/л, Cr 0,14–0,24 ммоль/л.

При поступлении состояние средней тяжести, сознание ясное, рост 162 см, кожные покровы чистые, суставы не изменены. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно, отмечаются отеки голеней и стоп.

Пульс 80 уд./мин., ритмичный, обычных свойств. Границы абсолютной и относительной сердечной тупости не изменены. Тоны сердца приглушены, 1 тон ослаблен, 2 тон ослаблен на аорте, отмечается систолический шум. Артериальное давление 180/160. При перкуссии ясный легочный звук, границы легких не изменены. Дыхание жесткое, хрипов нет. Язык влажный, чистый. Живот мягкий безболезненный. Печень не увеличена.

Клинический анализ крови: Hb – 104 г/л, Eг – $3,5 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель – 0,89, тромбоциты $453 \times 10^9/л$, L – $11,8 \times 10^9/л$ (палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 71%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 21%, моноциты – 6%), СОЭ – 46 мм/ч. Биохимическое исследование сыворотки крови: общий белок – 56 г/л, (альбумины – 48%, глобулины – 52%, α_1 – 7,0%, α_2 – 18,4%, β – 11,3%, γ – 15,3%), Cr – 0,29 ммоль/л, мочевина – 15,7 ммоль/л, мочевая кислота – 0,38 ммоль/л, холестерин – 8,2 ммоль/л, глюкоза – 4,9 ммоль/л, билирубин общий – 9,8 ммоль/л, АСАТ – 0,32, АЛАТ – 0,26, щелочная фосфатаза – 2,1,

калий 6,0 ммоль/л, протромбиновый индекс – 104%, фибриноген 5,55 г/л. Пробы на HCVAb и HBs Ag отрицательные, форма 50 отрицательная. Иммунологическое исследование сыворотки крови: циркулирующие иммунные комплексы – 0,045 усл.ед., активность комплемента – 110,2 усл. ед., IgA-0,79 г/л, IgM-1,29 г/л, Ig G- 6,74 г/л, свободные легкие цепи каппа типа – >150 мкг/мл, свободные легкие цепи лямбда-типа 0,49 мкг/л, ревматоидный фактор 1:320, антинуклеарный фактор 1:80, рANCA – <1:40, сANCA < 1:40, свободные легкие каппа цепи в моче – >4,5 мкг/мл, свободные лямбда цепи в моче 0,046 мкг/мл, антитела к двуспиральной ДНК 5,57.

Электрокардиографически регистрировался синусовый ритм, нарушение внутрижелудочковой проводимости по правой ножке пучка Гиса, возможное увеличение левого предсердия. Гипертрофия левого желудочка с вторичными изменениями реполяризации. Изменения реполяризации в области верхушки по типу субэпикардиальной ишемии.

УЗИ почек. Повышение эхогенности паренхимы почек. Пирамиды по форме приближаются к треугольной, до 1,3 см в диаметре. Умеренная неоднородность чашечно-лоханочной системы. Отток не нарушен.

Доплерография почечных артерий: лоцируются только дистальные отделы почечных артерий без стенотических изменений. Скоростные показатели в дистальном отделе правой почечной артерии и внутрипочечно – по нижней границе нормы, слева – умеренно снижены; RI, PI умеренно повышены; кровоток в дуговых артериях снижен с обеих сторон.

Общий анализ мочи. 29.04.2004. Цвет – с/ж, реакция – щелочная, относительная плотность – 1010, белок – 7.3 г/л, L-0-1 в п/зр, Eг-6-8 в п/зр., увеличенное количество гиалиновых цилиндров. 05.05.2004 цвет – с/ж, реакция – кислая, относительная плотность – 1016, белок – 5.1 г/л, L – 0-2 в п/зр., Eг – 0 – 1 – 6 в п/зр.

Концентрации в сыворотке крови: креатинина – 0,3 ммоль/л, мочевины – 15,900 ммоль/л, калия – 5,7 ммоль/л, натрия – 142 ммоль/л, кальция общего – 2,42 ммоль/л, кальция ионизированного – 1,09 ммоль/л, хлора – 102,00 ммоль/л, неорганического фосфора – 2,52 ммоль/л. Клиренс креатинина – 16,47 мл/мин, суточная потеря белка (СПБ) – 7,9 г, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), оцененная по формуле MDRD7 – 18,28 мл/мин.

Данные патоморфологического исследования нефробиоптата.

При светоптическом исследовании в срезах корковый и мозговой слой с числом клубочков 13 из них 4 склерозированы полностью, у 2 отмечаются фиброзные полулуния, у 2 имеются сращения петель капилляров с капсулой. В клубочках отмечается резкое расширение мезангиального матрикса за счет отложения эозинофильных, PAS+, глыбчатых масс и сегментарная гиперклеточность с единичными лейкоцитами. Просвет капилляров клубочков сужен, местами облитерирован за счет отложения фуксинофильных масс. Массы локализуются субэндотелиально, интрамембранозно с расщеплением базальной мембраны в этих участках. При серебрении описанные массы являются аргентонегативными структурами. Большая часть относительно сохранных клубочков имеет лобулярную структуру. В интерстиции наблюдается диффузно-очаговый склероз с очаговой лимфо-гистеотитарной инфильтрацией. В участках лей-

коцитарных инфильтратов выявляется избыточное количество плазматических клеток, иногда по своим размерам и структуре напоминающие плазмобласты. Эпителий канальцев находится в состоянии зернистой и гиалиново-капельной дистрофии, а также имеет признаки атрофии. Отмечается ленто-подобное утолщение базальных мембран канальцев, преимущественно дистальных (рис. 1), почечной паренхимы. В артериях мышечного и мышечно-эластического типа наблюдается выраженный гиперэластоз. При исследовании препаратов с реакцией конго-рот как светоптической, так и в поляризованном свете достоверных данных о позитивной реакции не имеется.

Электронномикроскопически исследованы два клубочка. Клубочки умеренно гиперклеточны. Мочевое пространство относительно сужено, содержит белковый детрит. Отдельные подоциты гипертрофированы. Содержат вакуоли разных размеров. Ножковые отростки подоцитов деформированы и утрачены на большинстве капиллярных петель. Базальные мембраны преимущественно нормальной толщины. Очагово расширена lamina rara interna. Субэндотелиально и в парамезангиальных областях локализуются массивные отложения глыбчатого характера, высокой электронной плотности (рис. 2). Кроме того, данные отложения местами располагаются интрамембранозно. Эндотелий отечен, просветы капилляров сужены.

При иммунофлуоресцентном исследовании в клубочках локализуется ИГ – негативные массы, по периферии дающие позитивную реакцию на IgM и C3 фракцию комплемента. Кроме того, в просвете канальцев наблюдались выраженные отложения иммуноглобулинов.

Иммуногистохимическое исследование на парафиновых срезах позволило установить локализацию специфического продукта реакции на каппа-цепи ИГ в мезангиальном матриксе и базальных мембранных капиллярных петель, а также в цитоплазме, частично базальной мембране эпителия канальцев, стенках сосудов (рис. 3). Продукт реакции на лямбда-цепи ИГ так же идентифицируется в вышеперечисленных структурах, но в меньшем количестве (рис. 4). Кроме того, продукт реакции на каппа и лямбда-цепи локализовался в цитоплазме клеток плазматического ряда.

Общее заключение: Полученные данные позволяют оценить обнаруженные изменения как проявления паранеопластического или плазматической дискразии (болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов).

30.06.2004. Выполнена стерильная пункция. Заключение: пунктат костного мозга богат клеточными элементами. Гранулопоэз зрелый, росток сужен. Эритропоэз нормобластический, уменьшено количество моноцитов, лимфопоэз представлен скудно, мегакариоциты полифрагментированы, активны. Резко увеличено количество плазматических клеток (45,6%).

Заключение гематолога: у пациента миеломная болезнь III A ст. с поражением почек. Рекомендовано лечение в гематологическом отделении.

БОМИГ – системное заболевание, при котором отложение фрагментов легких цепей ИГ может протекать асимптоматично и обнаруживаться только во время аутопсии. Основными клиническими проявлениями БОМИГ является патологи-

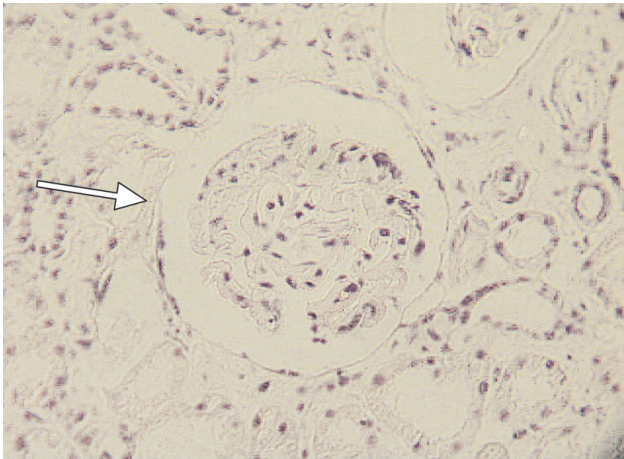


Рис. 1. Гистохимическая реакция с конго-рот. В структурах клубочка больного В. не имеется позитивных преципитатов (окрашивание в красный цвет) – белая стрелка ув. X 100.

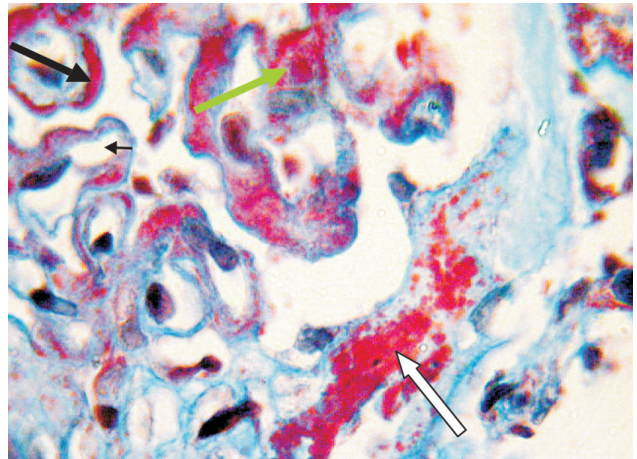


Рис. 2. Морфологическая характеристика отложения фуксинофильных депозитов в структурах клубочка больного В. Фуксинофильные депозиты локализуются в мезангии (зеленая стрелка), субэндотелиально, интрамембранозно с расщеплением базальной мембраны в этих участках (черная стрелка), а также в капсуле Шумлянского-Боумана (белая стрелка) (окраска трихром, ув. X 600).

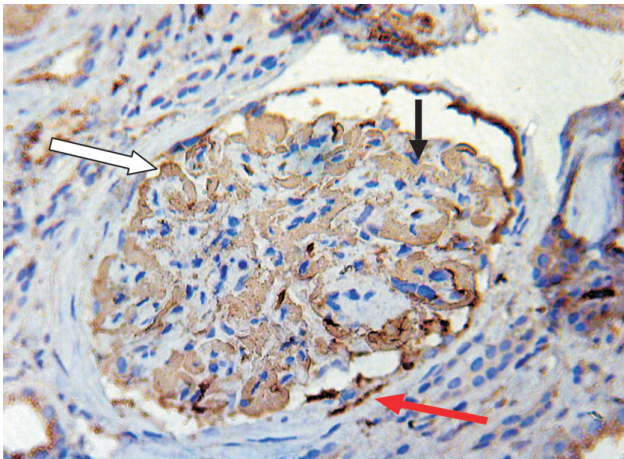


Рис. 3. Иммуноцитохимический маркер отложения каппа – фрагментов легких цепей иммуноглобулинов в структурах клубочка больного В. Иммуноцитохимически выявляется отчетливая диффузная локализация каппа-цепи фрагментов легких цепей иммуноглобулинов в мезангии клубочка (черная стрелка) и субэндотелиально (белая стрелка), а также в капсуле клубочка (красная стрелка) в виде гомогенных депозитов коричневого цвета (ув.120).

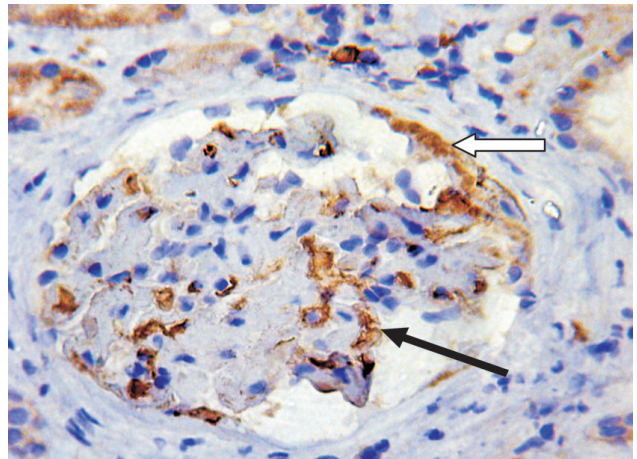


Рис. 4. Иммуноцитохимический маркер отложения лямбда-фрагментов легких цепей иммуноглобулинов в структурах клубочка больного В. Иммуноцитохимически лямбда-фрагменты легких цепей иммуноглобулинов выявлялись в виде фрагментарных депозитов субэпителиально (черная стрелка) и частично в капсуле клубочков (белая стрелка) (ув. X 120).

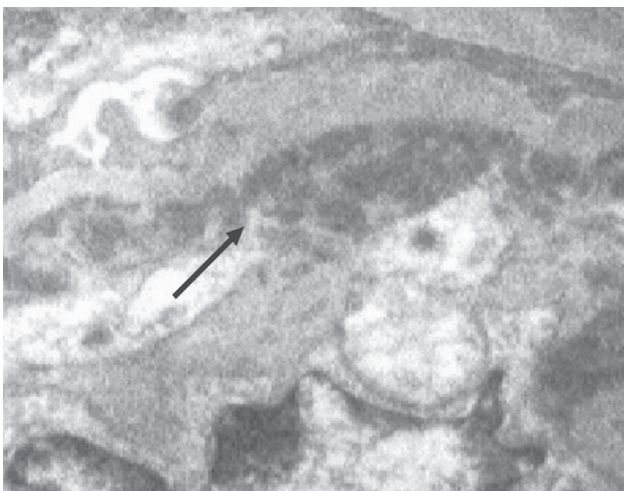


Рис. 5. Электронограмма фрагмента капиллярной петли клубочка. Субэндотелиально определяются крупногранулярные отложения электронноплотного вещества (стрелка). Увеличение 10 тыс.

