

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.L.Emanuel, V.M.Ermolenko, V.V.Levanovich, N.A.Mukhin,
A.Sh.Rumyantsev, N.D.Savenkova, E.M.Shilov, A.N.Shishkin,
A.M.Shutov, N.N.Smirnova, O.D.Yagmourov, Ya.F.Zverev

Executive Secretary

I.I.Trofimenko

Editorial advisory board

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

Director of enlightening non-commercial
independent organisation «Nephrology»

A.G.KUCHER

Volume 10 • № 4 • 2006

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
ST.PETERSBURG • 2006

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

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ
НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

НПО «НЕФРОН»

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

Главный редактор

А.В.СМИРНОВ

Заместители главного редактора

А.М.Есаян, И.Г.Каюков

Редакционная коллегия

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

Ответственный секретарь

И.И.Трофименко

Редакционный совет

А.Гадаев (Ташкент, Узбекистан), А.И.Гоженко (Одесса, Украина), К.Я.Гуревич (Санкт-Петербург, Россия), Э.Э.Звартау (Санкт-Петербург, Россия), Ф.Клим (Гановер-Мюнден, Германия), Н.А.Колесник (Киев, Украина), Б.Г.Лукичев (Санкт-Петербург, Россия), А.М.Маклеод (Абердин, Великобритания), А.В.Набоков (Гановер-Мюнден, Германия), Ю.В.Наточин (Санкт-Петербург, Россия), Д.Н.Паскалев (Варна, Болгария), В.Я.Плоткин (Санкт-Петербург, Россия), К.М.Сергеева (Санкт-Петербург, Россия), В.Н.Ткачук (Санкт-Петербург, Россия), Н.А.Томилина (Москва, Россия), Д.Тзакирис (Фессалоники, Греция), Н.А.Яицкий (Санкт-Петербург, Россия)

Директор просветительской автономной
некоммерческой организации «Нефрология»

А.Г.КУЧЕР

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2006

Том 10 • № 4 • 2006

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ

Дорогие коллеги!

Напоминаем вам, что наш журнал выходит 4 раза в год – в конце каждого квартала. Теперь для вас имеется новая возможность оформления подписки на наш журнал.

С 2006 года вы можете воспользоваться услугами нашего официального представителя – интернет-магазина Setbook.ru, принимающего заказы на подписку и приобретение отдельных номеров журналов нашего издательства.

Оформить заказ можно прямо на сайте <http://www.setbook.ru>, по электронной почте info@setbook.ru (приобретение отдельных номеров), pelena@setbook.ru (подписка), а также по телефонам в Москве: подписка и приобретение отдельных номеров журналов – (495)160-58-56, (495)160-58-48/47, (495)974-02-09/10.

Различные формы оплаты и удобные способы доставки, в т.ч. для Москвы и Санкт-Петербурга – курьерская доставка и самовывоз.

Как и раньше, вы можете оформить подписку на журнал в почтовых отделениях по каталогам «Роспечати».

Подписные индексы прежние:

- для индивидуальных подписчиков: на полугодие; индекс 45860
- для индивидуальных подписчиков: годовая; индекс 47959
- для организаций: индекс 45861

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

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства в сфере
массовых коммуникаций и охране культурного наследия.
Свидетельство ПИ № ФС77-21632 от 22.08.2005.
Сдан в набор 09.11.2006. Подписан в печать 15.12.2006.
Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 8. Тираж 600 экз.

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

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

© НЕФРОЛОГИЯ, 2006

Никакая часть настоящего издания ни в каких целях не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, будь то электронные или механические, включая фотокопирование и запись на магнитный носитель, если на то нет письменного разрешения редакции. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за рекомендации по диагностике и лечению, данные авторами.

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

СМИРНОВ А.В., СЕДОВ В.М., ЛХААХУУ ОД-ЭРДЭНЕ,
КАЮКОВ И.Г., ДОБРОНРАВОВ В.А., ПАНИНА И.Ю.
Снижение скорости клубочковой фильтрации
как независимый фактор риска
сердечно-сосудистой болезни

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ШУТОВ А.М., САЕНКО Ю.В.
Плеотропные кардиопротективные эффекты
эритропоэтина

ЯКОВЕНКО А.А., АСАНИНА Ю.Ю., КУЧЕР А.Г.,
РУМЯНЦЕВ А.Ш.
Современные представления о недостаточности
питания у больных с хронической почечной
недостаточностью, получающих лечение
хроническим гемодиализом

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

ДОБРОНРАВОВ В.А., ВОЛКОВ М.М., МНУСКИНА М.М.,
МАКАРОВА И.Н., КРУПОТКИНА И.Г.
Фосфорно-кальцевый баланс и минеральная
плотность костей различных отделов скелета у больных
на хроническом гемодиализе

ЯРКОВА В.Г., ЖМУРОВ В.А., МАЛИШЕВСКИЙ М.В.,
КОВАЛЬЧУК Д.Е., ФЕДОРОВА Э.Э.
Показатели центральной гемодинамики у больных
эссенциальной и почечной артериальной гипертензией

КАРАБАЕВА А.Ж., КАЮКОВ И.Г., ЕСАЯН А.М.,
СМИРНОВ А.В.
Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
при хронической болезни почек

БОБКОВА И.Н., ЧЕБОТАРЕВА Н.В., КОЗЛОВСКАЯ Л.В.,
ВАРШАВСКИЙ В.А., ГОЛИЦИНА Е.П.
Определение экскреции с мочой моноцитарного
хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и
трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) -
неинвазивный метод оценки тубулоинтерстициального
фиброза при хроническом гломерулонефрите

ПЕТРОСЯН Э.К., БЕЛЯНСКАЯ Т.В., ИЛЕНКО Л.И.,
ЦЫГИН А.Н., НОСИКОВ В.В., КАМЫШОВА Е.С.
Полиморфный маркер 4G/5G гена PAI-1 у детей
с хроническим гломерулонефритом

ВОЛКОВ М.М., ДОБРОНРАВОВ В.А., КУЗНЕЦОВ А.А.,
ШЕВЯКОВА Е.В., БЫСТРОВ Я.Б.
Минеральная плотность костей и патология
клапанного аппарата сердца у больных
на хроническом гемодиализе

НИЧИК Т.Е., КАЮКОВ И.Г., ЕСАЯН А.М.
Морфологические изменения почек при артериальной
гипертензии в сочетании с умеренной протеинурией

LEADING ARTICLE

7 SMIRNOV A.V., SEDOV V.M., LHAACHUU OD-ERDENE,
KAYUKOV I.G., DOBRONRAVOV V.A., PANINA I.Yu.
Reduction of the glomerular filtration rate as an
independent risk factor of the
cardio-vascular disease

REVIEWS AND LECTURES

18 SHUTOV A.M., SAENKO Yu.V.
Pleotropic cardioprotective
effects of erythropoietin

23 YAKOVENKO A.A., ASANINA Yu.Yu., KUCHER A.G.,
RUMYANTSEVA A.Sh.
Modern concepts of malnutrition in chronic renal failure
patients on chronic hemodialysis

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

31 DOBRONRAVOV V.A., VOLKOV M.M., MNUSKINA M.M.,
MAKAROVA I.N., KRUPOTKINA I.G.
Phosphorus-calcium balance and bone mineral density
of different parts of the skeleton in chronic
hemodialysis patients

37 YARKOVA V.G., ZHMUROV V.A., MALISHEVSKY M.V.,
KOVALCHUK D.E., FEDOROVA E.E.
Central hemodynamics indices in patients with essential
and renal arterial hypertension

43 KARABAEVA A.Zh., KAYUKOV I.G., ESSAIAN A.M.,
SMIRNOV A.V.
Renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney
disease

49 BOBKOVA I.N., CHEBOTAREVA N.V., KOZLOVSKAYA L.V.,
VARSHAVSKY V.A., GOLITSINA E.P.
Determination of urinary excretion of monocyte
chemotactic protein-1 (MCP-1) and transforming growth
factor- β 1 (TGF- β 1) is an invasive method of assessment
of tubulointerstitial fibrosis with chronic
glomerulonephritis

56 PETROSYAN E.K., BELYANSKAYA T.V., ILIENKO L.I.,
TSYGIN A.N., NOSIKOV V.V., KAMYSHOVA E.S.
Polymorphic marker 4G/5G of gene PAI-1 in children with
chronic glomerulonephritis