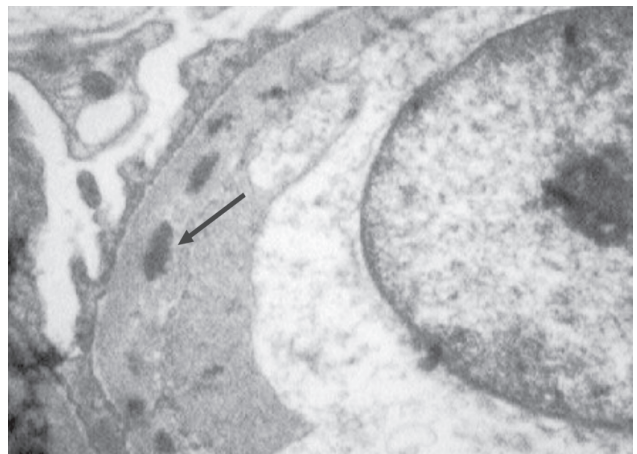


Рис. 6. Электронограмма фрагмента капиллярной петли клубочка. Локусы отложений электронноплотного вещества внутри базальной мембраны (стрелка). Увеличение 15 тыс.

ческая симптоматика со стороны сердца и почек. Патология почек при БОМИГ проявляет себя обычно протеинурией и почечной недостаточностью. У 23–53% больных выявляется альбуминурия в сочетании с нефротическим синдромом. Однако только у 25% больных может обнаруживаться тубулоинтерстициальный синдром. Обычно альбуминурия не коррелирует со степенью выраженности нодулярного гломерулосклероза и может иметь место при отсутствии существенных структурных признаков повреждения клубочка (при светооптическом исследовании биоптатов) у данных больных. Гематурия же встречается несколько чаще (30–69%). Важным проявлением БОМИГ является почечная недостаточность, которая встречается у 90% больных.

По данным Р.М.Ронсо и соавт. [6] диагноз БОМИГ может быть заподозрен у любого пациента старше 50 лет с нефротическим синдромом или прогрессирующим тубулоинтерстициальным нефритом или эхокардиографически выявленной диастолической дисфункцией, а также увеличением количества компонентов легких цепей моноклональных ИГ в сыворотке крови и/или моче. Аналогичная комбинация клинических проявлений может быть у больных с AL амилоидозом. Однако амилоидоз наиболее часто бывает связан с избытком лямбда – фрагмента легких цепей ИГ, в отличие от БОМИГ, где преобладают каппа-фрагменты легких цепей. Кроме того поскольку чувствительность используемых методов невысока у 15%–30% пациентов, окончательная дифференциальная диагностика БОМИГ осуществляется при патоморфологическом исследовании тканевых фрагментов больных (как правило, это нефробиоптаты) с использованием иммуноморфологического и электронномикроскопического исследования наряду с классическими гистологическими методиками.

Так при светооптическом исследовании в отличие от амилоидоза при БОМИГ отсутствует положительная реакция депозитов при окрашивании срезов конго-рот. Вместе с тем применение иммуноморфологических методов с использованием антител к каппа и лямбда фрагментам легких цепей ИГ, наряду с IgG, IgM, IgA, C3, C1q, позволяет не только определить преобладание того или другого компонента в составе отложений, но и определить их структурную локализацию. На основе этих исследований также можно дать полуколичественную оценку объема и интенсивности отложений соответствующих депозитов. Ультраструктурный анализ, проводимый при исследовании биоптатов на электронном микроскопе, позволяет типировать структурные особенности как самих депозитов, так

и их локализацию, которые в зависимости от генеза имеют разные проявления. Так, при БОМИГ депозиты откладываются в виде неорганизованных гранулярных структур в отличие от амилоидоза и/или криоглобулинемии, где идет формирование микротрубочек или фибрилл. У нашего пациента наблюдалось большинство клинических и патоморфологических признаков, соответствующих вышеперечисленным. Они свидетельствовали о наличии плазмноклеточной дискразии в виде БОМИГ по типу БОЛЦИГ. В частности клинически отмечались проявления нефротического синдрома, избыток в сыворотке крови и моче каппа и лямбда фрагментов легких цепей ИГ, дисфункции миокарда, а также избыток антинуклеарного и ревматоидного фактора и др. Светооптически выявлялось отложение конго-рот отрицательных (рис. 1), эозинофильных PAS и фуксин положительных гомогенных масс в различных структурах клубочка, а также в стенках крупных сосудов (рис. 2). Гомогенные отложения имели глыбчато-гранулярный характер и локализовались, как в мезангиальных областях, так и субэндотелиально, а иногда интрамембранозно (рис. 5). Иммунофлуоресценный метод не позволил идентифицировать природу отложений, однако иммуногистохимически (рис. 3.4) основная масса отложений была позитивна при инкубации с антителами к каппа и лямбда-фрагментам легких цепей ИГ. При этом по объему отложений явно доминировали каппа-фрагменты (рис. 3).

Таким образом, клинические и патоморфологические данные взаимодополняя друг друга позволили предположить наличие у больного плазмноклеточной дискразии в виде БОЛЦИГ. Хотя признаки БОЛЦИГ и БОТЦИГ сходны, но все же между ними существуют определенные различия. Так, для БОТЦИГ свойственно развитие нодулярного склероза при незначительном отложении депозитов в базальных мембранах клубочков в сочетании с массивным отложением комплемента. Кроме того, для БОТЦИГ, в отличие от БОЛЦИГ, не характерно экстраренальное отложение депозитов.

Особенностью данного случая можно считать, что анализ клеточных популяций свободных клеток стромы почки на гистологических препаратах показал избыточное количество клеток плазматического ряда в так называемых круглоклеточных инфильтратах. При этом в этих клетках иммуногистохимическая реакция на каппа и лямбда цепи была отчетливо положительной (рис. 4). Это позволило заподозрить развитие у больного начальных этапов миеломной болезни. Обычно дальнейшее обследо-

вание больных с признаками плазматочной дис-
 кразии и подозрением на миелому связано с прове-
 дением пункционной биопсии костного мозга, с
 целью оценки изменений соответствующего звена
 гемопоэза. Исследование миелограммы нашего па-
 циента выявило повышенное содержание (46,5%)
 плазматочных клеток в пунктате костного мозга, что по-
 зволило остановиться на диагнозе множественной
 миеломы. На наш взгляд представленное наблю-
 дение согласуется точкой зрения о том что у бо-
 лее чем 50% больных с плазматочной
 дискразией выявляется множественная миелома.
 Наиболее часто миелома является субстратом для
 развития БОМИГ и отмечается у 40–50% боль-
 ных с так называемой чистой БОМИГ, а также у
 90% пациентов с БОЛЦИГ. БОМИГ часто явля-
 ется проявлением ранних стадий течения миело-
 мы при отсутствии на момент исследования

детектированного злокачественного процесса, иног-
 да даже при длительном – 10-летнем течении [6].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kobernick SD, Whiteside JH. Renal glomeruli in multiple myeloma. *Lab Invest* 1957; (6): 478-548
2. Sanchez LM, Domz CA. Renal patterns in myeloma. *Ann Intern Med* 1960; 52: 44-54
3. Antonovych TT. Light chain deposits in multiple myeloma. *Lab Invest* 1974; 30: 370A
4. Randall RE, Williamson WC, Mullinax F et al. Manifestations of systemic light chain deposition. *Am J Med* 1976; 60: 293-299
5. Preud'homme JL, Morel-Maroger L, Brouet JC et al. Synthesis of abnormal heavy and light chains in multiple myeloma with visceral deposition of monoclonal immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 1980; 42: 545-55
6. Ronco PM, Alyanakian M-A, Mougenot B et al. Light chain deposition disease: a model of glomerulosclerosis defined at the molecular level. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1558-1565

Поступила в редакцию 05.09.2005 г.

© Н.Н.Смирнова, 2005
УДК 616.631.11:616.61]-056.7

Н.Н. Смирнова

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ НЕФРОГЕННОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

N.N. Smirnova

HEREDITARY FORMS OF NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS

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

Ключевые слова: нефрогенный несахарный диабет, аргинин-вазопрессин, рецепторы, аквапорины.

Key words: nephrogenic diabetes insipidus, arginine-vasopressine, receptors, aquaporines.

Нефрогенный несахарный диабет (ННД) – заболевание, характеризующееся отсутствием чувствительности собирательных трубочек нефрона к действию антидиуретического гормона (АДГ) – аргинин-вазопрессина и неспособностью почки концентрировать мочу. Нарушения чувствительности почек к АДГ традиционно принято разделять на две группы – первичные, или наследственные аномалии, и вторичные нарушения передачи сигнала и реакции почки на гормональное воздействие. Последняя группа считается приобретенной патологией. Основные данные о патогенезе и клинических вариантах первичного и вторичного ННД великолепно представлены в обзоре Я.Ю. Багрова, опубликованном в 3-м номере журнала «Нефрология» за 1997 год [1]. Цель настоящей публикации – проанализировать генетические и фенотипические проявления врожденного ННД, используя публикации последних 5–8 лет, и представить результаты собственного долгосрочного наблюдения за пациентом с первичным ННД.

Врожденный ННД считается редким наследственным заболеванием. В зависимости от ареала и обследованного контингента его частота сильно колеблется. Так, в Европе, по мнению датских клиницистов, она составляет 1: 500 000 населения [2]. В Канаде в провинции Квебек на 1 миллион мальчиков, родившихся живыми, выявляется 8,8 случаев ННД; в провинциях Nova Scotia и New Brunswick частота этой патологии в 6 раз выше [3].

Причины первичных нарушений гормонального сигнала (наследственные аномалии) можно разделить на 5 групп: 1) изменение количества и аффинности рецепторов; 2) нарушения взаимодействия рецепторов с G-белками; 3) ускоренная дегградация вторичного посредника – цАМФ; 4) нарушения свойств водных каналов; 5) нарушение

реакции целой почки на гормональный сигнал (укорочение петли нефрона, олигомеганефрония, синдром Фанкони) [1]. Подавляющее большинство случаев врожденного ННД связано с патологией рецепторов. В настоящее время изучено 3 подтипа в семействе рецепторов вазопрессина (ВП). Рецептор V1a локализован в мембранах гладких мышц и опосредует прессорное действие гормона путем активации фосфолипазы C. Рецептор V1b выявлен в аденогипофизе, где опосредует АКТГ-рилизинг-эффект ВП [4]. Рецептор V2 локализован главным образом (если не исключительно) в почке и оказывает свое влияние через сопряженный с ним аденилат-циклазный путь трансмиссии гормонального сигнала [5]. Установлено, что рецептор экспрессируется в кортикальных и медулярных отделах собирательных трубок и в толстом восходящем сегменте петли Генле. В собирательных трубках рецептор V2 сосредоточен главным образом в базолатеральных мембранах клеток [5]. Ген рецептора V2 у человека локализован в длинном плече X-хромосомы. Все рецепторы ВП обладают структурно-функциональной организацией, характерной для обширного семейства связывающих G-белок рецепторов. Присоединение ВП к рецептору V2 приводит к активации аденилатциклазы путем изменения состояния сопрягающего гетеротримерного G-протеина. Известно несколько типов G-белков: Gs, Gi, Go. В регуляцию активности аденилатциклазы вовлечены главным образом белки Gs (стимулирующие) и Gi (ингибирующие). Gs-белки являются сопрягающими в системе ВП – рецептор – аденилатциклаза и осуществляют трансдукцию гормонального сигнала через клеточную мембрану. Активация аденилатциклазы приводит к повышению гидролиза АТФ с образованием цАМФ, который и является внут-

риклеточным посредником гормонального эффекта [5]. Завершающим этапом цепи реакций, стимулированных ВП, является увеличение проницаемости апикальной мембраны эпителиальных клеток для потока воды по осмотическому градиенту. Белки, формирующие в мембране клетки водные каналы, названы аквапоринами (AQP). AQP составляют семейство собственно мембранных белков. В почке экспрессируется по крайней мере 4 типа аквапоринов. В настоящее время лучше всего изучен AQP-2. Он может обратимо перемещаться из внутриклеточных везикул к апикальной мембране благодаря ВП-стимулированному механизму. Ген AQP-2 локализован в хромосомном регионе 12q-13 [6]. Изучена его структурная организация. ННД человека в 90% случаев связан с мутацией гена V2-рецептора. Пациенты этой группы в основном лица мужского пола. Анализ родословных доказывает рецессивный тип наследования, связанный с X-хромосомой. В литературе на сегодняшний день описано 155 мутации этого гена в 239 семьях [7]. Функциональный анализ мутаций гена V2-рецептора выявил 2 рода нарушений. В большинстве случаев мутированный рецептор остается в цитоплазме и не может достичь апикальной плазматической мембраны. Другой вариант – мутированный рецептор. Встроившись в мембрану, он не в состоянии связаться со своим лигандом и передать сигнал на пострецепторный этап [7]. Примерно в 10% изученных родословных врожденный ННД наследуется по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу. В этих семьях обнаружены мутации гена, кодирующего AQP-2. Всего описано 11 мутаций этого гена. Мутации AQP-2 также функционально делятся на 2 типа. В 10 из 11 известных мутаций измененный AQP-2 локализован в эндоплазматическом ретикулуле или в аппарате Гольджи и не может быть транслоцирован на апикальную мембрану. AQP-2, если он встроен в плазматическую мембрану, в принципе способен обеспечивать проницаемость воды. Только одна мутация гена AQP-2 (T125M, G175R), будучи прикрепленной к апикальной мембране, не выполняет эту функцию [7].

С доминантным типом наследования связывают мутацию AQP-2 E258K. В отличие от мутации гена AQP-2 при рецессивных формах ННД такой мутированный аквапорин способен образовывать гетеротетрамёрные структуры с неповрежденными аквапоринами, препятствуя их продвижению к мембране. Образование таких комплексов и связывают с доминантным типом наследования ННД [8–12]. Еще один тип мутации AQP-2, обеспечивающий доминантный тип наследования ННД, свя-

зан со сдвигом рамки (frame shift), что вызывает движение AQP-2 не к апикальной, а к базолатеральной мембране клетки [13].

Нормальные рецепторы V2 не только участвуют в регуляции водной проницаемости, но и выполняют ряд других функций, в частности – взаимодействуют с факторами свертывания крови (фактор VIII, фактор Виллебранда). Мутированные рецепторы лишены этой функции. На этом феномене основан генетический дифференциальный диагноз между мутациями рецептора V2 и AQP-2. Отсутствие изменений осмоляльности мочи, концентрации в крови факторов VIII и Виллебранда в ответ на инфузию 1-деамино-8-Д-аргинин-вазопрессина доказывает мутацию гена рецептора V2 [14, 15].

Фенотипически пациенты, имеющие мутацию V2 и AQP-2, неразличимы. Клиническая картина врожденного ННД отличается большим разнообразием. Практически каждый пациент, помимо патогномоничных симптомов – полиурии, полидипсии, отсутствия реакции на АДГ, демонстрирует свои особенности развития заболевания, осложнения и ответ на терапию. Молекулярно-генетические исследования направлены на установление параллелей между биохимическими нарушениями и фенотипическими проявлениями. Попытки выделить «мягкие» и «жесткие» мутации аналогично градации при муковисцидозе, для ННД пока не убедительны. К настоящему моменту только 3 мутации рецептора V2 ассоциированы с «мягким» фенотипом ННД, – P322S, D85N, G201D [16]. «Мягкие» мутации, в частности P322S, фенотипически проявлялись поздней диагностикой ННД, отсутствием задержки в физическом или умственном развитии и значимым увеличением осмоляльности мочи после внутривенной инфузии 1-деамино-Д-аргинин-8-вазопрессина. In vitro P322S-мутированные рецепторы были способны частично активировать гуанилат/циклазную систему в противовес другому типу мутации рецептора V2 – P322H [17, 18]. Признается, что одна и та же мутация в одной семье может вызывать ННД легкого и тяжелого типа [16]. Авторы предполагают, что это может быть связано как с генетическими механизмами, так и с внешними факторами. Упоминается об эпигенетических воздействиях, способных инактивировать оба гена, кодирующих рецептор как V2, так и AQP-2 [19]. Эти данные, на наш взгляд, меняют представление о вторичных формах ННД как о сугубо приобретенных.

Клинические проявления врожденного ННД у женщин встречаются значительно реже, чем у мужчин. Характер генетических нарушений в та-

ких случаях – предмет особых исследований. В ряде публикаций представлены женщины – пациентки с ННД – гетерозиготы с мутациями гена рецептора V2. Предполагаемый механизм поломки – инактивация части X-хромосомы (skewed x-inactivation). Японские генетики описали семью, 6 членов которой имели мутацию гена рецептора V2 по типу G-инсерции в нуклеотиде 804. Три женщины из этой семьи имели проявления различной степени выраженности симптомов ННД. Все они обладали как нормальными, так и мутированными генами. Инактивированные участки X-хромосом этих пациенток были изучены методом определения метилированного тринуклеотида. Степень выраженности этой реакции соответствовала степени тяжести клинических симптомов ННД. Тот же дефект обнаружили голландские врачи, обследуя 3 семьи, в которых симптомы ННД разной степени выраженности отмечались как у мужчин, так и у женщин. Женщины были гетерозиготами гена рецептора V2, при этом – гомозиготами гена AQP-2 и имели skewed-инактивированную X-хромосому [21]. Поздние проявления ННД, спровоцированные тотальной резекцией желудка, связанные с миссенс-мутацией гена рецептора V2, описаны у 56-летней женщины [22]. Этот факт еще раз заставляет усомниться в том, что вторичные, то есть поздно проявляющиеся под влиянием внешних воздействий, случаи ННД являются приобретенными. Вероятно, большинство таких случаев – следствие «мягких» мутаций, скомпенсированных до определенного момента.

Патогномоничными симптомами несахарного диабета являются полиурия и вторичная полидипсия. У детей первых недель жизни полиурия может осложниться тяжелой гипернатриемической дегидратацией [23]. Однако чаще в первые месяцы жизни пациента проявления ННД неспецифичны [2]. На первый план выступают другие симптомы. По данным детского отделения Университетского госпиталя в Nijmegen (Нидерланды) из 30 пациентов мужского пола с врожденным ННД у большинства (26 мальчиков, или 87%) диагноз установлен в первые 2,5 года жизни. Основными симптомами у детей младшего возраста были рвота, анорексия, дистрофирование, эпизоды лихорадки и запоры. У большинства пациентов показатели роста оставались ниже 50-го центиля по отношению к возрастным в течение всех лет наблюдения. В то же время отношение массы тела к росту, сниженное в первые годы жизни, затем скачкообразно увеличивалось [24]. По данным японских педиатров, описавших результаты наблюдения за 8 пациентами с ННД, главными жалобами у всех

детей были лихорадка неясной природы, отставание в физическом развитии и низкий рост. Авторы утверждают, что полиурия и полидипсия не всегда являются главными симптомами врожденного ННД. В одном случае диагноз был обоснован только по результатам нагрузочного теста с 5% гипертоническим раствором [25]. При комплексном обследовании пациентов с ННД особое внимание уделяется состоянию органов мочевой системы. В большинстве случаев у пациентов развивается необструктивный уретерогидронефроз и нейрогенная дисфункция мочевого пузыря как осложнение выраженной хронической полиурии. Так, израильские педиатры наблюдали группу из 7 пациентов с аутосомно-рецессивной формой ННД, диагностированной в первые месяцы жизни, вызванной мутацией гена AQP-2. Гидронефроз установлен у всех детей, начиная с трёхлетнего возраста. К четырём годам у всех детей был увеличен мочевой пузырь. Все семеро страдали ночным энурезом после 6 лет. У двоих пациентов в 7 и в 10 лет сохранялось и дневное недержание мочи [26]. Японские нефрологи сообщают о 47-летнем пациенте с ННД, выявленном с рождения, и с двухсторонним необструктивным гидронефрозом [14]. Необструктивный гидронефроз и гипорефлекторную дисфункцию мочевого пузыря в большинстве случаев надо рассматривать как осложнение массивной хронической полиурии. Очевидно, возможно сочетание врожденной патологии органов мочевой системы с ННД, генетическую природу которого еще предстоит выяснить. Так, описан так называемый «синдром клапана мочевого пузыря» (Valve Bladder Syndrome), включающий клапан задней уретры, дилатацию верхних мочевых путей, утолщение стенок пузыря, недержание мочи и ННД [27]. Сообщается о сочетании врожденной аномалии нижней части позвоночника с ННД [28]. Практическая значимость этих наблюдений – необходимость исключить нарушения уродинамики и патологию позвоночника у лиц с полиурией и полидипсией. Ни в одном исследовании не удалось доказать значимого снижения функций почек помимо концентрационной [25, 26]. В литературе приводится несколько случаев сочетания врожденного ННД с артериальной гипертензией. В частности, представлены данные обследования 24-летнего юноши с врожденной формой ННД, вызванного мутацией гена рецептора V2. Артериальная гипертензия выявлена в возрасте 8 лет. У пациента обнаружена высокая активность ренина плазмы. Поскольку на фоне лечения гидрохлортиазидом уменьшился объем мочи и снизилось артериальное давление, авторы пола-

гают, что в данном случае стойкая гипертензия в значительной степени поддерживалась ренин-ангиотензиновой системой, активированной дегидратацией [29]. При суточном мониторинговании артериального давления у 47-летнего пациента с врожденной формой ННД выявлены значительно большие колебания, чем у мужчин того же возраста с эссенциальной гипертензией. Авторы публикации связывают это со значительными суточными колебаниями водного баланса при ННД [30]. Таким образом, артериальную гипертензию можно рассматривать как одно из осложнений ННД у пациентов подросткового и более старшего возраста.

Наряду со значительной задержкой физического развития, одним из основных осложнений врожденного ННД считается и задержка умственного развития. Однако психометрические обследования пациентов с врожденным ННД малочисленны и методически не всегда корректны. Проведенные в Нидерландах обследования 17 пациентов с ННД не позволили говорить о снижении интеллекта у этих больных. У 8 из 17 выявлен дефицит внимания и гиперактивность; у 7 из 10 тестированных оказался низкий показатель краткосрочной памяти. Исследователи полагают, что частота задержки умственного развития у пациентов с врожденным ННД значительно ниже, чем считалось раньше [31].

Традиционное лечение ННД включает гипохлоридную диету и назначение трихлорметиазида (ТХТ). Однако монотерапия ТХТ у большинства больных дает весьма умеренный и временный эффект [25, 26]. Более эффективна комбинация ТХТ с другими препаратами. Так, японские клиницисты, последовательно опробовав комбинацию ТХТ с ацетаметаценом, триамтереном, амилоридом, пришли к заключению, что все 3 пары препаратов способствуют уменьшению диуреза на 20% больше, чем при монотерапии ТХТ. Осмоляльность плазмы и мочи и клиренс свободной воды были также сходны на фоне всех трёх комбинаций. Однако только при сочетании ТХТ с амилоридом не наблюдалось метаболического ацидоза, экскреция калия с мочой была минимальной, а концентрация калия в плазме – максимальной [32]. Преимущество комбинации ТХТ с амилоридом признают и другие авторы. Отмечен стойкий положительный результат не только в отношении снижения диуреза, но и в плане физического и интеллектуального развития детей при отсутствии побочных явлений [33]. Подчеркивается хорошая переносимость комбинации ТХТ с амилоридом при продолжительном – в течение 5 лет – курсе лечения. Заслуживает внимания комбинация ТХТ с ингибитором циклоокси-

геназы-2 – рофекоксибом. Американские неонатологи успешно применили её для лечения мальчика в возрасте 1 месяц [23]. Ряд публикаций посвящен применению десмопрессина у пациентов с доказанным нефрогенным несахарным диабетом. Установлено, что комбинация десмопрессина с тиазидом может быть полезна для детей с врожденным ННД, у которых сохранилась частичная чувствительность к десмопрессину [34]. Предполагается, что десмопрессин может действовать и на экстраренальные мишени, такие, как ЦНС. Так, удалось полностью прекратить ночной энурез у двоих детей с ННД, вызванным мутацией гена AQP-2, в сочетании с наследственным первичным энурезом [35].

Как уже отмечалось, молекулярной основой большинства мутаций генов рецептора V2 и AQP-2 является задержка соответствующих функциональных протеинов в эндоплазматическом ретикулеуме или в аппарате Гольджи и их неспособность встроиться в плазматическую мембрану. Весьма перспективны разработки особых лигандов с фармакологической селективностью, так называемых химических или фармакологических компаньонов, способных высвобождать протеины рецепторов V2 и AQP-2 из внутриклеточных ловушек [6, 36]. Если эти исследования выйдут на уровень клинических испытаний, это будет принципиально новый подход к лечению не только ННД, но и целого ряда других, так называемых «конформациональных болезней». Еще один принципиально новый подход к лечению ННД – функциональное восстановление мутированных рецепторов V2 другими ко-экспрессированными полипептидными рецепторами [37].

Представляем собственное долгосрочное наблюдение за пациентом с наследственным ННД.

Алексей К., 22 лет, наблюдается нами с трёхмесячного возраста. В настоящее время в семье известно о троих лицах мужского пола, включая пробанда, имеющих почечную форму несахарного диабета. В семье помнят о братьях-близнецах, страдавших постоянной жаждой и выделявших очень много мочи. Эти братья рано погибли и не оставили потомства. Женщин, имевших подобные симптомы, в семье не было. Таким образом, четко прослеживается связь с полом.

Мальчик от 3-й беременности, 2 срочных родов. Старший брат здоров, имеет здорового сына. Беременность пробандом протекала неблагополучно: ОРВИ на 12-й неделе, трихомонадный кольпит, поздний токсикоз и многоводие. Как известно, одна из причин многоводия – именно несахарный диабет у развивающегося плода. Соотношение массы тела (2950 г) и длины (50 см) при рождении позволяет говорить о незначительной задержке внутриутробного развития: массо-ростовой показатель (индекс Тура-Пондерала) равен 59, то есть меньше 60. Уже в первый месяц жизни наметилась тенденция к отставанию в физическом развитии: за первые 3 недели

прибавка массы тела составила 390 г. (Прибавка за первый месяц должна составлять минимум 600 г). С трёх недель мальчик переведен на искусственное вскармливание. С этого момента начались запоры. С 1 до 8 месяцев ребенок жил в Северодвинске. Точных данных о динамике физического развития мальчика в этот период нет. Известно, что в 3 месяца он был госпитализирован с диагнозом «ОРВИ, отит, гипотрофия 1-П степени, анемия». Отмечалось резкое снижение аппетита. О повышенной жажде и полиурии в этот период данных нет. В 8 месяцев по возвращении в Ленинград масса тела ребенка 5550 г, рост 62 см. (Средние показатели для этого возраста 8200 г и 70 см). Таким образом у ребенка диагностирована дистрофия типа гипостатуры. Отмечалась мышечная гипотония, пупочная грыжа, умеренное снижение гемоглобина (92 – 110 г/л). По поводу отставания в физическом развитии мальчик госпитализирован в соматическое отделение, где исключена эндокринная патология. Консультация в генетическом центре исключила дисахаридазную недостаточность и синдром мальабсорбции. В 11 месяцев впервые обратили внимание на жажду (при массе тела 5,5 кг выпивал до 1,8 л) и полиурию (частое обильное мочеиспускание, точный диурез не определен). Из соматического ребенок переведен в детское эндокринное отделение. По совокупности данных обследования двух стационаров выявлено следующее. Экскреторная урография патологии не выявила. Посевы мочи стерильны. Протеинурия отсутствует. Микроскопия мочевого осадка в пределах нормы. Колебания удельной плотности мочи (в обычном режиме, без препаратов) 1001 – 1002 – 1003, реже 1004. В двух порциях (при попытке провести пробу Зимницкого) – 1006 и 1008. Суточный диурез (не полный) 870 и 965 мл. Проба с сухоядением за 6 часов привела к экзикозу и подъёму температуры тела до 38° С. При этом удельная плотность мочи достигла 1006. Концентрация мочевины и креатинина крови до и после пробы не изменилась. Проба с питуитрином (2 ед. п/к) не дала реакции. По этим данным в возрасте 12 месяцев установлен диагноз «Почечный несахарный диабет». По рентгенограмме лучезапястных суставов костный возраст ребенка в 12 месяцев соответствовал 2–3 месяцам. Психомоторное развитие не отставало от паспортного возраста. В дальнейшем мальчик развивался с пропорциональным отставанием в росте и массе тела. Анемия преодолена к третьему году жизни. Болел относительно редко. Проба с аналогами антидиуретического гормона в условиях стационара повторялась в возрасте 3,5 лет (питуитрин подкожно). В 5 и в 12 лет (адиурекрин, вдухание в нос) и в 20 лет – с миниринном. Эффекта не получено ни в одном случае. В 12 лет проведено углубленное обследование гипофизарно-гипоталамической области. Ультразвуковая вентрикулометрия, электроэнцефалография и доплерография не выявили данных за поражение ЦНС и признаков нарушения мозговой гемодинамики.