62 VOLKOV M.M., DOBRONRAVOV V.A., KUZNETSOV A.A.,
SHEVYAKOVA E.V., BYSTROV Ya.B.
Bone mineral density and pathology of the
heart valve apparatus in patients on
chronic hemodialysis

66 NICHIK T.E., KAYUKOV I.G., ESSAIAN A.M.
Morphological alterations to the kidneys in arterial
hypertension combined with mild proteinuria

Экспериментальные исследования

САЕНКО Ю.В., ШУТОВ А.М., МУСИНА Р.Х.
К механизму токсического действия доксорубина
на почки

ПЕПАНЫАН А.А., КАЗАРЯН П.А., АСОЯН А.У.,
ДАГБАШЯН С.С.
Мембранные аспекты патогенеза почечных осложнений
при радиационном поражении

КАШУРО В.А., ГЛУШКОВ С.И., КАРПИЩЕНКО А.И.,
НОВИКОВА Т.М., ГЛУШКОВА Т.И., МИНАЕВА Л.В.,
СИБИРЕВ С.А.
Состояние системы глутатиона в тканях
паренхиматозных органов лабораторных животных при
повторном введении циклофосфана

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ**Актуальные проблемы урологии**

АМДИЙ Р.Э.
Сократимость мочевого пузыря у больных
доброкачественной гиперплазией
предстательной железы

КУЗЬМИН И.В.
Оценка качества жизни у больных с гиперактивностью
мочевого пузыря

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

СИПОВСКИЙ В.Г., ТИТОВА В.А., КЛЕМИНА И.К.,
СМИРНОВ А.В., ДОБРОНРАВОВ В.А., КАЮКОВ И.Г.,
ЕСАЯН А.М.
Случай диагностики болезни Андерсона-Фабри
(angiokeratoma corporis diffusum universale)

**ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПО НЕФРОЛОГИИ**

СМИРНОВ А.В., КАЮКОВ И.Г.
Место нитрофуранов в современной терапии инфекций
мочевых путей

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

ВИШНЯКОВ Н.И., ЛУКЬЯНОВ А.Э., АСАТРИАН К.С.,
КРЫЛОВ С.Г.
Мнения урологических больных о развитии платных
медицинских услуг

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

ЛЕВАНОВИЧ В.В., САВЕНКОВА Н.Д.
Педиатрическая нефрологическая школа
заслуженного деятеля науки РФ, академика РАЕН,
профессора Альберта Вазгеновича Папаяна

УКАЗАТЕЛИ

Систематизированный порядковый указатель статей,
опубликованных в т. 10 журнала «Нефрология» в 2006 г.

Именной указатель

Experimental investigations

72 SAENKO Yu.V., SHUTOV A.M., MUSINA R.Kh.
On the mechanism of toxic effect of doxorubicin on the
kidneys

77 PAPANYAN A.A., KAZARYAN P.A., ASOYAN A.U.,
DAGBASHYAN S.S.
Membrane aspects of pathogenesis of renal
complications caused by radiation injury

82 KASHURO V.A., GLUSHKOV S.I., KARPISHCHENKO A.I.,
NOVIKOVA T.M., GLUSHKOVA T.I., MINAEVA L.V.,
SIBIREV S.A.
The state of the glutathione system in parenchymal organ
tissues of laboratory animals after repeated
administration of cyclophosphamide

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

87 AMDY R.E.
Contractility of the bladder in patients with benign
prostatic hyperplasia

93 KUZMIN I.V.
Assessment of the quality of life in patients with
overactive bladder

PRACTICAL NOTES

98 SIPOVSKY V.G., TITOVA V.A., KLEMINA I.K.,
SMIRNOV A.V., DOBRONRAVOV V.A., KAYUKOV I.G.,
ESSAIA N.A.M.
A case of diagnosis of the Anderson-Fabry disease
(angiokeratoma corporis diffusum universale)

**PROGRAMME OF CONTINUOUS
POSTGRADUATE EDUCATION ON
NEPHROLOGY**

103 SMIRNOV A.V., KAYUKOV I.G.
Place of nitrofurans in modern therapy of infections of
the urinary tracts

LETTERS TO THE EDITOR

114 VISHNYAKOV N.I., LUKYANOV A.E., ASATRYAN K.S.,
KRYLOV S.G.
Opinions of urologic patients about the development of
paid medical services

HISTORY OF MEDICINE

117 LEVANOVIKH V.V., SAVENKOVA N.D.
The Pediatric Nephrology School of the Honored science
worker of RF, academician of Russian Academy of Natural
Sciences professor Albert Vazgenovich Papayan

INDEXES

127 Systematized numeral index of articles published in
Vol. 10 of Journal «Nephrology» in 2006

130 Index of names

© А.В.Смирнов, В.М.Седов, Лхаахуу Од-Эрдэне, И.Г.Каюков, В.А.Добронравов, И.Ю.Панина, 2006
УДК 616.12-02:616.611:542.67

*А.В. Смирнов, В.М. Седов, Лхаахуу Од-Эрдэне, И.Г. Каюков,
В.А. Добронравов, И.Ю. Панина*

СНИЖЕНИЕ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ КАК НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ БОЛЕЗНИ

*A.V. Smirnov, V.M. Sedov, Lhaahuu Od-Erdene, I.G. Kayukov,
V.A. Dobronravov, I.Yu. Panina*

REDUCTION OF THE GLOMERULAR FILTRATION RATE AS AN INDEPENDENT RISK FACTOR OF THE CARDIO-VASCULAR DISEASE

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

Ключевые слова: сердечно-сосудистая болезнь, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации.

Key words: cardiovascular disease, chronic kidney disease, glomerular filtration rate.

При всем этиологическом многообразии заболеваний сердечно-сосудистой системы наиболее значимой причиной с социальной и эпидемиологической точки зрения является атеросклероз. Как известно, клинические проявления этого патологического процесса в виде конкретных нозологических форм определяются локализацией атеросклеротических бляшек в различных сосудах и степенью окклюзии их просвета. В англо-американской литературе широко используется термин (в ед. числе! – *авт.*) «сердечно-сосудистая болезнь» (cardio-vascular disease), который в основном имеет эпидемиологическое, возможно, социальное, но не нозологическое значение. Он отражает патофизиологическую сущность самого атеросклеротического процесса вне зависимости от конкретной его локализации. Таким образом, являясь собирательным понятием, сердечно-сосудистая болезнь (ССБ) включает в себя:

- ИБС (коронарную болезнь сердца), проявляющуюся стенокардией, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, внезапной смертью.
- Церебро-вазкулярную патологию, включающую инсульт, транзиторную ишемическую атаку;
- Атеросклероз периферических артерий (например, синдром Лериша).
- Атеросклероз брюшного и грудного отделов аорты, ведущий к формированию аневризм.

В настоящем сообщении мы в основном будем использовать термин «сердечно-сосудистая болезнь», а там где это будет возможно приводить данные о конкретных нозологических формах.

Впервые о высокой частоте коронарного атеросклероза у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД), было сообщено А. Lindner и соавт. в 1974 году [1]. На примере первой когорты больных, начавших получать лечение хроническим гемодиализом в центре Сиэтла (США) в 1960 году, авторы установили, что в 60% случаев причиной смерти пациентов являются не последствия самой уремии, а летальные сердечно-сосудистые осложнения, в основе которых лежал атеросклероз коронарных артерий.

В настоящее время установлено, что у пациентов в возрасте 25–35 лет, получающих лечение хроническим гемодиализом, сердечно-сосудистая смертность в 375 раз превышает таковую в общей популяции той же возрастной группы. Существенно, что даже у пациентов 75 лет и старше она остается в 5 раз выше обычных показателей [2]. Высокий процент смертности больных на ГД от сердечно-сосудистых осложнений прослеживается не только в объединенной когорте больных, но и на примере отдельных гемодиализных центров. Так, в отделении гемодиализа С. Петербургского государственного медицинского университета в структуре смертности больных на ГД доля кардиоваскулярной патологии достигала почти 60% (рис. 1).

Вследствие летальных сердечно-сосудистых осложнений у больных на гемодиализе общая продолжительность жизни значительно сокращена и

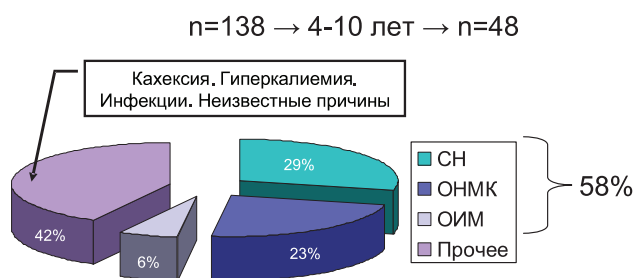


Рис. 1. Основные причины смерти больных на гемодиализе (собственные данные). СН – сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОИМ – острый инфаркт миокарда.