Попытки лечения заключались в подборе дозы и режима назначения гипотиазида и индометацина. Оптимальная схема приема гипотиазида: 5 дней прием – 10 дней перерыв. Минимальный диурез отмечался во 2-й – 3-й дни приема препарата. Максимальная удельная плотность на пике действия гипотиазида – 1005 – 1008. Однократно зафиксирована цифра 1010. Попытка назначить индометацин вызвала рвоту и отказ от препарата. В пос-

ледние годы больной отказался от приема гипотиазида. Он отмечает, что в последнее время наступает периодическое спонтанное улучшение состояния со значительным снижением диуреза и жажды.

Несмотря на то, что генетический анализ не проведен, очевидно, что данный случай – пример первичного ННД с X-сцепленным рецессивным типом передачи. Характерно отсутствие выраженных патогномоничных симптомов – полиурии и полидипсии – в первые месяцы жизни при отставании в физическом развитии, начиная с внутриутробного периода. Эти особенности, отмеченные и другими педиатрами, цитированными выше, затруднили раннюю диагностику ННД. Заболевание протекает в средне-тяжелой форме без серьезных осложнений. Особый интерес представляют периодические спонтанные улучшения состояния после достижения половой зрелости. Этот факт требует дополнительного изучения. На основании данных, приведенных в обширном обзоре Л.Н. Ивановой [5], можно высказать предположение о созревании звеньев цепи, передающей сигнал АДГ, – созревании аденилатциклазного комплекса(?), завершение формирования системы G-белков(?), возрастные особенности экспрессии гена, кодирующего альфа-S-субъединицу G-белка, которая, в свою очередь, стимулирует синтез аденилатциклазы(?). Ответы на эти вопросы помогли бы приблизиться к разработке этиопатогенетических методов коррекции данной патологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Багров ЯЮ. Нефрогенный несахарный диабет: патогенез и клинические варианты. *Нефрология* 1997;1(3): 11-17
2. Van Lieburg AF, Knoers NV, Monnens LA. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: a difficult diagnosis? *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141 (13): 609 – 612
3. Arthus MF et al. Report of 33 novel AVPR2 mutations and analysis of 117 families with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (6):1044 – 1054
4. Manning M, Cheng LL, Stoev S et al. *Neurohypophysis: recent progress of vasopressin and oxytocin research*. Amsterdam, 1995: 21 – 38
5. Иванова ЛН. Вазопрессин: клеточные и молекулярные аспекты антидиуретического действия. *Вестник РАМН* 1999; (3): 40 – 45
6. Morello JP, Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Annu Rev Physiol* 2001; 63: 607 – 630
7. Ishikawa SE. Nephrogenic diabetes insipidus with mutation of vasopressin V2 receptors and aquaporin-2. *Nippon Rinsho* 2002; 60 (2): 350 – 355
8. Kamsteeg EJ, Deen PM, van Os CH. Defective processing and trafficking of water channels in nephrogenic diabetes insipidus. *Exp Nephrol* 2000; 8 (6): 326 – 331
9. Knoers NV, Deen PM. Molecular and cellular defects in nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Nephrol* 2001;16 (12): 1146 – 1152
10. Kamsteeg EJ, Wormhoudt TA, Rijss JP et al. An impaired routing of wild-type aquaporin-2 after tetramerization with an aquaporin-2 mutant explains dominant nephrogenic diabetes insipidus. *EMBO J* 1999; 18(9): 2394 -2400
11. Mulder SM, Bichet DG, Rijss JP et al. An aquaporin-2 water channel mutant which causes autosomal dominant

nephrogenic diabetes insipidus is retained in the Golgi complex. *J Clin Invest* 1998; 102(1): 57 – 66

12. Marr N, Bichet DG, Loneragan M et al. Heterologization of an aquaporin-2 mutant with wild-type aquaporin-2 and their misrouting to late endosomes/lysosomes explains dominant nephrogenic diabetes insipidus. *Hum Mol Genet* 2002 11 (7): 779 – 789

13. Kamsteeg EJ, Bichet DG, Konings IB et al. Reversed polarized delivery of an aquaporin-2 mutant causes dominant nephrogenic diabetes insipidus. *J Cell Biol* 2003; 163(5): 1099 – 1109

14. Miyakoshi M, Kamoi K, Uchida S, Sasaki S. A case of a novel mutant vasopressin receptor-dependent nephrogenic diabetes insipidus with bilateral non-obstructive hydronephrosis in a middle age man: differentiation from aquaporin-dependent nephrogenic diabetes insipidus by response of factor V111 and von Willebrand factor to 1-diamino-8-arginine vasopressin administration. *Endocr J* 2003; (6): 809 – 814

15. Van Lieburg AF, Knoers VV, Mallmann R et al. Normal fibrinolytic responses to 1-desamino-8-arginine vasopressin in patients with nephrogenic diabetes insipidus caused by mutations in the aquaporin2 gene. *Nephron* 1996; 72 (4): 544 – 546

16. Kalenga K, Persu A, Goffin E et al. Intrafamilial phenotype variability in nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(4): 737 – 743

17. Ala Y, Morin D, Mouillac B et al. Functional studies of twelve mutant V2 vasopressin receptors related to nephrogenic diabetes insipidus: molecular basis of a mild clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(10): 1861 – 1872

18. Vargas-Poussou R, Forestier L, Dautzenberg MD et al. Mutation in the vasopressin V2 receptor and aquaporin-2 genes in 12 families with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8 (12): 1855 – 1862

19. Rocha JL, Friedman E, Boson W et al. Molecular analyses of the vasopressin type 2 receptor and aquaporin-2 genes in Brazilian kindreds with nephrogenic diabetes insipidus. *Hum Mutat* 1999; 14 (3): 233 – 239

20. Nomura Y, Onigata K, Nagashima T et al. Detection of skewed X-inactivation in two female carriers of vasopressin type 2 receptor gene mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (10): 3434 – 3437

21. Van Lieburg AF, Verdijk MA, Schoute F et al. Clinical phenotype of nephrogenic diabetes insipidus in females heterozygous for a vasopressin type 2 receptor mutation. *Hum Genet* 1995; 96 (1): 70 – 78

22. Sato K, Fukuno H, Taniguchi T et al. A novel mutation in the vasopressin V2 receptor gene in a woman with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Intern Med* 1999; 38 (10): 808 – 812

23. Pattaragrn A, Alon US. Treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus by hydrochlorothiazide and

cyclooxygenase-2 inhibitor. *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (10): 1073 – 1076

24. Van Lieburg AF, Knoers NV, Monnens LA. Clinical presentation and follow-up of 30 patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* – 1999; 10 (9): 1958 – 1964

25. Mizuno H, Sugiyama Y, Ohro Y et al. Clinical characteristics of eight patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Endocrine* 2004; 24(1): 55 – 59

26. Shalev H, Romanovsky I, Knoers NV et al. Bladder function impairment in aquaporin-2 defective nephrogenic diabetes insipidus. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (3): 608 – 613

27. Glassberg KI. The valve bladder syndrome: 20 years later. *J Urol* 2001; 166 (4): 1406 – 1414

28. Fujii T, Ochi J, Miyajima T et al. Nephrogenic diabetes insipidus and tethered cord syndrome with a lipoma of the cauda. *Brain Dev* 1998; 20 (1): 47 – 49

29. Minami J, On K, Inada H et al. A case of congenital nephrogenic diabetes insipidus accompanied by hypertension. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2001; 43 (1): 35 – 38

30. Owada M, Kawamura M, Kimura Y et al. Water intake and 24-hour blood pressure monitoring in a patient with nephrogenic diabetes insipidus caused by a novel mutation of the vasopressin V2R gene. *Intern Med* 2002; 41 (2): 119 – 123

31. Hoekstra JA, van Lieburg AF, Monnens LA et al. Cognitive and psychosocial functioning of patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Med Genet* 1996; 61(1): 81 – 88

32. Konoshita T, Kuroda M, Kawane T et al. Treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus with hydrochlorothiazide and amiloride in an adult patient. *Horm Res* 2004; 61, (2): 63 – 67

33. Kirchlechner V, Koller DY, Seidl R, Waldhauser F. Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with hydrochlorothiazide and amiloride. *Arch Dis Child* 1999; 80(6): 548 – 552

34. Mizuno H., Fujimoto S., Sugiyama Y et al. Successful treatment of partial nephrogenic diabetes insipidus with thiazide and desmopressin. *Horm Res* 2003; 59(6): 297 – 300

35. Muller D, Marr N, Ankermann T et al. Desmopressin for nocturnal enuresis in nephrogenic diabetes insipidus. *Lancet* 2002; 359 (93305) (9): 495 – 497

36. Morello JP, Petaja-Repo UE, Bichet DG, Bouvier M. Pharmacological chaperones: a new twist on receptor folding. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21(12): 466 – 469

37. Schneberg T, Yun J, Wenkert D, Wess J. Functional rescue of mutant V2 vasopressin receptors causing nephrogenic diabetes insipidus by a co-expressed receptor polypeptide. *EMBO J* 1996; 15 (6): 1283 – 1291

Поступила в редакцию 19.06.2005 г.

© А.Н.Шишкин, 2005
УДК 616.379-008.64+616.61]-06:616.61-004

А.Н.Шишкин

ФАКТОРЫ РОСТА И ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

A.N. Shishkin

GROWTH FACTORS OF GLOMERULOSCLEROSIS IN DIABETIC NEPHROPATHY

Кафедра терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, факторы роста, гломерулосклероз, ренин-ангиотензиновая система.

Key words: diabetic nephropathy, growth factors, glomerulosclerosis, renin-angiotensin system.

Диабетическая нефропатия – одна из ведущих причин почечной патологии. Морфологическими признаками диабетической нефропатии (ДН) являются прогрессивное увеличение мезангиального матрикса и утолщение клубочковых и канальцевых базальных мембран без признаков выраженной клеточной пролиферации. Эти повреждения в конечном счете ведут к фиброзу клубочков, который является главной патологической особенностью многих хронических почечных заболеваний и основной причиной развития почечной недостаточности. Исследования структурно-функциональных взаимоотношений показали, что увеличение мезангиального матрикса напрямую связано с клиническими проявлениями ДН [1].

Структурные изменения почек, типичные для диабета, являются результатом увеличенного синтеза и изменения матричных компонентов, таких как коллаген III, IV, VI и фибронектин. Считают, что повышенная выработка коллагена IV типа, одного из самых ранних вовлекаемых в процесс матричных белков [2], является центральной причиной в увеличении клубочкового матрикса при диабете. В пользу этого положения говорят исследования повышенной экспрессии его гена всеми почечными клетками (мезангиальными, эпителиальными, тубулярными) [3] у пациентов с диабетической нефропатией. Регуляция изменений мезангиального матрикса находится в постоянной динамике, и связана не только с синтетическими, но также и с процессами деградации внеклеточного мезангиального матрикса, которая происходит за счет деятельности гломерулярных матриксных металлопротеиназ (MMPs). Гипотеза патологической деградации матрикса при диабетической нефропатии была предложена на основании экс-

периментальных исследований [4]. По-видимому, нарушения в работе деградирующего звена являются необходимыми условиями для развития ДН.

В отличие от большинства нефропатий, при которых патология почек связана с прогрессирующей почечной атрофией, при ДН часто наблюдается гипертрофия гломерулярных структур даже когда имеется начальное уменьшение клубочковой фильтрации, и появляется микроальбуминурия. Кроме того, диабетическая нефропатия характеризуется расширением мезангиального матрикса, и также клубочковым склерозом. Общепризнанна в этих повреждениях роль факторов роста [5, 6]. В эксперименте на стрептозотоциновых моделях диабета у крыс в клубочках была выявлена повышенная экспрессия тромбоцитарного фактора роста (PDGF), основного фактора роста фибробластов (BFGF) и трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [7]. Вскоре после начала диабета у крыс наблюдаются расширение и гипертрофия клубочков, проксимальная тубулярная гиперплазия и нефромегалия. Происходят ли эти последовательные явления при диабете у людей – пока неясно. Наличие связи между молекулярными изменениями и почечной гипертрофией предполагает, что они могут играть патогенетическую роль в развитии ДН. Однако до сих пор не известно, являются ли эти ранние изменения, включая экспрессию факторов роста и клубочковую гипертрофию, определяющими при развитии диабетического гломерулосклероза и почечной недостаточности.

Известно, что ряд аутокринных и паракринных модуляторов могут влиять на микроциркуляцию в почках и других органах и тканях. Факторы роста имеют важное значение в активации или торможе-

нии пролиферации клеток эндотелия и их выживании [8]. Такие, как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), имеют трофические и ангиогенные функции, другие, например, тромбоспондин-1 (TSP-1), не только ингибируют пролиферацию эндотелия, но и приводят к гибели эндотелиальных клеток [9]. В ряде работ, выполненных в последние годы, изучалось значение этих факторов в процессах эмбриогенеза, онкогенеза, заживления ран, однако об их роли в прогрессирующих заболеваниях почек пока известно относительно немного [10].

Эндотелиальные дисфункции, связанные с диабетической нефропатией, в настоящее время активно изучаются; считают, что они играют важную патогенетическую роль. При прогрессирующих заболеваниях почек, в том числе при диабетической нефропатии, помимо увеличения экспрессии антиангиогенных факторов наблюдается также и уменьшение количества ангиогенных факторов [11]. Одним из наиболее важных факторов, обеспечивающих жизнедеятельность эндотелия, является VEGF, существующий в виде секретируемой и связанной с клетками изоформы. Он способствует пролиферации эндотелия, стимулирует трофические функции и поддерживает его жизнедеятельность. VEGF – мощный митоген для сосудистых эндотелиальных клеток из-за наличия определенных рецепторов, найденных только в этих клетках. VEGF является главным регулятором физиологического ангиогенеза, но кроме того, он также решающий медиатор роста кровеносных сосудов, связанного с пролиферативной ретинопатией [12]. VEGF все чаще рассматривается как медиатор эндотелиальной дисфункции при диабете. Сегодня патогенетическая роль VEGF признается решающей лишь при диабетической ретинопатии, что диктует поиски в эксперименте и клинике влияния на экспрессию этого фактора для разработки подходов лечебного воздействия на это тяжелое осложнение диабета. Вместе с тем, было показано, что существует сходство в действии VEGF при диабетической ретинопатии и нефропатии. Потеря гладкомышечных клеток (перицитов в сетчатке, и мезангиальных клеток в клубочках) была выявлена как при ретинопатии, так и при нефропатии [13]. Кроме того, считают, что мезангиолизис в диабетических клубочках играет роль в формировании микроаневризм [14], присутствие которых типично и для ретинопатии. Неоангиогенез также является общей особенностью этих двух серьезных осложнений сахарного диабета. Действительно, рост кровеносного сосуда наблюдался в почке в уже упомянутой нами экспериментальной стрептозотоциновой модели [15] и у больного диабетом человека [16]. Увеличенная со-

судистая проницаемость, встречающаяся в сетчатке при диабете, соответствует стадии развития микроальбуминурии при диабетической нефропатии. Существующие данные о синхронности в темпах развития диабетической ретинопатии и нефропатии также указывают на их возможные общие патогенетические механизмы [17]. Поэтому, вполне возможно, что и VEGF в патогенезе диабетической нефропатии играет такую же важную роль, как и при ретинопатии. При физиологических условиях VEGF продуцируется в почке гломерулярными эпителиальными клетками; мезангиальные и тубулярные эпителиальные клетки, очевидно, в норме не продуцируют этот фактор роста, и предполагается, что экспрессия VEGF мезангиальными клетками *in vitro* связана с гипоксическими условиями [18]. В недавних исследованиях было показано, что в диабетической почке существуют условия, которые потенциально способны стимулировать экспрессию VEGF [19]. Повышенная клубочковая проницаемость, обусловленная VEGF, могла бы стимулировать и альбуминурию, и активацию факторов роста мезангия из циркулирующей крови. Факторы роста могли бы также стимулировать экспрессию VEGF из активизированных эндотелиальных клеток благодаря митогенной деятельности VEGF и стимулировать матричный синтез мезангиальными клетками, ведя к гломерулосклерозу. Должно быть отмечено, что эта простая схема не рассматривает другие аспекты биологии VEGF, имеющие специальную роль в диабетической нефропатии, например, патологии в экспрессии VEGF-рецепторов. До настоящего времени известны лишь единичные исследования экспрессии VEGF у пациентов с диабетической нефропатией [20, 21], поэтому сегодня все заключения о роли VEGF носят предположительный характер.

Среди других факторов роста при диабетической нефропатии наиболее изучен TGF- β . Это, вероятно, связано с тем, что другие факторы роста митогенны и не особенно активны в стимулировании секреторного фенотипа в мезангиальных клетках; напротив, TGF- β проявляет несколько действий, в том числе стимуляцию увеличенного синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса и уменьшение матриксной деградации. Фактически, экспрессия гена TGF- β 1 в клубочках у диабетических крыс была описана в различных экспериментальных моделях сразу или через несколько недель после начала диабета [5, 22]. В отличие от других факторов роста, то есть PDGF, ген TGF- β постоянно экспрессируется на почечном уровне в различных экспериментальных моделях диабета и при диабете у людей. Эта

селективная регуляция в клубочках предполагает, что этот ген мог бы быть причиной метаболических изменений, типичных для ранней стадии диабетической нефропатии.

Известно, что ингибиторы АПФ уменьшают прогрессирование диабетической нефропатии и уменьшают протеинурию за счет механизмов, которые могут быть только частично объяснены эффективным контролем за системной гипертензией [23]. Сегодня ренин-ангиотензиновая система (РАС) рассматривается не только, как часть циркулирующей нейроэндокринной системы, но и как самостоятельная тканевая система, функционирующая на интракринном, паракринном и аутокринном уровнях. Это дало возможность выдвинуть гипотезу о том, что увеличенная деятельность РАС и синтеза ангиотензина II могла бы играть роль в иницировании и прогрессии диабетической нефропатии *негемодинамическими механизмами* [24]. Ангиотензин II имеет много негемодинамических эффектов на почечные клетки, которые могут вносить вклад в прогрессирование диабетической нефропатии. Ангиотензин II может действовать как фактор роста и стимулировать гипертрофию и/или пролиферацию гломерулярных и тубулярных клеток, увеличивать синтез коллагена и фибронектина, что в результате приводит к гломерулосклерозу [25]. Недавно была обнаружена регуляция рецепторов ангиотензина II в клубочках и канальцах почек диабетических крыс [26], которая предполагает хроническую, местную повышенную продукцию ангиотензина II. Клинические данные также подтверждают существование неблагоприятного взаимодействия между диабетом и активностью РАС, но путь, по которому происходит это взаимодействие недостаточно ясен. Ангиотензин II активизирует протеинкиназу C (ПКС) в мезангиальных и канальцевых клетках через AT1 рецепторы. Поэтому возможно, что гипергликемия и ангиотензин II проявляют совместные эффекты на активацию ПКС.

Индукция TGF- β ангиотензином II – также является ПКС-зависимым явлением [42], подобно тому, как индукция TGF- β глюкозой. Имеющиеся данные позволяют предположить, что TGF- β представляет отсутствующую связь между развитием клубочковой гиперfiltrации, связанной с активацией РАС-системы, и формированием гломерулосклероза [41]. В исследованиях *in vitro* на культуре гладкомышечных клеток сосудов, мезангиальных и проксимальных канальцевых клеток было показано, что ангиотензин II стимулирует гипертрофический, фиброгенный и митогенный ответы, связанные с факторами роста, включая TGF- β и PDGF. Очевидно, что ангиотензин II – мощный

индуктор TGF- β и что некоторые из его известных эффектов связаны непосредственно с этим фактором роста. Недавняя демонстрация того, что ангиотензин II регулирует экспрессию рецепторов TGF- β является новым доказательством тесных взаимоотношений факторов роста и РАС [].

Обнаружение того, что ангиотензин II стимулирует поглощение тканями глюкозы и транскрипцию транспортера глюкозы GLUT-1, во множестве различных клеток [36,37] повышает возможность того, что у диабетических больных с риском диабетической нефропатии незначительное увеличение деятельности РАС на уровне почки при специфическом генетическом фоне может вести к намного более высокой внутриклеточной концентрации глюкозы. Однако не известно, вызывают ли высокое содержание внутриклеточной глюкозы и ангиотензина II одинаковый внутриклеточный сигнальный каскад в индукции гена TGF- β . Кроме того, нет никакого совершенного совпадения между биологическими эффектами ангиотензина II и TGF- β в мезангиальных клетках *in vitro*, как ясно показано различными исследователями. Поэтому, несмотря на некоторое упрощенное представление о взаимосвязях между высокой концентрацией глюкозы, ангиотензином II и TGF- β , возможно продолжение исследований с целью поиска фармакологических средств, воздействующих на различные патогенетические звенья для лечения диабетической нефропатии.

Взаимодействие между ангиотензином II и TGF- β является ясным примером сложности и интеграции патогенетических механизмов, формирующих диабетический гломерулосклероз. Уже известно, что гипертрофический и гиперпластический потенциал ангиотензина II зависит от уровня TGF- β в проксимальных канальцевых клетках [26], и что митогенная деятельность ангиотензина II в гладкомышечных клетках частично зависит от индукции PDGF и TGF- β синтеза. Поэтому, при понимании взаимосвязей факторов роста, РАС и морфологических структурных изменений могут быть признаны различные патогенетические уровни: метаболические нарушения; повышенная генетическая восприимчивость; гемодинамические компоненты и т.д. Кроме того, каждый из этих уровней может быть еще более сложен. Часто уровни экспрессии или активации отдельных факторов роста, и следовательно, биологические эффекты, взаимно смешиваются, поэтому мы должны рассматривать патогенетические механизмы не изолированно, а как объединенную сеть. Например, при экспериментальном мезангиопролиферативном гломерулонефрите Thy-1 гломерулярный склероз был предотвращен анти-TGF- β , анти-PDGF и анти-

BFGF антителами, наряду с гепарином [27]. Таким образом, возможно предотвратить склероз, действуя на различные уровни той же самой сложной патогенетической сети. Общеизвестный генетический фон диабетической нефропатии, возможно, составляет другой уровень этой сложной системы [28].

Роль ангиогенеза в прогрессировании диабетической нефропатии остается неясной до настоящего времени. Вероятно, роль ангиогенных факторов при диабете зависит от задействованных органов и от стадии диабетической нефропатии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ziyadeh FN. The extracellular matrix in diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:736-744
2. Sharma K, Guo I, Jin Y, Ericksen M. Anti-TGF- β antibody attenuates renal hypertrophy and matrix expansion in diabetic mice. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 972-978
3. Ceol M, Nerlich A, Baggio B. Increased glomerular α 1 (IY) collagen expression and deposition in long-term diabetic rats is prevented by chronic glycosaminoglycan treatment. *Lab Invest* 1996; 74: 484-495
4. Leehey DJ, Song RN, Alavi N, Singh AK. Decreased degradative enzymes in mesangial cells cultured in high glucose media. *Diabetes* 1995; 44: 929-935
5. Gambaro G, Baggio B. Growth factors and the kidney in diabetes. *Crit Rev Lab Clin Med* 1998; 35: 117-151
6. Vriese AS, Tilton RG, Elger M et al. Antibodies against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 993-1000
7. Young BA, Johnson RJ, Alpers CE et al. Cellular events in the evolution of experimental diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1995; 47: 935-944
8. Петрищев НН, Власов ТД. Физиология и патофизиология эндотелия. В: Петрищев НН, ред. *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция*. Изд-во СПбГМУ, 2003; 4-372
9. Yevdokimova N, Wahab NA, Mason R. Thrombospondin 1 is the key activator of TGF- β 31 in human mesangial cells exposed to high glucose. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 703-712
10. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int* 1999; 56: 794-814
11. Kang DH, Anderson S, Kim YG et al. Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 806-812
12. Masuda Y, Shimizu A, Mori T et al. Vascular endothelial growth factor enhances glomerular capillary repair and accelerates resolution of experimentally induced glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2001; 159: 599-608
13. Lorenzi M, Cagliero E. Pathobiology of endothelial and other vascular cells in diabetes mellitus. Call for data. *Diabetes* 1991; 40: 653-659
14. Saito Y, Kida H, Takeda S-I et al. Mesangiolysis in diabetic glomeruli: its role in the formation of nodular lesions. *Kidney Int* 1988; 34: 389-396
15. Nyengaard JR, Rasch R. The impact of experimental diabetes mellitus in rats on glomerular capillary number and sizes. *Diabetologia* 1993; 36: 189-194
16. Min W, Yamanaka N. Three-dimensional analysis of increased vasculature around the glomerular vascular pole in diabetic nephropathy. *Virch Arch A Pathol Anat* 1993; 423: 201-207
17. Hovind P, Rossing P, Tarnow L. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2001; 59: 702-709
18. Grone H-J. Angiogenesis and vascular endothelial growth factor (VEGF): is it relevant in renal patients? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 761-763
19. Kang DH, Anderson S, Kim YG et al. Impaired angiogenesis in the aging kidney: Potential role of VEGF and TSP-1 in renal disease. *Am J Kid Dis* 2001; 37: 601-611
20. Shulman K, Rosen S, Tognazzi K et al. Expression of vascular permeability factor (VPF/VEGF) is altered in many glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 661-666
21. Kanellis J, Fraser S, Katerelos M, Power DA. Vascular endothelial growth factor is a survival factor for renal tubular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F905-F915
22. Yamamoto T, Nakamura T, Noble NA et al. Expression of transforming growth factor p is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1814-1818
23. August Ph. Overview: mechanisms of hypertension: cells, hormones, and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1971-1973
24. Tarnow L. Diabetic nephropathy. Pathogenetic aspects and cardiovascular risk factors. *Dan Med Bull* 2002; 49: 19-42
25. Cheng HF, Burns KD, Harris RC. Reduced proximal tubule angiotensin II receptor expression in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994; 46: 1603-1610
26. Wolf G, Mueller E, Stahl RAK, Ziyadeh FN. Angiotensin II-induced hypertrophy of cultured murine proximal tubular cells is mediated by endogenous transforming growth factor. *J Clin Invest* 1993; 92: 1366-1372
27. Border WA, Okuda S, Languino LR et al. Suppression of experimental glomerulonephritis by antiserum against transforming growth factor. *Nature* 1990; 346: 371-374
28. Jacobsen P, Tarnow L, Cartensen B, Hovind P. Genetic variation in the renin-angiotensin system and progression of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2843-2850

Поступила в редакцию 04.09.2005 г.

© А.Г.Кучер, И.Г.Каюков, 2005
УДК 616.61-002.3-07

А.Г. Кучер, И.Г. Каюков

НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

A.G. Kucher, I.G. Kayukov

CERTAIN PROBLEMS OF DIAGNOSIS OF CHRONIC PYELONEPHRITIS

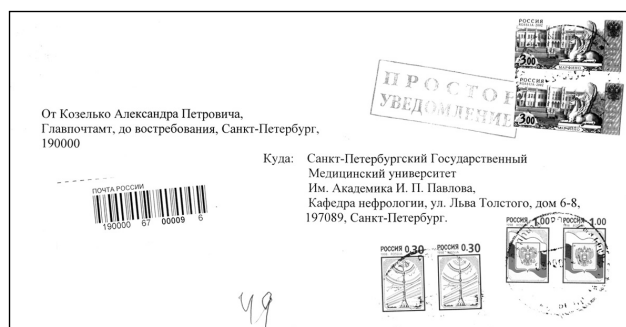
Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, диагностика, экспертиза.

Key words: chronic pyelonephritis, diagnosis, examination.

Вопрос:

Спрашивает врач частной практики Козелько Александр Петрович.