сравнима с таковой при злокачественных опухолях различной локализации с момента их выявления [3]. С самого начала публикации данных A. Lindner и соавт. возникла гипотеза об ускорении развития атеросклероза у больных на гемодиализе [1]. Данная гипотеза не только не отвергается в наши дни, но и находит дополнительные доказательства. Известно, что у больных на гемодиализе широко представлены так называемые нетрадиционные факторы риска ускоренного атерогенеза: окислительный и восстановительный стрессы, дислиппротеидемия, характеризующаяся высокой концентрацией наиболее атерогенных окисленных форм липопротеидов низкой плотности и липопротеида (а), гипергомоцистеинемия, нарушения кальций-фосфорного обмена

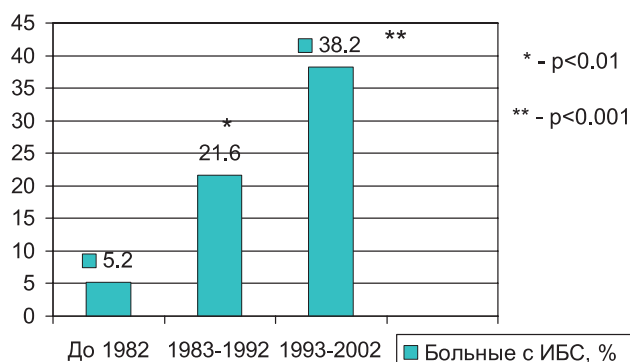


Рис. 2. Доля больных с ИБС к моменту начала диализа в разные годы (собственные данные).

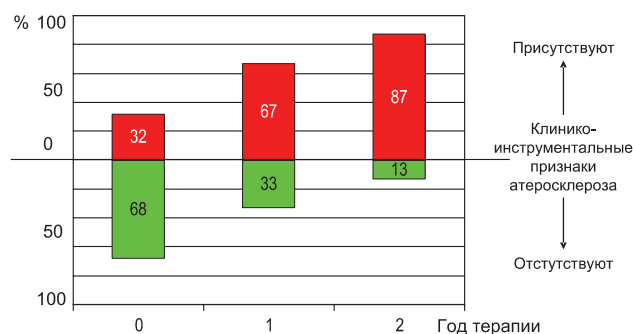


Рис. 3. Атерогенез у больных на гемодиализе (n=76; собственные данные).

и др. [4]. Однако те факты, что более 40% больных к моменту начала терапии ГД уже имеют те или иные клинические проявления атеросклероза [5, 6] (рис. 2), а у большей части из оставшихся клинико-инструментальные признаки специфического сосудистого процесса начинают проявляться в первые 2 года лечения (рис. 3) говорят о том, что развитие атеросклероза, обычно требующего десятилетия, начинается задолго до формирования терминальной почечной недостаточности [6].

Подтверждением этой точки зрения могут служить данные японских исследователей, которые выполнили коронарографию 24 больным, находящимся на лечении ГД не более 1 года. Более чем у половины пациентов в анамнезе отмечалась стенокардия, а у 75% имелись электрокардиографические признаки ишемии. По результатам коронарографии у 15 из 24 больных (63%) был выявлен значительный стеноз коронарных артерий ($\geq 75\%$), причем у 11 из них отмечалось поражение нескольких сосудов. Частота обнаружения атеросклероза коронарных артерий составила 73% у больных со стенокардией и почти 54% у пациентов без симптомов ИБС в анамнезе [5]. В проспективном, когортном исследовании 147 больных с выраженной почечной недостаточностью, но не получающих пока лечения диализом, было установлено, что частота острых сердечно-сосудистых событий у них в 3 раза больше по сравнению с контрольной группой, у которых функция почек была в норме [7].

T. Shoji и соавт. [8], применив ультразвуковую диагностику, оценили толщину комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий у 110 больных с почечной недостаточностью до диализа, у 345 больных, получающих лечение хроническим гемодиализом, и у 302 здоровых добровольцев. Все три группы были сравнены по возрасту и полу, среди обследованных не было пациентов с сахарным диабетом. По сравнению с контрольной группой, у пациентов с почечной недостаточностью до ГД и у больных на ГД КИМ сонных артерий был достоверно увеличен. С помощью множественного регрессионного анализа было установлено, что сам факт наличия почечной недостаточности определяет увеличение КИМ в группах больных, независимо от возраста, пола, лечения ГД, уровня АД, курения, содержания α -холестерина. [9].

Результаты наших разработок, также свидетельствуют о том, что при уменьшении СКФ отчетливо увеличивается значение КИМ (рис. 4).

Результаты указанных исследований свидетельствуют о том, что развитие атеросклероза происходит задолго до начала гемодиализной терапии, а фактором ускорения атерогенеза является

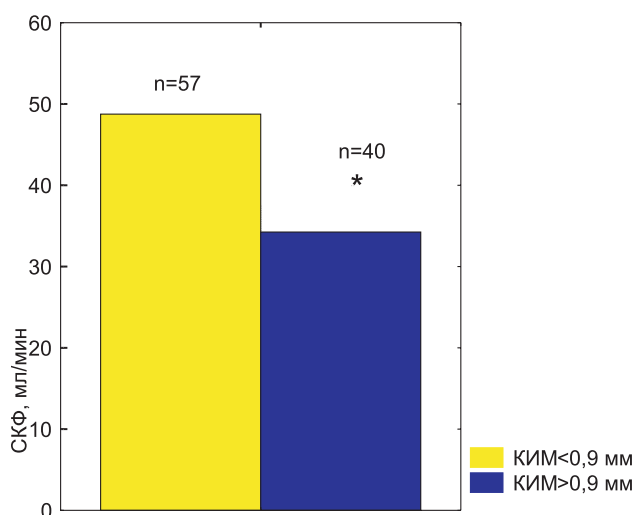


Рис. 4. Скорость клубочковой фильтрации у больных ХБП при нормальном и увеличенном комплексе интима-медиа сонных артерий. * $p < 0,001$.

ся сама почечная недостаточность или те биохимические нарушения, которые ей сопутствуют. Это заставило исследователей в последние 5–6 лет обратиться к изучению влияния нарушения функции почек умеренной или даже легкой степени на состояние сердечно-сосудистой системы и механизмов раннего атеросклероза. В настоящем сообщении мы постараемся рассмотреть данные, которые накоплены к этому моменту, и могут свидетельствовать о влиянии нарушений функции почек умеренной или легкой степени на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний (и их осложнений). Мы также попытаемся оценить значимость величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в качестве независимого фактора риска атеросклероза в общей популяции населения.

Снижение скорости клубочковой фильтрации как фактор риска неблагоприятных исходов у лиц с изначальной сердечно-сосудистой патологией. В одном из наиболее крупных из рандомизированных и проспективных исследований Heart Outcome and Prevention Evaluation (HOPE) первоначально изучалось влияние терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – рамиприлом и антиоксидантом – витамином Е на частоту инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности у 9297 пациентов. Все люди, вошедшие в исследование, принадлежали к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых событий [10]. Дополнительно была изучена частота первичных сердечно-сосудистых исходов (сердечно-сосудистая смертность, острый инфаркт миокарда, инсульт) в группе пациентов с уровнем сывороточного креатинина от 1,4 до 2,3 мг/дл ($n=980$) и у обследованных с нормальными показателями функции почек ($n=8307$). Такой же

анализ был проведен после расчета СКФ в группах лиц с уровнем этого параметра менее 65 мл/мин ($n=3394$) и более 65 мл/мин ($n=5888$). Уже простое сравнение пациентов по уровню креатинина или расчетной СКФ (рСКФ) показало, что более трети больных имели начальную степень почечной недостаточности, которая оказывала существенное влияние (независимо от других факторов риска и микроальбуминурии) на первичные сердечно-сосудистые исходы. Так, сердечно-сосудистая смертность в группе обследованных с незначительно повышенным уровнем креатинина сыворотки составляла 22,2% против 15,1% ($p < 0,001$) у лиц с нормокреатининемией. Частота острого инфаркта миокарда соответственно равнялась 11,1% против 6,6% ($p < 0,001$), а инсульта – 17,8%, против 10,6% ($p < 0,001$). Эффект влияния почечной дисфункции на первичные сердечно-сосудистые исходы был независим не только от традиционных факторов риска и микроальбуминурии, но и от наличия сахарного диабета и/или артериальной гипертензии. Интересно отметить, что применение иАПФ (рамиприла) снижало частоту сердечно-сосудистых исходов у больных как с нормальной, так и пониженной функцией почек. W.M. McClellan и соавт. [11] провели анализ клинко-лабораторных данных госпитализированных 552 больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и 662 пациентов с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по MDRD (Modified Diet In Renal Disease) формуле. У 51,7% больных с ОИМ и у 60,4% пациентов с ЗСН СКФ отмечалась менее 60 мл/мин/1,73м². При низкой СКФ (< 60 мл/мин/1,73м²) как у больных с ОИМ, так и у пациентов с ЗСН была выше частота повторных госпитализаций в течение месяца после выписки из госпиталя, высокий риск смерти в течение ближайшего года и высокий процент формирования терминальной почечной недостаточности, который достигал почти 50% в случаях с изначальной СКФ < 30 мл/мин/1,73м². Известно, что частота новых случаев терминальной почечной недостаточности (ТПН) в общей популяции США составляет от 0,13 до 0,15 на 100 человек населения, по данным авторов цитируемой работы ожидаемая частота формирования ТПН у пациентов, госпитализированных по поводу ОИМ, составила бы 1,16 новых случаев на 100 больных, а при ЗСН этот показатель приблизился бы к 2 случаям на 100 пациентов в течение года после первой госпитализации. Авторы заключают, что помимо широкого распространения снижения функции почек у больных с первичной сердечно-сосудистой патологией она ассоциируется с боль-

Таблица 1

Состояние функции почек у больных с сердечной недостаточностью или с инфарктом миокарда, по данным международных, фармакологических исследований

Название исследования	Число обследованных	Цель исследования	Среднее значение СКФмл/мин/1,73 м ²	% пациентов со СКФ менее 60мл/мин/ 1,73 м ²
Больные с сердечной недостаточностью				
SOLVD	6630	эналаприл	70,4	32
DIG	6800	дигоксин	61,6	46
CIBIS-2	2647	бисопролол	77,5	33
CHARM	2680	кандесартан	69	35
Больные с острым инфарктом миокарда				
SAVE	2183	каптоприл	70	33
VAZANT	14527	каптоприл вальсартан	70,2	34

шим риском возникновения осложнений, в том числе летальных, и с более вероятным формированием терминальной почечной недостаточности, требующей начала заместительной почечной терапии.

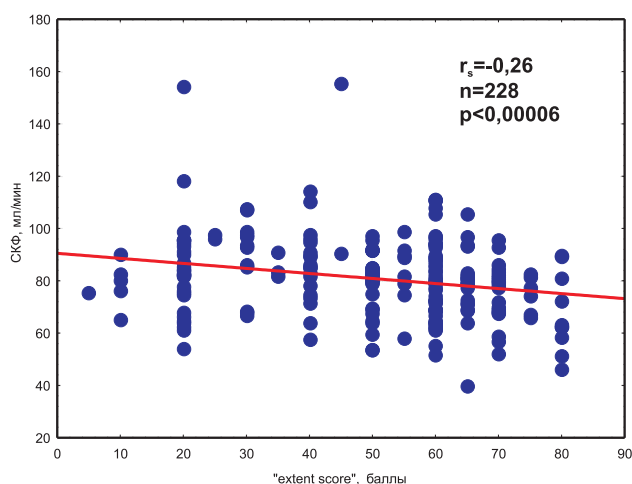


Рис. 5. Взаимосвязи между исходным уровнем СКФ и полуколичественной оценкой распространенности ("extent score") коронарного атеросклероза по методу D.R. Sullivan и соавт., у пациентов с ИБС. Собственные данные, 2006.

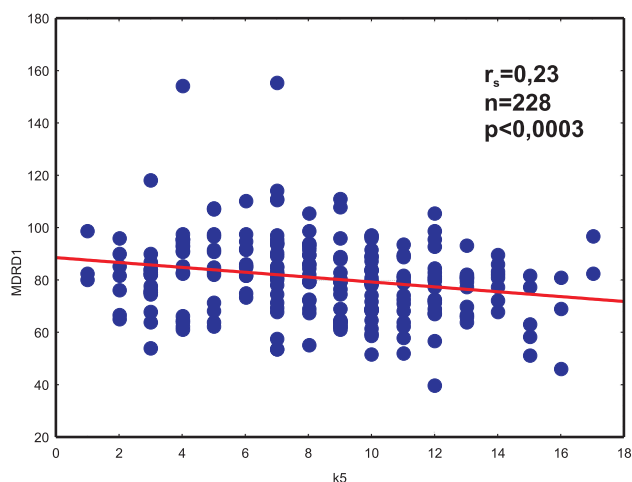


Рис. 6. Взаимосвязь между исходным уровнем СКФ (MDRD1, мл/мин) и полуколичественной оценкой тяжести повреждения коронарных артерий (k5 - баллы) по методу G.G.Gensini. Собственные данные, 2006.

В плане изучения значимости функционального состояния почек в течении первичной кардиоваскулярной патологии определенный интерес могут представлять и данные, полученные в Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова. Мы исследовали

взаимосвязи между тяжестью коронарного атеросклероза, оцениваемого с помощью различных полуколичественных методов обработки данных коронарангиографии и исходным уровнем СКФ, рассчитанной по краткой формуле MDRD у пациентов-мужчин с ИБС. Обнаружены значимые обратные корреляции как между уровнем рСКФ и оценкой распространенности коронарного атеросклероза («extent score» – рис. 5), так и между значениями рСКФ и одним из вариантов оценки тяжести повреждений коронарных артерий (рис. 6).

В большинстве крупных, рандомизированных исследований, посвященных в основном оценке эффективности применения различных препаратов, параллельно было отмечено, что снижение СКФ <60 мл/мин/1,73м², являющейся определенной пороговой величиной, отмечается не менее, чем у 30–40% пациентов (табл. 1) и сопряжена с высоким риском неблагоприятных осложнений [12–14].

H.Z. Nillege и соавт. [15] при оценке различных гемодинамических и серологических факторов в качестве прогностических признаков у больных с тяжелой, но стабильной сердечной недостаточностью, неожиданно обнаружили, что наибольшей прогностической значимостью в отношении общей смертности данной категории больных является степень снижения СКФ: чем ниже СКФ, тем выше риск летального исхода. Эти авторы установили, что более низкие значения СКФ у больных с ОИМ являются предиктором развития сердечной недостаточности (исключая больных с кардиогенным шоком и острой почечной недостаточностью) [16]. Существенно, что и наши данные указывают на наличие отчетливой обратной зависимости между выраженностью СН и уровнем СКФ у пациентов с коронарным атеросклерозом (рис. 7).

Снижение скорости клубочковой фильтрации у больных, находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии, является существенным фактором, влияющим на выживаемость пациентов [17].

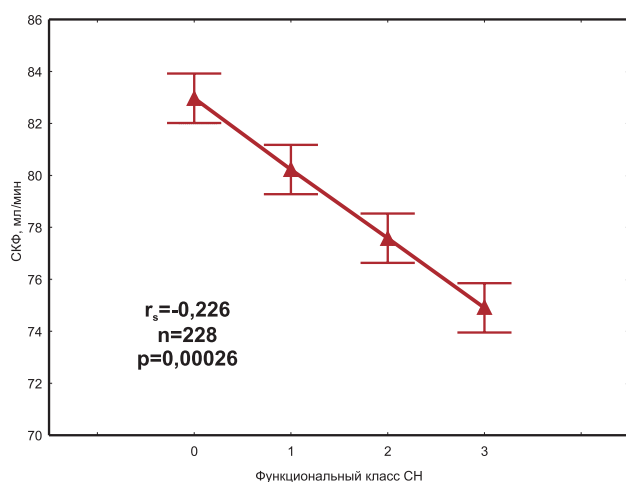


Рис. 7. Взаимосвязь между уровнем СКФ и функциональным классом СН (NYHA) у пациентов с коронарным атеросклерозом.

Внутрибольничная смертность вследствие ОИМ при нормальных значениях СКФ составляла 2%, а при почечной недостаточности легкой, средней и тяжелой степени соответственно равнялась 6%, 14% и 21% [18,19].