В процессе оказания платных медицинских услуг населению я как лечащий врач получаю многочисленные вопросы от молодых пациентов-мужчин, проходящих медицинское освидетельствование в районных военных комиссариатах (РВК) с целью определения категории годности к военной службе. Требования к состоянию здоровья данной категории пациентов, являющиеся критерием определения степени их годности к военной службе, изложены в «Расписании болезней» (Приложение к «Положению о военно-врачебной экспертизе», утвержденное ПП РФ №123 от 25 февраля 2003 г.). Отдельные положения этого документа, на мой взгляд, содержат недостаточно ясные формулировки, что является причиной излишне вольного толкования медицинских документов моих пациентов, привлеченными РВК врачами к проведению медицинского освидетельствования.

В связи с настоятельными просьбами указанной категории пациентов и их родственников, во избежание недоразумений и недопонимания мною

узких областей знания в урологии и нефрологии прошу ответить на следующие вопросы:

1. Является ли нарушение выделительной функции почки (любой степени выраженности) состоянием, тождественным хроническому пиелонефриту?

2. Как соотносятся между собой нарушение выделительной функции почки (любой степени выраженности) и хронический пиелонефрит (в любой его фазе) в логической структуре «причина-следствие»?

3. Какие группы патологических состояний почки могут сопровождаться нарушением выделительной функции почки?

Обращаю Ваше внимание на тот факт, что сформулированные вопросы не преследуют целей критики как «Расписания болезней», так и работы отдельных врачей-специалистов РВК, и не затрагивают напрямую методические аспекты военно-врачебной экспертизы. Ответы на поставленные вопросы могут быть использованы как аргументация при оформлении медицинских документов молодых пациентов-мужчин, проходящих процедуру медицинского освидетельствования.

Сообщаю, что трудозатраты, понесенные при формировании ответов на данные вопросы, будут оплачены в порядке, указанном Вами в ответном письме, и согласно тарифам, установленным в Вашем учреждении на консультации руководителей соответствующих подразделений согласно занимаемым ими должностям.

Письменный ответ на мое обращение прошу направить по адресу: 197000, СПб., Главпочтамт, до востребования, Козелько Александру Петровичу.

30.09.2005 г.

Ответ:

Отвечают заместитель директора Научно-исследовательского института нефрологии, доктор медицинских наук, профессор А.Г. Кучер и доктор медицинских наук, профессор кафедры нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета И.Г. Каюков.

Глубокоуважаемый Александр Петрович!

В своем письме Вы задали по сути, не три, а гораздо больше очень сложных вопросов. Многие из них не имеют однозначных ответов на современном уровне развития нефрологии. С этим, в частности, Вы и сталкиваетесь в своей реальной практике. Вряд ли и мы сумеем полностью снять эту проблему.

Тем не менее, затронутая Вами тема чрезвычайно важна, а поставленные вопросы, на наш взгляд, могут иметь значение не только для Вас, но и для многих других практических врачей (нефрологов и не нефрологов). Поэтому мы предпочли дать ответ, хотя и поневоле весьма краткий, на страницах журнала «Нефрология».

Мы не будем оценивать «Положение о военно-врачебной экспертизе» и иные инструктивные документы, регламентирующие требования к состоянию здоровья призывников. Поэтому данный ответ отражает только наше личное мнение, подкрепленное как собственным опытом, так и известными нам сведениями из специальной нефрологической литературы.

Следует также иметь в виду, что представления о хроническом пиелонефрите за последние годы существенно изменились. Тем не менее, единой концепции данного заболевания в настоящее время, к сожалению, не существует [1–3]. Многие специалисты руководствуются разными представлениями и положениями. При этом точка зрения лечащих врачей может не совпадать с точкой зрения врачей-экспертов.

Во-первых, Вы не определили, о каком конкретно варианте хронического пиелонефрита идет речь. По крайней мере, стоит учитывать, что он бывает, как минимум, первичным и вторичным. Вторичный возникает на фоне какой-либо патологии почек или мочевыводящих путей (мочекаменная болезнь, аномалии развития почки, обструкции мочевыводящих путей разной этиологии, пузырно-мочеточникового рефлюкса и т.д.) или экстраренальных заболеваний (например, сахарный диабет). Однако из контекста Вашего письма можно предположить, что речь может идти о первичном хроническом пиелонефрите. Поэтому все сказанное ниже относится только к данному заболеванию.

Заметим также, что многие авторитетные специалисты считают первичный хронический пиелонефрит довольно редкой болезнью [2], и мы согласны с их мнением.

Во-вторых, почка выделяет огромное количество самых разных веществ, которые имеют принципиально различные механизмы транспорта на уровне структурно-функциональной единицы почечной ткани – нефрона. Поэтому, понятие какой-либо единой «выделительной функции почки» с современных позиций едва ли правомочно.

По первому вопросу. При хроническом пиелонефрите (как интерстициальном нефрите инфекционной природы) действительно иногда может уменьшаться выведение тех или иных субстанций, например, ионов водорода или электролитов. Однако на практике такие изменения значительной выраженности встречаются не часто, по крайней мере, пока не наблюдается значительного снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Изредка, вследствие повреждений канальцев и интерстиция почечной ткани почки пациентов с пиелонефритом могут не только уменьшать, но и увеличивать выведение некоторых веществ, например, калия. Отмеченные выше изменения (если они есть) могут помочь в установлении диагноза хронического пиелонефрита. Тем не менее, «нарушение выделительной функции почки (любой степени выраженности)» никак нельзя считать состоянием тождественным хроническому пиелонефриту.

Второй вопрос. В логической структуре «причина-следствие» причиной является именно пиелонефрит, как инфекционно-воспалительный процесс в ткани почек, который далее может привести к формированию, прежде всего, интерстициального фиброза, а затем и склероза клубочков. По мере нарастания процессов склерозирования в паренхиме почек нарушения «выделительной функции» в целом будут усугубляться, хотя у каждого пациента этот процесс может протекать по-своему.

Проще всего ответить на третий вопрос. Все «группы патологических состояний почек» могут сопровождаться (и, как правило, сопровождаются) теми или иными нарушениями «выделительной функции почки».

В заключение советовали бы Вам не оперировать достаточно неопределенным понятием «выделительная функция почки», а использовать повсеместно признанные критерии оценки функционального состояния этого органа. При этом основным должен считаться уровень уже упомянутой СКФ. СКФ может определяться либо по клиренсу креатинина (проба Реберга), либо более просты-

ми методами, основанными только на заборе пробы венозной крови, с последующим определением концентрации сывороточного креатинина и расчетом величины СКФ по специальным формулам, рекомендованным международными стандартами (формулы Коккрофта-Гальта, MDRD) [4]. Дополнительную информацию о функциональном состоянии почек у пациентов с пиелонефритом может дать серийное исследование относительной плотности (удельного веса) мочи, в частности, несомненно, известная Вам проба С.С. Зимницкого.

Более сложным и дорогостоящим методом исследования является динамическая сцинтиграфия почек, которая, тем не менее, может обогатить диагностику хронического пиелонефрита не только в топическом, но и в функциональном плане [1].

Спасибо за любезное предложение компенсировать трудозатраты на подготовку ответа на Ваше письмо, однако от него мы вынуждены отказаться.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Борисов ИА. Пиелонефрит. В: Тареева ИЕ, ред. *Нефрология. Руководство для врачей*. Медицина, М., 2000; 383-399
2. Tolkoff-Rubin N, Cotran RS, Rubin RH. Urinary tract infection, pyelonephritis, and reflux nephropathy. In: Brenner BM, ed. *The kidney, 6-th edition*. Brenner&Rector's, Saunders, Philadelphia, 2000; 1449-1508
3. Шулутко БИ, Макаренко СВ. Тубулоинтерстициальные воспалительные заболевания почек. *Нефрология* 2004; 8(1): 89-97
4. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17

Поступила в редакцию 11.10.2005 г.

СПИСОК КНИГ ПО НЕФРОЛОГИИ И СМЕЖНЫМ ОБЛАСТЯМ ЗА 2005 г.:

1. Игнатова М.С. Вчера, сегодня, завтра нефрологии детского возраста: актовая речь/М.С. Игнатова; М-во здравоохранения и соц. развития Рос. Федерации, Моск. НИИ педиатрии и дет. хирургии. – М.: Медпрактика – М., 2004
2. Моделирование и рациональное управление СМВ – терапией хронического пиелонефрита на основе мониторингирования статического потенциала биологически активной точки меридиана почек/Е.А. Назаренко, Н.В. Наумова, Н.Е. Нехаенко, М.В. Фролов; Воронеж. гос. техн. ун-т. – Воронеж: ВГТУ, 2004
3. Смоленский Б.Л. Болезни почек – выбор диеты/Б.Л. Смоленский, В.Г. Лифляндский. – СПб.: Нева, 2005
4. Волков А.А. Болезни почек и мочеполовой системы: популярно о главном/А.А. Волков. – М.; Ростов н/Д: Март, 2005
5. Онищенко Г.Г. Крымская геморрагическая лихорадка/Г.Г. Онищенко, В.И. Ефременко, А.М. Бейер. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2005
6. Хроническая почечная недостаточность и диализ у детей: пособие для родителей детей с хронической почечной недостаточностью/С.-Петербург. гос. педиатр. мед. акад., Дет. гор. больница №1; [Архипов В.В. и др.]. – СПб.: С.-Петербург. гос. педиатр. мед. акад.: Дет. гор. больница №1, 2005
7. Мельникова И.Ю. Диспансеризация больных нефрологического профиля в детской поликлинике: (пример планового наблюдения для участковых врачей-педиатров) /И.Ю. Мельникова, Э.В. Солдаткин, А.Ф. Богатырев. – СПб.: Изд. дом СПб МАПО, 2004
8. Избранные разделы нефрологии: [учеб. пособие для специальности 040100 «Лечебное дело»/Н.Н. Гуранова и др.]; под общей ред. Л.К. Федоткиной. – Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2004
9. Раздолькина Т.И. Болезни почек и мочевыводящих путей у детей: учеб. пособие: [по специальности 060103 «Педиатрия»] / Т.И. Раздолькина. М-во образования и науки Рос. Федерации, Мордов. гос. ун-т им. Н.П. Огарева. – Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2005
10. Диализный альманах / ред. Е.А. Стецюк [и др.]. – СПб.: ЭЛБИ – СПб, 2005
11. Диагностика и лечение поликистоза почек: метод. пособие / С.И. Шкуров, В.Э. Гюнтер, В.И. Исаенко; Том. гос. ун-т [и др.] – Томск: МИЦ, 2005
12. Нежданова М.В. Диагностика и лечение пиелонефрита у детей: информ.-метод. письмо / М.В. Нежданова, Т.В. Сергеева; М-во здравоохранения Респ. Мордовия [и др.]. – Саранск: тип. «Крас. Окт.», 2005
13. Стахурлова Л.И. Гломерулонефрит у детей: исследование, анализ, Управление лечением / Л.И. Стахурлова – Воронеж: Изд-во Воронеж. гос. ун-та, 2004
14. Диагностика, лечение и профилактика болезней почек у военнослужащих: метод. пособие / М-во обороны Рос. Федерации, Гл. воен.-мед. упр., [Гл. воен. клинич. госпиталь] – М.: ГВКГ, 2004
15. Шишкин А.Н. Болезни почек: диагностика и лечение: учебник / А.Н. Шишкин, С.О. Мазуренко; С.-Петербург. гос. ун-т – СПб.: Изд-во С.-Петербург. гос. ун-та, 2004

СПИСОК ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ ПО НЕФРОЛОГИИ И СМЕЖНЫМ ОБЛАСТЯМ ЗА 2005 г.:

1. Дац А.В. Проведение первых гемодиализов в комплексе интенсивной терапии детей с почечной недостаточностью 14.00.37. 14.00.48. к.мн, СПб, 2004.
2. Донсков В.В. Диагностика и лечение острого гнойного пиелонефрита 14.00.40. к.мн, СПб, 2004.
3. Будникова Н.Е. Трансплантация почки и бактериальной инфекции: профилактика, диагностика, комплексная терапия и организация лечебного процесса 14.00.27. 14.00.41. к.мн, М., 2004.
4. Виноградова Л.Ю. Сравнительный анализ неврологических расстройств у пациентов, находящихся на лечении хроническим гемодиализом и постоянным амбулаторным перитонеальным диализом 14.00.13. 14.00.48. к.мн, СПб, 2004.
5. Румянцев Г.В. Применение гомеопатических препаратов в комплексной терапии дисметаболической нефропатии у детей 14.00.09. к.мн, Оренбург, 2004.
6. Абгалдаева Е.А. Фармакотерапевтическая эффективность «Нефрофита» при экспериментальных лекарственных повреждениях почек 14.00.25. к.мн, Улан-Удэ, 2004.
7. Балыкбаева Л.Г. Дифференцированный подход к выбору метода антикоагуляции при проведении заместительной почечной терапии у больных с полиорганной недостаточностью и высоким риском развития геморрагических осложнений 14.00.37. к.мн, М., 2005.
8. Бирюкова Е.Н. Особенности дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью 14.00.05. к.мн, СПб, 2004.
9. Мальцева А.Н. Значение оценки почечной гемодинамики в прогнозировании и доклинической диагностики гестационного пиелонефрита 14.00.01. к.мн, Волгоград, 2005.
10. Панкратенко Т.Е. Оценка показателей внутрисосудистого объема у детей с нефротическим синдромом 14.00.09. к.мн, М., 2005.
11. Прокопенко Ю.Д. Диагностика и лечение деструктивных форм пиелонефрита у детей 14.00.35. д.мн, Омск, 2005.
12. Сибряев В.Ю. Научное обоснование эффективности эксплуатации ресурсной базы нефрологической и урологической служб крупного промышленного города 14.00.33. к.мн, СПб, 2004.