Снижение функции почек легкой или средней степени тяжести часто выявляется у больных с эссенциальной гипертензией. При анализе результатов исследования NHANES III (National Health and Nutrition Examination Surveys), проведенного в США, начальная гиперкреатининемия (у мужчин $\geq 1,6$ мг/дл; у женщин $\geq 1,4$ мг/дл) выявлялась у 9,1% при гипертензии любых степеней и только у 1,1% лиц с нормальными цифрами АД (всего было обследовано 16589 чел). Однако, [20] при ориентировке на СКФ, что с современной точки зрения является более правильным, процент лиц с эссенциальной гипертензией и сниженной функцией почек (СКФ <60 мл/мин/1,73м²) возростал до 14,6% [21]. В исследовании HOT (The Hypertension Optimal Treatment) были проанализированы результаты четырехлетнего наблюдения за 18790 пациентами с эссенциальной гипертензией, у большинства из которых (90%) не отмечалось клинико-инструментальных признаков атеросклеротического поражения сосудов. Уровень сывороточного креатинина выше 3 мг/дл служил критерием исключения. У пациентов с начальным уровнем креатинина $>1,5$ мг/дл, относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности был в 2 раза выше, чем в группе больных с нормокреатининемией.

У лиц среднего и пожилого возраста наличие гиперкреатининемии (у мужчин $\geq 1,5$ мг/дл; у женщин $\geq 1,3$ мг/дл) увеличивает риск развития инсульта на 60% [22], а деменции сосудистого типа на 37% [23].

В исследовании ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to Prevent Heart Attade trial) были проанализированы данные динамического наблюдения за 42418 пациентами с артериальной гипертензией и наличием одного или более фактора риска ССБ [24]. В соответствии с рекомендациями K/DOQI в отношении классификации хронической болезни почек [25–27] по формуле MDRD рассчитывалась величина СКФ. Из общего числа лиц, взятых под наблюдение, у 15,1% рСКФ была в норме (≥ 90 мл/мин/1,73м²), а у 56,7% имелось нарушение функции почек легкой степени (рСКФ = 60–89 мл/мин/1,73м²), у 17,2% отмечалась средняя степень нарушения функции почек (рСКФ = 30–59 мл/мин/1,73м²), а у 0,6% выявлялась почечная недостаточность (рСКФ ≤ 29 мл/мин/1,73м²). Приведенные значения рСКФ соответствовали стадиям I–V, принятой NKF классификации ХБП [25–27]. Наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда или инсульта у пациентов со II–V стадиями ХБП соответственно регистрировались в 19,2%, 23,4%, 28,7% и в 26,9% случаев. Аналогичная стратификация больных по стадиям ХБП с учетом данных анамнеза о проведенных инвазивных кардиологических пособиях (аорто-коронарное шунтирование, коронароангиопластика, другие виды реваскуляризации миокарда), позволило установить следующую их частоту: 9,2%, 13,6%, 17,2% и 14,4% случаев соответственно стадиям ХБП со II по V. Данное исследование позволило не только подтвердить значение СКФ в качестве фактора риска ССБ, но и обратить внимание медицинской общественности на необходимость использования расчетных формул СКФ во всех случаях ССБ и не ориентироваться только на уровень сывороточного креатинина.

R. Vanholder и соавт. [28] подвергли метаанализу 40 исследований, опубликованных с 1986 по 2003 год, в которых рассматривалось влияние начального нарушения функции почек, оцениваемой по уровню креатинина сыворотки крови или по величине СКФ, у лиц с доказанной ССБ на сердечно-сосудистые исходы. Общую базу данных составили 425 312 пациентов. В 19 из 40 работ (47,5%) за конечную точку наблюдения принимали общую смертность, а в остальных 21 (52,5%) в качестве исходов анализировались сердечно-сосудистые осложнения и смертность от них. Конкретные нозологические формы ССБ в целом были известны в 22,5% случаев. Средний возраст пациентов в объединенной базе данных составил 64 года (55–77 лет), а средний срок наблюдения – 3 года (от 0,11 до 8,3 лет). Среднее значение СКФ, рассчитанной по клиренсу креатинина или по формуле MDRD и, при которых отмечалось отчетливое уве-

личение сердечно-сосудистого риска, составило 60 мл/мин/1,73м², причем наиболее высокий уровень СКФ в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых исходов у больных ССБ составил 90 мл/мин [29]. По-видимому, вследствие различий в математическом аппарате, средний уровень СКФ, рассчитанный по формуле MDRD, который выступал в качестве фактора риска ССБ, был несколько ниже (57 мл/мин) по сравнению со СКФ, рассчитанной по формуле Cockcroft-Gault (65,5 мл/мин). Важно подчеркнуть, что снижение СКФ выступало в качестве независимого сердечно-сосудистого фактора риска, так как в 34 из 40 работ (85%) при статистической обработке результатов действие других традиционных факторов риска исключалось. Авторы, цитируемой работы, также провели дополнительный анализ данных 31 опубликованного сообщения. В эту разработку вошли 8755 пациентов, у которых отмечался по крайней мере один из факторов риска ССБ в начале наблюдения: гипертензия или диабет, сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка, пожилой возраст. В качестве конечных исходов в 51,6% исследований принималась смертность, а в 48,4% работ – сердечно-сосудистые осложнения и смертность. Средний возраст пациентов в общей базе данных составил 66 лет (от 30 до 77 лет), средний срок наблюдения – 3,9 лет (от 0,4 до 10 лет). Пороговый уровень СКФ в отношении риска сердечно-сосудистых исходов в среднем был определен, как 63,9 мл/мин. Однако в одной из работ он равнялся 90 мл/мин [30]. Большинство исследователей (28 работ или 90,3%) при статистическом анализе наблюдали независимость влияния СКФ на сердечно-сосудистые исходы от других факторов риска ССБ (табл. 2).

Снижение скорости клубочковой фильтрации как фактор риска сердечной сосудистой болезни в общей популяции населения. С целью оценки распространенности ранних нарушений функции почек в общей популяции населения в исследованиях до 2002 года, т.е. до момента создания и принятия мировым сообществом понятия и классификации ХБП [25–27], использовались уровни креатинина сыворотки крови. По результатам Framingham Heart Study распространенность гиперкреатининемии (>1,5 мг/дл у мужчин и >1,4 мг/дл у женщин) оценивалась как 8% у мужского населения и 8,9% у женщин [31]. По данным регистра оценки здоровья населения США, доля лиц с повышенными величинами сывороточного креатинина (>1,2 мг/дл у мужчин и >1,4 мг/дл у женщин) составила 9,3% у мужской и 5,6% у женской части населения. В расчет принимались также более высокие значения креатинина и случаи заболеваний почек с прогрессирующим нарастанием креатининемии [32]. С.А. Jones и соавт., проанализировав результаты NHANES-III (The Third National Health and Nutritional Examination Survey), показали, что у 9,7% мужчин и у 1,8% женщин уровень креатинина сыворотки крови превышал 1,5 мг/дл [33].

С учетом последних рекомендаций NKF (Национального Почечного Фонда США) по ХБП С.М. Clase и соавт. [34], повторно обратились к популяционному исследованию NHANES-III, как к крупнейшему в США. Оно проводилось с 1988 по 1994 годы. Авторы преследовали цель оценить распространенность хронической болезни почек в популяции населения США по скорости клубочковой фильтрации, рассчитав ее по формуле MDRD, или по уравнению Cockcroft-Gault. Общую базу данных, пригодной для расчетов, составили сведения,

Таблица 2

**Пороговый уровень СКФ в качестве фактора риска сердечно-сосудистой болезни
[R.Vanholder и соавт., 28]**

Категория пациентов	Число цитируемых работ	Число пациентов в объединенной базе данных (средний срок наблюдения)	Средний возраст (лет)	Прогностически неблагоприятный в отношении сердечно-сосудистых исходов * средний уровень СКФ мл/мин
Больные с исходной сердечно-сосудистой патологией **	40	425 312 (3 года; от 0,1 до 8,3 лет)	64 (от 51 до 77 лет)	60 мл/мин (MDRD=57 мл/мин; формула Cockcroft-Gault =65,5 мл/мин)
Пациенты с факторами риска ССБ***	31	87 505 (с 3,9 лет; от 0,4 до 10,0 лет)	66 (от 39 до 77 лет)	63,9 мл/мин
Общая популяция	14	39 441 (9,85 лет; от 5,4 до 16,1 лет)	55,5 (от 50 до 65 лет)	72,2 мл/мин

Примечания: * – Сердечно-сосудистые исходы: общая и сердечно-сосудистая смертность, сердечно-сосудистые осложнения, ** – основные нозологические формы ССБ указаны в тексте, *** – факторы риска ССБ указаны в тексте.