13. Толстова В.Д. Характер поражения почек у детей, больных муковисцедозом 14.00.09. кмн, М., 2004.
14. Гордеева Е.А. Разработка новых подходов к алиментарной коррекции дисметаболических нефропатий у детей 14.00.09. кмн, М., 2005.
15. Жданова Т.В. Патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистой патологии при хронической почечной недостаточности 14.00.05. дмн, Пермь, 2005.
16. Настюков В.В. Основные принципы курортной терапии больных хроническим пиелонефритом единственной почки 14.00.51. дмн, М., 2005.
17. Синютин А.А. Влияние послеоперационного плазмфереза на функцию и внутриорганный кровоток почечного аллотрансплантата 14.00.41. 14.00.19. кмн, М., 2005.
18. Андросова Л.А. Клиника токсической и постинтоксикационной витамин D_3 - нефропатий 14.00.05. кмн, Челябинск, 2005.
19. Салимов Э.Л. Эффективность раннего плазмфереза после пересадки почки 14.00.29. кмн, М., 2005.
20. Абрамова Т.В. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов при хроническом гломерулонефрите у человека 03.00.25. 14.00.16. кбн, СПб, 2005.
21. Беликова Е.Э. Роль адгезивности грамотрицательных бактерий и процессов свободнорадикального окисления в развитии инфекции мочевой системы у детей группы риска 14.00.09. кмн, Ростов н/Д., 2005.
22. Борисов А.Г. Клинико-диагностическая значимость отдельных симптомов и их сочетаний в доморфологической диагностике амилоидной нефропатии 14.00.05. кмн, М., 2005.
23. Овод Н.С. Иммунные нарушения и их коррекция у больных артериальной гипертензией почечного генеза 14.00.36. кмн, Курск, 2005.
24. Нежданова М.В. Течение и исход пиелонефрита у детей в условиях загрязнения окружающей среды свинцом и ртутью 14.00.09. дмн, М., 2005.
25. Перевертень Л.Ю. Состояние местной и системной иммунной защиты при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, обусловленной хантовиром серотипа «Сеул» 14.00.36. кмн, Владивосток, 2005.
26. Прокопенко Е.И. Диагностика, комплексное лечение и профилактика инфекционных осложнений у реципиентов почечного трансплантата 14.00.27. 14.00.41. дмн, М., 2005.
27. Грякалова Е.В. Клинико-диагностическое значение антитромбогенной активности стенки сосудов и функционального состояния тромбоцитов и нейтрофилов у больных хроническим гломерулонефритом различного генеза 14.00.05. 03.00.13. кмн, Саратов, 2005.
28. Заалишвили Г.В. Функционально-морфологический анализ экспериментальной модели амилоидоза почек у мышей. Влияние терапии милдранатом 14.00.16. кмн, Владикавказ, 2005.
29. Овсянникова Н.А. Клиническая и неврологическая характеристика больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на диализной терапии 14.00.13. 14.00.05. кмн, СПб, 2005.
30. Попова М.В. Кривоаферез в комплексной терапии диабетической нефропатии 14.00.05. 14.00.03. кмн, Ижевск, 2005.
31. Сабодаш А.Б. Течение хронической почечной недостаточности на современном этапе развития заместительной терапии (гемодиализ) 14.00.05. кмн, СПб, 2005.
32. Лебедева О.Л. Особенности клинического течения и терапии заболеваний почек атеросклеротического генеза у больных пожилого и старческого возраста 14.00.05. кмн, Воронеж, 2004.
33. Гурьянова Э.А. Клинические аспекты структурно-функциональной дестабилизации цитомембран и оценка эффективности иммуносупрессивной терапии и димефосфана у больных хроническим гломерулонефритом 14.00.05. кмн, Ижевск, 2004.

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В Т. 9, ЖУРНАЛА «НЕФРОЛОГИЯ» 2005 г.

I. ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

1. *Боголепова А.Е., Наточин Ю.В.* Физиологический анализ функций почки при различных типах диуреза. №2, с. 9.
2. *Кучер А.Г., Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А., Яковенко А.А.* Лептин – новый гормон жировой ткани: значение в развитии ожирения, патологии сердечно-сосудистой системы и почек. №1, с. 8.
3. *Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г.* Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. № 3, с. 7.
4. *Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г., Кучер А.Г.* Концепция хронической болезни почек в педиатрии. №4, с. 7.

II. ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

5. *Абрамова Т.В.* Нейтрофилы при гломерулонефрите. №2, с. 30.
6. *Антонова Т.В.* Лептоспироз и острая почечная недостаточность. №1, с.20.
7. *Губарь Н.Я., Смирнов А.В., Суглобова Е.Д.* Современные конвекционные методы терапии больных с хронической почечной недостаточностью. Сообщение I. №2, с. 42.
8. *Губарь Н.Я., Смирнов А.В., Суглобова Е.Д.* Современные конвекционные методы терапии больных с хронической почечной недостаточностью. Сообщение II. №4, с. 13.
9. *Дульнева Л.В., Лазеба В.А., Смирнов А.В., Суглобова Е.Д.* Современная практика дезинфекции аппарата «искусственная почка». №3, с. 28.
10. *Кирчева А.В., Паскалев Д.Н.* Нозокомиальная инфекция мочевого тракта. №1, с. 29.
11. *Кузьмин О.Б., Пугаева М.О., Бучнева Н.В.* Блокада почечных минералкортикоидных рецепторов: новый подход к нефропротективной терапии гипертензивных больных с хронической болезнью почек. №4, с. 19.
12. *Кузьмин О.Б., Пугаева М.О., Чуб С.В., Ландарь Л.Н.* Почечные механизмы эссенциальной гипертензии. №2, с. 23.
13. *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. №3, с. 16.
14. *Шишкин А.Н., Кирилук Д.В.* Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек. №2, с. 16.

III. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические исследования

15. *Васильева И.А.* Отношение к болезни пациентов на хроническом гемодиализе. №2, с. 53.
16. *Васильева И.А.* Качество жизни больных на хроническом гемодиализе. №3, с. 48.
17. *Гудкова Т.В., Мирсаева Г.Х., Камилов Ф.Х., Фазлыева Р.М.* Перекисное окисление липидов в тромбоци-

тах и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у больных хроническим первичным пиелонефритом. №3, с. 70.

18. *Гудкова Т.В., Мирсаева Г.Х., Камилов Ф.Х., Фазлыева Р.М.* Влияние «Триовита» на свободно-радикальное окисление в тромбоцитах и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у больных хроническим первичным пиелонефритом. №4, с. 35.

19. *Добронравов В.А., Смирнов А.В., Бабарыкина Е.В., Боровская Е.А., Владимиров Ю.В., Коношкова Р.В., Кузнецов А.А.* Возраст и артериальное давление у больных на гемодиализе. №1, с. 34

20. *Ермаков Ю.А., Вишняков Н.И., Ковальский Г.Б.* Хроническая почечная недостаточность у нефрологических больных в Санкт-Петербурге, по данным патологоанатомических исследований за 1993–2003 годы. №2, с. 78.

21. *Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Кошелева Е.Н.* Влияние бета-адреноблокаторов на маркеры прогрессирования хронического гломерулонефрита у гипертензивных больных с сохранной и сниженной функцией почек. №4, с. 53.

22. *Королёв В.А.* Гликозилированный гемоглобин – важный прогностический показатель в нефрологии. №3, с. 60.

23. *Корякова Н.Н.* Патогенетические особенности различных клинко-морфологических вариантов хронического гломерулонефрита. №1, с. 58.

24. *Корякова Н.Н.* Патогенетические механизмы ренопротективного действия статинов при хроническом гломерулонефрите. №3, с. 55.

25. *Лукьянов А.В., Чеснокова М.Г., Кораблёва О.А., Парикина Е.И., Турица А.А.* Инфекции мочевой системы у детей промышленного центра Западной Сибири: заболеваемость, этиология. №1, с. 52.

26. *Низаметдинов И.Н., Бекетова Г.К., Курьязова Ш.М.* Иммунологическая характеристика детей с хроническим гломерулонефритом, ассоциированного вирусами гепатита на фоне гемодиализа. №4, с. 59.

27. *Петричко М.И., Гатирук В.Л., Езерский Д.В., Бевзенко А.Ю.* Экстракорпоральные методы лечения тяжелых форм геморрагической лихорадки с почечным синдромом. №2, с. 73.

28. *Райниене Т.* Трансплантация почки от живых доноров в возрасте старше 60 лет и её отдаленные результаты. №3, с. 67.

29. *Райниене Т., Асакиене Е., Зелвис А.* Влияние отсроченной функции трансплантата на выживаемость в течение года после трансплантации. №4, с. 63.

30. *Сабодаш А.Б., Команденко М.С., Шостка Г.Д.* Сравнение различных методик определения остаточной функции почек. №2, с. 61.

31. *Сахау Н.Р., Мирсаева Г.Х., Камилов Ф.Х., Фазлыева Р.М.* Клинико-диагностическая оценка состояния мембран эритроцитов у больных первичным хроническим пиелонефритом. №1, с. 47.

32. *Синяченко О.В., Игнатенко Г.А., Мухин И.В.* Анализ эффективности и безопасности неиммунных мето-

дов лечения хронического гломерулонефрита, протекающего без нефротического синдрома. №1, с. 39.

33. Сняченко О.В., Игнатенко Г.А., Мухин И.В. Результаты длительного применения блокаторов кальциевых каналов в лечении гипертензивных больных хроническим гломерулонефритом. №2, с. 67.

34. Сняченко О.В., Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Грушина М.В. Влияние различных терапевтических режимов на морфогенез тубуло-стромально-сосудистых изменений при хронических гломерулонефритах. №3, с. 75.

35. Сняченко О.В., Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Кошелева Е.Н. Гипотензивная и ренопротекторная эффективность длительного применения различных режимов ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина-2 при ренопаренхиматозной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом. №4, с. 46.

36. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Голубев Р.В., Трофименко И.И., Панина И.Ю., Жлоба А.А., Блашко Э.Л. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. №2, с. 48.

37. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Бодур-Ооржаск А.Ш., Зверьков Р.В., Каюков И.Г., Санчи М.Н., Чамзын К.М., Кужугет Н.Э., Ховалыг Д.В. Распространенность и заболеваемость поздними стадиями хронической болезни почек в Республике Тыва. №4, с. 25.

38. Смирнов А.В., Панина И.Ю., Петрищев Н.Н., Добронравов В.А., Менишутина М.А., Тугушева Ф.А., Дестерева О.А., Румянцев А.Ш., Трофименко И.И., Гаранина А.Е. Значение аннексина-5 в оценке тяжести эндотелиальной дисфункции на доклинической стадии атеросклероза у больных хронической болезнью почек. №4, с. 41.

39. Спиридонов В.Н., Борисов Ю.А., Лебедева Э.Б., Левыкина Е.Н., Суглобова Е.Д. Годы и жизнь (как объективная реальность) на регулярном гемодиализе. №3, с. 35.

40. Шутлов А.М., Мардер Н.Я., Хамидулина Г.А., Машина Т.В. Диагностика диастолической сердечной недостаточности у больных с хронической болезнью почек. №4, с. 30.

Экспериментальные исследования

41. Барабанова Т.А., Михайлова И.А. Особенности действия излучения He-Ne лазера на механическую активность и ритмоинотропные отношения в миокарде крыс, получавших воду с различным содержанием минеральных веществ. №1, с. 63.

42. Барабанова Т.А. Особенности влияния низкоинтенсивного лазерного излучения и L-аргинина на механическую активность миокарда крыс Вистар с приобретенной дисфункцией эндотелия. №2, с. 88.

43. Гоженко А.И., Владимиров М.П., Топор Е.А. Ренальные дисфункции у белых крыс после однократного введения гентамицина. 34, с. 75.

44. Гоженко А.И., Доломатов С.И., Лобанов А.К., Пономаренко А.Н., Насибуллин Б.А. Влияние рифампицина на функциональное состояние почек белых крыс. №2, с. 101.

45. Гоженко А.И., Доломатов С.И., Бадьин И.Ю., Насибуллин Б.А. Почечные механизмы регуляции цикла оксида азота у белых крыс при нагрузке нитритом натрия. №3, с. 95.

46. Калинин Л.В., Бабаханян Р.В., Ягмуров О.Д. Морфологические и гистохимические изменения эпителия канальцев почек при моделировании острого отравления метанолом. №2, с. 93.

47. 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+». №3, с. 88.

48. Рытикова О.С., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Госсен И.Е. Антиоксидантная активность фуросемида в условиях экспериментальной ишемии почек. №2, с. 83.

49. Саенко Ю.В., Напалкова С.М., Шутлов А.М., Брынских Г.Т. Фармакологическая коррекция оксидативного стресса, индуцированного доксорубицином, в почках крыс. №1, с. 69.

50. Саенко Ю.В., Шутлов А.М., Напалкова С.М., Селиванова О.С. Эритропоэтин снижает проявления оксидативного стресса, индуцированного доксорубицином, в почках крыс. №2, с. 96.

51. 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 повреждение не только клубочкового, но и канальцевого отдела нефрона (экспериментальное исследование). №3, с. 81.

52. 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. Гипергомоцистеинемия усугубляет повреждения нефрона при экспериментальной хронической почечной недостаточности. №4, с. 67.

53. Сократов Н.В. Коагуляционные показатели мочи при комплексном лечении экспериментального нефрита. №3, с. 92.

IV. ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ

Актуальные проблемы урологии

54. Аль-Шукри С.Х., Антонов А.В., Радомский Ю.А., Ишутин Е.Ю. К вопросу о выборе метода лечения кист почек. №1, с. 75.

55. Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю. Клинико-морфологические предикторы отдаленного метастазирования после радикальной простатэктомии у больных раком предстательной железы. №2, с. 108.

56. Аль-Шукри С.Х., Данильченко Д.И., Корнеев И.А., Аль-Шукри А.С. Прогностическая ценность флуоресцентной цистоскопии с использованием 5-аминолевулиновой кислоты у больных раком мочевого пузыря. №4, с. 80.

57. Амдий Р.Э. Определение инфравезикальной обструкции при комплексной оценке результатов обследования у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. №2, с. 112.

58. Корнеев И.А. Прогностическое значение анализа эффикторов стромы переходноклеточных карцином мочевого пузыря. №1, с. 83.

59. Корнеев И.А. Адьювантная внутривезикарная терапия и прогноз при поверхностных переходноклеточных карциномах мочевого пузыря. №2, с. 104.

60. Кузьмин И.В. К комплексному лечению гиперактивности мочевого пузыря у женщин. №4, с. 89.

61. Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Лоцтан-Медведев А.К. Наш опыт применения витапроста у больных хроническим простатитом. №4, с. 84.

62. Ткачук В.Н., Гребенкин А.Г. Оценка эффективности и безопасности длительного лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы препаратами растительного происхождения. №1, с. 79.

V. ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

63. Лукичев Б.Г., Панина И.Ю. Прогнозирование эффективности энтеросорбции при хронической почечной недостаточности. №1, с. 89.

64. Румянцев А.Ш. Нефрогенный отек легких. №3, с. 99.

65. Смирнова Н.Н. Наследственные формы нефрогенного несахарного диабета, №4, с. 98.

66. Шишкин А.Н. Факторы роста и гломерулосклероз при диабетической нефропатии. №4, с. 104.

VI. НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

67. Есаян А.М., Сиповский В.Г., Титова В.А., Клемина И.К., Дурасов Р.В. Случай диагностики вторичной болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов. №4, с. 93.

68. Строчкова Л.А. Случай ультразвуковой диагностики некротического папиллита. №1, с. 95.

VII. ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

69. Кучер А.Г., Каюков И.Г. Некоторые проблемы диагностики хронического пиелонефрита. №4, с. 108.

70. Румянцев А.Ш. Особенности врачебной тактики при лечении прerenальной острой почечной недостаточности. №1, с. 98.

VIII. ДИСКУССИИ И ИНФОРМАЦИЯ

71. Елисеева Л.Н., Куринная В.П., Оранский С.П., Болотова Е.В. Нефротический синдром в дебюте злокачественных новообразований. №2, с. 121.

72. Клим Ф., Набоков А.В. Нефрологический Центр Нижней Саксонии – сотрудничество в рамках RENAL SISTER CENTER PROGRAM с Санкт-Петербургским государственным медицинским университетом им. акад.

И.П. Павлова. №2, с. 127.

73. Константинова О.Д., Архипов В.В., Соловьёв А.А., Майзельс И.Г. Гормоночувствительный вариант нефротического синдрома у ребенка с наследственной остеониходисплазией. №2, с. 123.

74. Чупрасов В.Б. Кратность диализа. Новое или... хорошо забытое старое? №1, с. 101.

75. Шулуто Б.И. Все ли гладко в учении о гломерулонефрите? №3, с. 106.

76. Яццкий Н.А., Игнашов А.М., Смирнов А.В., Добронравов В.А., Семенов Д.В., Ли В.Ф., Фиясь С.В. Случай успешного лечения атеросклеротической билатеральной окклюзии почечных артерий. №2, с. 117.

77. Книги по нефрологии за 2003 – 2004 годы. №1, с. 107.

78. Список диссертационных работ по нефрологии и смежным областям за 2004 год. №1, с. 106.

79. Список книг по нефрологии и смежным областям за 2005 год. №4, с. 111.

80. Список диссертационных работ по нефрологии и смежным областям за 2005 год. №4, с. 111.

81. Протоколы заседаний нефрологической секции Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П. Боткина. №2, с. 129.

IX. ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

82. Калинин С.В. А.М. Балабанов – создатель отечественной гемодиализной техники. №1, с. 108.

X. ЮБИЛЕЙ

83. Роберт Вардгесович Бабаханян (к 65-летию со дня рождения). №2, с. 137.

84. Наталия Николаевна Смирнова. №2, с. 139.

85. Владимир Николаевич Ткачук (к 75-летию со дня рождения). №1, с. 111.

86. Борис Ильич Шулуто (к 75-летию со дня рождения). №3, с. 115.

XI. УКАЗАТЕЛИ

87. Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в журнале «Нефрология», т. 9, 2005 г. №4, с. 113.

88. Именной указатель. №4, с. 115.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

(ссылки даны на систематизированный порядковый указатель)

- Абрамова Т.В. 5
 Аль-Шукри А.С. 56
 Аль-Шукри С.Х. 54, 55, 56, 61
 Амдий Р.Э. 57
 Антонов А.В. 54
 Антонова Т.В. 6
 Архипов В.В. 73
 Архипова Л.Г. 47
 Асакиене Е. 29
- Б**абарыкина Е.В. 19
 Бабаханян Р.В. 46, 83 (о нем)
 Бадьян И.Ю. 45
 Барабанова В.В. 51, 52
 Барабанова Т.А. 41, 42
 Бевзенко А.Ю. 27
 Бекетова Г.К. 26
 Блашко Э.Л. 36, 51, 52
 Боголепова А.Е. 1
 Бодур-Ооржак А.Ш. 37
 Болотова Е.В. 71
 Борисов Ю.А. 39
 Боровец С.Ю. 55
 Боровская Е.А. 19
 Бочаров А.В. 47
 Брынских Г.Т. 49
 Брюханов В.М. 48
 Бучнева Н.В. 11
- В**асильева И.А. 15, 16
 Вишняков Н.И. 20
 Владимирова М.П. 43
 Владимирова Ю.В. 19
- Г**аранина А.Е. 38
 Гатцук В.Л. 27
 Гоженко А.И. 43, 44, 45
 Голубев Р.В. 36
 Госсен И.Е. 48
 Гребенкин А.Г. 62
 Грушина М.В. 34
 Губарь Н.Я. 7, 8
 Гудкова Т.В. 17, 18
- Д**анильченко Д.И. 56
 Дегтерева О.А. 13, 38
 Добронравов В.А. 2, 3, 19, 36, 37, 38, 51, 52, 76
 Долوماتов С.И. 44, 45
 Дульнева Л.В. 9
 Дурасов Р.В. 67
- Е**зерский Д.В. 27
 Елисеева Л.Н. 71
 Ермаков Ю.А. 20
 Есаян А.М. 4, 13, 67
- Ж**лоба А.А. 36, 51, 52
- З**верев Я.Ф. 48
 Зверьков Р.В. 37
- Зелвис А. 29
- И**гнатенко Г.А. 21, 32, 33, 34, 35
 Игнашов А.М. 76
 Ишутин Е.Ю. 54
- К**алинин Л.В. 46, 82
 Камилов Ф.Х. 17, 18, 31
 Каюков И.Г. 2, 3, 4, 13, 37, 69
 Кириллук Д.В. 14
 Кирчева А.В. 10
 Клемина И.К. 67
 Клим Ф. 72
 Ковальский Г.Б. 20
 Команденко М.С. 30
 Коношкова Р.В. 19
 Константинова О.Д. 73
 Кораблёва О.А. 25
 Корнеев И.А. 56, 58, 59
 Королёв В.А. 22
 Корякова Н.Н. 23, 24
 Кошелева Е.Н. 21, 35
 Кужугет Н.Э. 37
 Кузнецов А.А. 19
 Кузьмин И.В. 60
 Кузьмин О.Б. 11, 12
 Куриная В.П. 71
 Курьязова Ш.М. 26
 Кучер А.Г. 2, 4, 13, 69
- Л**азеба В.А. 9
 Ландарь Л.Н. 12
 Лебедева Э.Б. 39
 Левыкина Е.Н. 39
 Ли В.Ф. 76
 Лобанов А.К. 44
 Лоптан-Медведев А.К. 61
 Лукичев Б.Г. 63
 Лукьянов А.В. 25
- М**айзельс И.Г. 73
 Мардер Н.Я. 40
 Машина Т.В. 40
 Меншутина М.А. 38
 Мирсаева Г.Х. 17, 18, 31
 Михайлова И.А. 41
 Муравьева И.Л. 47
 Мухин И.В. 21, 32, 33, 34, 35
- Н**абоков А.В. 72
 Напалкова С.М. 49, 50
 Насибуллин Б.А. 44, 45
 Наточин Ю.В. 1
 Неворотин А.И. 51, 52
 Низаметдинов И.Н. 26
- О**ранский С.П. 71
- П**анина И.Ю. 36, 38, 63
 Парикина Е.И. 25
 Паскалев Д.Н. 10
- Петричко М.И. 27
 Петрищев Н.Н. 38
 Пишак В.П. 47
 Пономаренко А.Н. 44
 Пугаева М.О. 11, 12
- Р**адомский Ю.А. 54
 Райниене Т. 28, 29
 Роговый Ю.Е. 47
 Румянцев А.Ш. 38, 64, 70
 Рытикова О.С. 48
- С**абодаш А.Б. 30
 Саенко Ю.В. 49, 50
 Санчи М.Н. 37
 Сахау Н.Р. 31
 Селиванова О.С. 50
 Семенов Д.В. 76
 Сидорчук И.И. 47
 Синяченко О.В. 32, 33, 34, 35
 Сиповский В.Г. 51, 52, 67
 Смирнов А.В. 2, 3, 4, 7, 8, 9, 13, 19, 36, 37, 38, 51, 52, 76
 Смирнова Н.Н. 65, 84 (о ней)
 Сократов Н.В. 53
 Соловьёв А.А. 73
 Спиридонов В.Н. 39
 Строкова Л.А. 68
 Суглобова Е.Д. 7, 8, 9, 39
- Т**итова В.А. 67
 Ткачук В.Н. 61, 62, 85 (о нем)
 Топор Е.А. 43
 Трофименко И.И. 36, 38
 Тугушева Ф.А. 38
 Турица А.А. 25
- Ф**азлыева Р.М. 17, 18, 31
 Фиясь С.В. 76
- Х**алатурник М.В. 47
 Хамидулина Г.А. 40
 Ховалыг Д.В. 37
 Хохлов С.Е. 51, 52
- Ч**амзын К.М. 37
 Чеснокова М.Г. 25
 Чефу С.Г. 51, 52
 Чуб С.В. 12
 Чупрасов В.Б. 74
- Ш**ишкин А.Н. 14, 66
 Шостка Г.Д. 30
 Шулуток Б.И. 75, 86 (о нем)
 Шутов А.М. 40, 49, 50
- Я**гмуров О.Д. 46
 Яицкий Н.А. 76
 Яковенко А.А. 2

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях, методы эфферентной терапии и т.д.). Журнал представляет информацию в следующем виде:

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения
- Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.)
- Материалы для последипломного образования по нефрологии
- Реклама.

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, выполненные преимущественно по заказам редакции.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12 через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210х295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста.

Текст и таблицы должны быть продублированы на дискете (3,5 дюйма)! Текстовый файл должен иметь расширение, соответствующее тому редактору, в котором он был набран (ТХТ или DOC), в нем не должно быть переносов, имена файлов должны быть латинскими. Желательно не выравнивать правую границу текста, не делать в набранном тексте никаких выделений (полужирный шрифт, курсив и т.д.). Все выделения следует отмечать в распечатке. Не надо вводить нецифровые символы (квадраты, кружки и т.д.).

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) введение; 5) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); 6) результаты; 7) обсуждение; 8) заключение; 9) таблицы; 10) подписи к рисункам; 11) иллюстрации; 12) библиографический список; 13) сведения об авторах.

Для обзоров, лекций, дискуссионных статей наличие реферата не требуется. Рубрикация этих работ может быть произвольной.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10 – 15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6 – 8 страниц, лекций и обзоров – 20 – 25 страниц.

При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки

даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В библиографические списки не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Титульный лист должен содержать: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа (аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т.д., недопустимы).

Реферат печатается на отдельной странице, он должен быть структурированным и *включать четыре обязательные рубрики:* а) цель исследования; б) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); в) результаты; г) заключение. Объем реферата должен быть не более 200 – 250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упомянуты все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывайте производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах.

Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в который помещается номер рисунка или таблицы.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей, не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы.

Объединение рубрик (например, «Результаты и обсуждение») недопустимо!

Таблицы. Каждая таблица печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упомина-

нию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При представлении на дискете таблицы следует записывать в отдельный файл (т.е. если статья содержит таблицы, желательно иметь два файла, текст без таблиц и отдельно таблицы). При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Подписи к иллюстрациям печатаются на отдельной странице через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в двух экземплярах (фотографии – на глянцева бумага). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации желательно продублировать на дискете в форматах *PCX, *TIF, *BMP, *JPG.

Библиографический список печатается на отдельном (ых) листе (ах) через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. Порядок составления библиографического списка следующий: а) автор (ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую), после точки с запятой – номера страниц, на которые конкретно ссылается автор. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В» («In») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее.

В библиографическом описании статьи из журнала

(после ее названия) приводится сокращенное название журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов – № тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц. В описаниях статей из иностранных журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно.

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в рекомендованных Index Medicus.

Примеры:

КНИГИ

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5-17
2. Ноздрачев АД. *Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы*. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8-89
3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44-50
4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465-478

ЖУРНАЛЫ

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер Арх* 1999; (6): 45-49
2. Davis LK, Angus RM, Calverley MA. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonare disease. *Lancet* 1999; 354 (15): 456-460
3. Zucchelli P, Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 2-5

Сведения об авторах печатаются на отдельном листе. Включают: фамилию, имя, отчество (полностью), место работы, должность, ученую степень и звание, полный почтовый адрес, номер телефона (с указанием кода города и, если статья представляется не из России, то и страны) каждого автора. Следует указать, с кем из авторов редакция может вести переписку и по возможности указать номер его факса и E-mail.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».

Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45861**; для предприятий и организаций – **45860**; годовая подписка – **47959**.

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%; text-align: center;">Абонемент на гэсту журнал</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">45860 индекс издания</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">НЕФРОЛОГИЯ наименование издания</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">количество комплектов:</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2"> Куда почтовый индекс адрес </td> </tr> <tr> <td colspan="2">Кому фамилия, инициалы</td> </tr> </table>	Абонемент на гэсту журнал	45860 индекс издания	НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		количество комплектов:		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12		Куда почтовый индекс адрес		Кому фамилия, инициалы		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%; text-align: center;">Доставочная карточка на гэсту журнал</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">45860 индекс издания</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">НЕФРОЛОГИЯ наименование издания</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"> Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">на 200 год по месяцам</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2"> Куда почтовый индекс адрес </td> </tr> <tr> <td colspan="2">Кому фамилия, инициалы</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: right;">Телефон:</td> </tr> </table>	Доставочная карточка на гэсту журнал	45860 индекс издания	НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов		на 200 год по месяцам		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12		Куда почтовый индекс адрес		Кому фамилия, инициалы		Телефон:	
Абонемент на гэсту журнал	45860 индекс издания																												
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания																													
количество комплектов:																													
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12																													
Куда почтовый индекс адрес																													
Кому фамилия, инициалы																													
Доставочная карточка на гэсту журнал	45860 индекс издания																												
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания																													
Стоимость подписки руб. 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		количество комплектов:									
	наименование издания											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Куда		почтовый индекс		адрес							
	Кому		фамилия, инициалы									
	Доставочная карточка на газету журнал		47959									
			индекс издания									
	НЕФРОЛОГИЯ											
	наименование издания											
	Стоимость подписки руб. коп.		Количество комплектов									
	на 200 год по месяцам											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Куда		почтовый индекс		адрес							
Кому		фамилия, инициалы		Телефон:								