полученные от 13 251 респондентов. Результаты показали, что при расчете СКФ по уравнению MDRD₇, 58% населения США (черных и белых) имеют СКФ < 80 мл/мин/1,73 м²; у 13% СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м², а у 0,26% популяции значения СКФ составляют 30 мл/мин/1,73 м². При расчете СКФ по формуле Cockcroft-Gault те же градации СКФ были выявлены соответственно у 39, 14 и 0,81% участников исследования NHANES-III [34]. Высокая распространенность ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) отмечается также в странах Европы [35], Японии [36], а также в некоторых регионах Российской Федерации [37-40].

В недавно опубликованной работе D.Nitsch и соавт. (2006) повторно обратились к анализу базы данных крупного когортного исследования (n=9651) SAPADIA (The Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults) проведенного в Швейцарии и изначально преследующего цель определить роль загрязненной воздушной среды в возникновении легочных заболеваний. Лабораторные данные, доступные для оценки функции почек, были получены у 6317 человек [35]. Распространенность ХБП (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) значительно варьировала у мужчин (13%) и женщин (36%), особенно в возрасте 65 лет и старше. Высокая распространенность ХБП подтверждена и в результате эпидемиологического проспективного исследования в г. Хисиаме (Япония) с общим населением 7000 чел., на примере выборки с числом обследованных 2634 чел. [36].

Таким образом, можно констатировать высокую распространенность ХБП, особенно ранних ее стадий среди населения различных географических зон. Следует еще раз подчеркнуть, что речь идет о лицах среднего и даже молодого возрастов без первичной почечной патологии, распространенность ХБП среди лиц пожилого возраста закономерно оказывается еще выше. Справедливости ради необходимо отметить, что в ряде ранних исследований эти сведения не были подтверждены. Поэтому стоит подробнее рассмотреть результаты данных разработок.

Вопрос о связи нарушения функции почек в общей популяции населения с более высокой частотой ССБ и ее осложнениями впервые был изучен во Фрэмлингэмском исследовании – The Framingham Heart Study [41]. В исследование было включено 6223 участника (средний возраст 54 года, 54% женщин), срок наблюдения за которыми составил 15 лет. В качестве показателя снижения функции почек был выбран уровень сывороточного креатинина: от 1,5 до 3,0 мг/дл у мужчин и от 1,4 до 3,0 мг/дл у женщин. Верхний предел concentra-

ции креатинина был обозначен для того, чтобы исключить случаи выраженной почечной недостаточности. С начала момента наблюдения у 8,7% мужчин и у 8,0% женщин отмечалось снижение функции почек. К концу 15-летнего срока наблюдения ни у мужчин, ни у женщин снижение функции почек не было связано с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, однако у мужчин гиперкреатининемия ассоциировалась с увеличением риска общей смертности. Авторы данного исследования вынуждены констатировать отрицательный результат и сделать вывод о том, что увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений скорее определяется не снижением функции почек, а сопутствующими факторами риска ССБ.

К такому же выводу пришли авторы другого проспективного исследования NHANES-I (The First National Health and Nutrition Examination Survey). Базу данных составили 2352 участника, а срок наблюдения равнялся 18 годам. Так же, как и в предыдущем исследовании, в качестве показателя функции почек был избран уровень сывороточного креатинина (от 104 до 146 ммоль/л у женщин и от 122 до 177 ммоль/л у мужчин). Относительный риск общей и сердечно-сосудистой смертности хотя и определялся снижением функции почек, однако после учета других традиционных факторов риска ССБ данная связь терялась [42]. Мы специально уделили место двум вышеприведенным исследованиям, так как они являются скорее исключением из общих представлений, сформировавшихся за последние 3-5 лет в нефрологии и кардиологии. В последующем эти работы неоднократно критиковались на страницах медицинской печати и прежде всего за неадекватный, с точки зрения современных представлений, выбор показателей функционального состояния почек в виде уровня сывороточного креатинина, а не расчетной формулы скорости клубочковой фильтрации [43].

Данные поправки были учтены в исследовании NHANES-II (The Second National Health and Nutrition Examination Survey). NHANES-II представляло собой проспективное исследование большой и репрезентативной выборки генеральной популяции США, насчитывавшей 14 407 участников в возрасте от 17 до 74 лет, которые проходили контрольные исследования с 1976 по 1989 годы. Ретроспективный анализ данных исследования с учетом уровня сывороточного креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD был проведен у 6354 субъектов. Уровни рСКФ были определены как ≥ 90 мл/мин/1,73 м², от 70 до 89 мл/мин/1,73 м² и < 70 мл/мин/1,73 м². В соответствии с выбранной шкалой

**Влияние функции почек на частоту возникновения
сердечно-сосудистых событий и на общую смертность по данным
объединенной базы результатов четырех проспективных,
популяционных исследований (N=22634) * [по D.E. Weiner и соавт., 47]**

СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	15 - 59	≥ 60
Сердечно-сосудистые события		
• % событий	30,1% (500 / 1664)	13,2% (2762 / 20970)
• число событий на 1000 человеко-лет	42,1	16,4
• отношение рисков **	1,19 (95% CI: 1,07 – 1,32) p<0,001	
Общая смертность		
• % событий	23,0% (383 / 1664)	8,1% (1693 / 20970)
• число событий на 1000 человеко-лет	30,8	9,8
• отношение рисков **	1,36 (95% CI: 1,21 – 1,53) p<0,001	

Примечание: *Исследования: ARIC – The Atherosclerosis risk in community study; CHS – Cardiovascular Health study; FHS – The Framingham heart study; FOS – the Framingham offspring study. ** С учетом следующих ковариант: возраст, пол, артериальная гипертензия в анамнезе, диабет, систолическое АД, индекс массы тела, общий и α-холестерин, курение и употребление алкоголя на момент обследования, гипертрофия левого желудочка, уровень образования, раса. *** сердечно-сосудистые события: ОИМ, инсульт, летальная ИБС.

градации рСКФ, показатели сердечно-сосудистой смертности составили 4,6; 8,6 и 20,5 случаев на 1000 человеко-лет. После учета таких факторов, как возраст, раса, пол, уровень систолического АД, концентрация общего холестерина плазмы крови, индекс массы тела, сахарный диабет, инфаркт миокарда и инсульт в анамнезе, курение, малоподвижный образ жизни, уровень образования, относительный риск сердечно-сосудистой и общей смертности при рСКФ < 70 мл/ мин/1,73 м² составил соответственно: 1,68 (1,33-2,13; p<0,001) и 1,51 (1,19-1,914 p<0,0010 [44]. Авторы однозначно приходят к выводу о том, что умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации является мощным и независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности в общей популяции населения. Учитывая то обстоятельство, что с возрастом отмечается снижение СКФ, темпы которого после 40 лет оцениваются по клиренсу креатинина как 0,75 мл/мин/год [45], а по формуле MDRD и Cockcroft-Gault, соответственно 0,6 и 1 мл/мин/год [34], представляло интерес оценить значение снижения СКФ как независимого фактора риска ССБ у лиц пожилого возраста. В исследование CHS (The Cardiovascular Health Study) было включено 5888 лиц в возрасте 65 лет и старше, по данным, полученным из четырех крупных клинических центров США [46]. Частота клинически явных сердечно-сосудистых осложнений (осложнения ИБС, инсульт) составили 20% у лиц со СКФ >60 мл/ мин/1,73 м², 25% при СКФ от 40 до 59 мл/мин/1,73 м² и более 30% у пациентов со СКФ менее 40 мл/ мин/1,73 м² (p<0,001 для линейного тренда). Такая же связь снижения СКФ была обнаружена и при субклинических проявлениях ССБ. К

в США. Общая база данных включала 22634 субъекта. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD, анализировались такие сердечно-сосудистые события, как острый инфаркт миокарда, инсульт, летальный исход, вследствие ИБС или ее осложнений. Основные результаты исследования представлены в табл. 3. Относительный риск как сердечно-сосудистых событий (1,19; 95% CI: 1,07- 1,32; p<0,001), так и общая смертность (1,36; 95% CI: 1,21- 1,53; p<0,001) были отчетливо выше у лиц со СКФ < 60 мл/ мин/1,73 м². Предикторное значение низкой СКФ в отношении ССБ не зависело от действия других традиционных факторов риска (табл. 3) [47].

Большинство популяционных исследований, преследовавших цель выяснения связи снижения СКФ с ССБ и ее осложнениями, были выполнены в США, где существенным фактором могли быть различия в частоте сердечно-сосудистых и почечных заболеваний у негроидной и белой расы [34]. В связи с этим заслуживают внимания исследования, выполненные в других регионах мира с населением, различающимся по социально-культурному уровню распространенности патологии сердечно-сосудистой системы и почек, что в конечном итоге важно для вынесения суждений о всеобщей закономерности, существующей между снижением СКФ и ССБ.

В Европе наиболее крупное исследование было выполнено в голландском городе Хоорн (The Hoorn Study) [48]. По дизайну это было проспективное, популяционное, когортное исследование, которое первоначально было ориентировано на изучение распространенности нарушения толерантности к глюкозе и других факторов риска ССБ у постоян-

последним были отнесены увеличение толщины комплекса интимы-медиа, гипертрофия левого желудочка, снижение функции выброса левого желудочка. Связь низких значений СКФ с сердечно-сосудистыми проявлениями носили независимый от других факторов риска характер.

D.E. Weiner и соавт. объединили данные четырех крупных популяционных исследований, проведенных

ных жителей белой расы. Обследован 631 участник в возрасте 50–75 лет, средний срок наблюдения составил 10,2 лет, функцию почек оценивали по формулам Cockcroft-Gault и MDRD в описании A.S. Levey и соавт. (1999) с включением в расчеты значений альбумина сыворотки крови [49]. Уровень СКФ, определенный по формуле MDRD в модификации A.S. Levey и соавт. [49], варьировал от 16,8 до 116,9 мл/мин/1,73 м². В этом интервале значений показателя на каждое уменьшение СКФ на 5 мл/мин/1,73 м² риск сердечно-сосудистой смертности возрастал на 26%. В итоге уменьшение рСКФ с 90 до 60 мл/мин/1,73 м² риск сердечно-сосудистой смертности увеличивался в 4 раза (!). Связь снижения СКФ с исходами ССБ была независима от наличия артериальной гипертензии или сахарного диабета, указаний в анамнезе на предшествующую ССБ, липидного профиля, уровня гомотеина плазмы крови, маркеров эндотелиальной дисфункции или воспаления.

При ретроспективном анализе данных популяционного исследования, проведенного в Великобритании (n=7690; возраст от 40 до 59 лет) в течение 15 лет, оказалось, что лица с исходным значением креатинина сыворотки крови более 1,3 мг/дл имели риск возникновения инсульта на 60% выше, чем участники исследования с нормокреатининемией. При значении уровня креатинина более 1,6 мг/дл риск сердечно-сосудистой и общей смертности и частота сердечно-сосудистых ишемических осложнений возрастала на 20% [22]. К сожалению, в цитируемой работе значения СКФ не рассчитывались.

В японском исследовании (The Hisagama Study), включившем 2634 участника в возрасте 40 лет и старше и продолжавшимся 12 лет, была установлена четкая связь снижения р-СКФ с частотой ИБС у мужчин и с частотой ишемического инсульта у женщин [36].

R. Vanholder и соавт. [28] провели метаанализ данных, опубликованных с 1980 по 2003 годы 14 работ, в которых были обследованы лица без предшествующей ССБ. Общую базу данных составили 39 441 человек, средний возраст равнялся 55,5 годам (50–65 лет), а срок наблюдения колебался от 5,4 до 16,1 лет (в среднем – 9,85 лет). Среднее значение р-СКФ, при котором статистически достоверно возрастал риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности, составило 72,2 мл/мин/1,73 м². В большей части работ (71,4%, или 10 работ) был установлен независимый характер предикторного значения снижения СКФ от других традиционных факторов риска. Авторы также подвергли анализу общую базу данных всех 85 опубликованных исследований, включавшую 552 258 субъек-

тов без учета наличия или отсутствия к началу исследования сердечно-сосудистой патологии или других факторов риска ССБ. Следует подчеркнуть, что из 85 исследований только в 3-х не было найдено связи между снижением СКФ и риском возникновения сердечно-сосудистой патологии. Одним из наиболее важных выводов является тот факт, что риск сердечно-сосудистой смертности и осложнений достоверно возрастает уже при умеренном снижении СКФ вне зависимости от метода ее расчета. При анализе 14 работ значение критического (для сердечно-сосудистого прогноза) уровня снижения СКФ было установлено в 75 мл/мин/1,73 м².

Есть все основания полагать, что независимый характер связи между снижением СКФ и риском ССБ носит глобальный и универсальный характер и свойственен не только популяции США, Европы, Японии, как это было указано выше. Он отмечается и в других регионах мира и в частности в Китае [50], Новой Зеландии [51], Израиле [52]. Использование более надежных лабораторных методов оценки СКФ свидетельствует о том, что как только этот показатель начинает снижаться появляется линейная зависимость между степенью ее падения и сердечно-сосудистой и общей смертностью [53]. Больные со сниженной СКФ имеют больший риск умереть от сердечно-сосудистых осложнений [54,55], чем дожить до развития терминальной почечной недостаточности и перейти на заместительную почечную терапию [56]. Вполне понятно, что данные обстоятельства заставляют более активно осуществлять меры кардио- и ренопротекции. Доказано, что замедление темпов снижения СКФ хотя бы на 10% сопровождается значительным медицинским и экономическим эффектами [57]. Однако любые превентивные мероприятия возможны только тогда, когда имеется единый подход к идентификации патологического процесса и к стратификации больных, в данном случае пациентов со снижением СКФ. Надо сказать, что до 2002 года такого единого подхода не существовало, хотя фактов, свидетельствующих о значении снижения функции почек в увеличении риска ССБ, к тому времени было накоплено достаточно. В наиболее ранних работах исследователи ориентировались, как правило, на уровень сывороточного креатинина и очень часто приходили к различным выводам. Достаточно вспомнить крупные эпидемиологические исследования во Фрэммингеме [41] и американское популяционное исследование NHANES-I [42], результаты которых приводились выше в данном обзоре.

Ситуация существенным образом изменилась, когда в 2002 году национальным почечным фон-

дом США с целью идентификации и стратификации больных с нарушениями функции почек была предложена классификация хронической болезни почек, в основу которой была положена градация степеней снижения расчетной СКФ. Авторы настоящего обзора впервые в отечественной литературе обратили внимание на важное теоретическое и практическое значение данной классификации [26]. Возвращаясь еще раз к данному вопросу, следует подчеркнуть следующее. Увеличение концентрации креатинина сыворотки крови, как правило, свидетельствует уже о далеко зашедшем процессе поражения почечной паренхимы (гибели нефронов). Установлено, что у пациентов с очень умеренным снижением СКФ до 30–50 мл/мин, особенно у лиц пожилого возраста, уровень креатинина крови может оставаться в нормальных пределах [58]. В уже приводившемся выше исследовании японские авторы, установив связь между снижением СКФ и повышенным риском ССБ и ее осложнений, перепроверили свои данные, пересчитав их на уровень сывороточного креатинина, и не смогли подтвердить наличие ранее найденной зависимости [36]. Отдавая предпочтение СКФ в качестве меры оценки функционального состояния почек и осознавая эпидемиологическое значение ее снижения в качестве независимого фактора риска ССБ, следует понимать, что в отношении суждения о системе поражения почечной паренхимы данный показатель также не идеален. Вследствие гибели нефронов в оставшихся клубочках развивается гиперфльтрация, а поэтому значения суммарной СКФ долгое время остаются нормальными, даже если для ее оценки используются такие методы, как клиренс инулина, который относится к «золотому стандарту» определения СКФ [59]. Очевидно, именно поэтому в некоторых эпидемиологических исследованиях пороговое значение СКФ, при котором отмечалось возрастание риска ССБ, оказалось равным 90 мл/мин/1,73 м² [28]. Национальный комитет по артериальной гипертензии США рекомендует на сегодняшний день признать критическим уровнем снижения СКФ в качестве независимого фактора риска ССБ 60 мл/мин/1,73 м² [60]. Так или иначе уменьшение величины СКФ отчетливо ассоциируется с нарастанием вероятности развития кардио-васкулярной патологии, что должно приниматься во внимание как кардиологами, так и нефрологами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 697-701

2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S16-S23

3. Dhingra H, Zaski ME. Outcomes research in dialysis. *Semin Nephrol* 2003; 23: 295-305

4. Cheung AK, Sarnak MJ, Jan G et al. Atherosclerotic cardiovascular disease in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 353-362

5. Joki N, Hase H, Nakamura R, Jamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 718-723

6. Смирнов АВ, Козлов ВВ. Клинические проявления атеросклероза у больных на гемодиализе. *Нефрология* 1998; 2(2): 68-77

7. Jungers P, Massy Z, Khoa T et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2597-2602

8. Shoji T, Emoto M, Tabata T et al. Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 2002; 61: 2187-2192

9. Руденко ТЕ, Кутырина ИМ, Кушнir ВВ, Швецов МЮ. Факторы, влияющие на состояние комплекса интима-медиа сонных и бедренных артерий в начальных стадиях хронической почечной недостаточности. *Тер арх* 2005; (6): 46-50

10. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Int Med* 2001; 134: 629-636

11. McClellan WM, Langston RD, Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1912-1919

12. Al-Ahmat A, Hand WM, Maanijuna G et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Col Cardiol* 2001; 38: 955-962

13. Shlipak MG, Smith GZ, Rathore SS et al. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: Evidence from the digoxin intervention group trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2195-2203

14. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285-1295

15. Hillege HZ, Girbes AR, de Kam PF et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 203-210

16. Hillege HZ, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ et al. Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefits of AGE inhibition: the CATS randomized trial. *Eur Heart J* 2003; 24: 412-420

17. McCullough PA, Soman SS, Shah SS et al. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J Am Col Cardiol* 2000; 36: 679-684

18. Shlipak M, Heidenreich PA, Noguchi H et al. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002; 137: 555-562

19. Wright SR, Reeder GS, Herzog CH et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high risk combination. *Ann Intern Med* 2002; 137: 563-570

20. Jones CA. Hypertension and renal dysfunction: NHANES III. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S71-S75

21. Segura J, Campo C, Gil P et al. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1616-1622

22. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: A possible marker of increased risk for stroke. *Stroke* 1997; 28: 557-563

23. Seliger SZ, Siscovick DS, Stehman-Breen CO et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the cardiovascular health cognition study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1904-1911

24. Rahman M, Brown CD, Coresh J et al. The prevalence of reduced glomerular filtration rate in older hypertensive patients and its association with cardiovascular disease: a report from the antihypertensive and lipid-lowering treatment to patients heart attack trial. *Arch Intern Med* 2004; 164: 969-976
25. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [Suppl 1]: S1-S266
26. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17
27. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Добронравов ВА, Кучер АГ, Тугушева ФА. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-14
28. Vanholder R, Massy Z, Argiles A et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1048-1056
29. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH. Chronic kidney disease, mortality and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2373-2380
30. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003; 63: 1121-1129
31. Culleton BF, Larson MG, Evans JC et al. Prevalence and correlates of elevated serum creatinine levels: the framingham heart study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1785-1790
32. Nissenson AR, Pereira BJ, Colling AJ, Steinberg EP. Prevalence and characteristics of individuals with chronic kidney disease in a large health maintenance organization. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1177-1183
33. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW et al. Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 992-999
34. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-III). *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1338-1349
35. Nitsch D, Dietrich DF, von Eckardstein A et al. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPADIA study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 935-944
36. Ninomija T, Kiyohara J, Kubo M et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: The Hisayama study. *Kidney Int* 2005; 68: 228-236
37. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Драгунов СВ и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Вологодской области. *Нефрология* 2004; 8(1): 36-41
38. 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
39. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы. *Тер арх* 2005; (6): 20-27
40. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Распространенность и заболеваемость поздними стадиями хронической болезни почек в Республике Тыва. *Нефрология* 9(4): 25-29
41. Culleton BF, Larson MG, Wilson PWF et al. Cardiovascular disease and mortality in a community based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214-2219
42. Garg AX, ClaarkWF, Haynes B, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES-I. *Kidney Int* 2002; 61: 1486-1494
43. Wali RK, Henrich WL. Chronic kidney disease: a risk factor for cardiovascular disease. *Cardiol Clin* 2005; 23, 3: 343-362
44. Munter P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 745-753
45. Anderson S, Brenner BM. Effects of aging on the renal glomerulus. *Am J Med* 1983; 80: 435-442
46. Shlipak MG, Fried LF, Crump C et al. Cardiovascular disease risk status in elderly persons with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002; 62(3):997-1004
47. Weiner DE, Tighionart H, Amin MG et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1307-1315
48. Henry RMA, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the horn study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402-1407
49. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470
50. Wang JG, Staessen JA, Fagard RH et al. Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 1069-1074
51. Friedman PJ. Serum creatinine: an independent predictor of survival after stroke. *Intern Med* 1991; 229: 175-179
52. Bursztyn M, Ginsberg G, Spilberg O et al. Mortality in the Jerusalem 70-year-olds longitudinal study: does nifedipine have a role? *Geriatr Nephrol Urol* 1999; 9:5-10
53. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352: 2049-2060
54. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-1305
55. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005; 293:1737-1745
56. White SZ, Cass A, Atkins RG, Chadban SJ. Chronic kidney disease in the general population. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12: 5-13
57. Trivedi HS, Pang MMH, Campbell A, Saab P. Slowing the progression of chronic renal failure: economic benefits and patients perspectives. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:721-729
58. Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1042-1046
59. Amann K, Ritz C, Adameza KM, Ritz E. Why is coronary heart disease of uraemic patients so frequent and so devastating? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 631-640
60. Chobanian A, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC-7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572

Поступила в редакцию 18.09.2006 г.

© А.М.Шутов, Ю.В.Саенко, 2006
УДК 611.12:612.111.3

А.М. Шутов, Ю.В. Саенко

ПЛЕОТРОПНЫЕ КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭРИТРОПОЭТИНА

A.M. Shutov, Yu.V. Saenko

PLEOTROPIC CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF ERYTHROPOIETIN

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

Ключевые слова: анемия, инфаркт миокарда, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, эритропоэтин.

Key words: anemia, chronic kidney disease, erythropoietin, heart chronic failure, myocardial infarction.

Эритропоэтин (ЭПО) – гликопротеин с молекулярной массой 30,4 кДа, который продуцируется в почках и в небольших количествах в печени в ответ на гипоксию [1,2]. Основной эффект эритропоэтина заключается в увеличении количества эритроцитов за счет ингибирования апоптоза клеток-предшественников и увеличения пролиферации и дифференциации эритроидных клеток [3,4].

Наличие рецепторов эритропоэтина (ЭПО_р) в сердце и сосудах [5], гладкомышечных клетках [6], нейронах [7] свидетельствует о его сигнальной роли, выходящей за рамки эритропоэза. Существуют изоформы ЭПО_р, через которые проявляются различные биологические эффекты [8]. После связывания ЭПО с рецептором происходит активация JAK/STAT и Ras/MAPK внутриклеточных сигнальных путей [9], которая, в частности, приводит к увеличению экспрессии антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-X_L и как следствие, ингибированию апоптоза [10]. Исследования показали, что сигнальные механизмы, запускаемые ЭПО в гепатоэтических клетках, также характерны для нейронов эндотелиальных и гладкомышечных клеток [11].

После выделения из мочи в 1977 году эритропоэтин рассматривался исключительно как регулятор эритропоэза, в последние годы все больше внимания привлекают его плеотропные (дополнительные, не связанные с основным действием) кардиопротективные эффекты [12].

Поскольку препараты ЭПО широко используются в нефрологической практике, а основной причиной смерти больных хронической болезнью почек (ХБП) является кардиоваскулярная патология, представляет интерес проанализировать плеотропные кардиопротективные эффекты эритропоэтина.

Экспериментальные исследования

Для моделирования острых коронарных событий широко используется модель ишемия/реперфузия. В эксперименте на крысах установлено, что предшествующее ишемии миокарда введение эритропоэтина предотвращает снижение функции сердца, и этот эффект значительно ослабляется, если перед ишемией вводится метиловый эфир N-нитро-L-аргинина (L-NAME, неспецифический ингибитор NO синтазы) или N-(3-(аминометил)бензил)ацетомидин (1,400W, специфический ингибитор индуцибельной NO синтазы) или 5-гидроксидеканоевая кислота (5HD, митохондриальный блокатор K(ATP) каналов), но не паксиллин (ингибитор K(Ca) каналов) [13]. Трехнедельное введение эритропоэтина уменьшает размер инфаркта миокарда у крыс, причем использование ингибитора фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) вортманнина и ингибитора NO синтазы L-NAME устраняет кардиопротективное действие эритропоэтина [14].

Имеются данные, что ЭПО обеспечивает мобилизацию эндотелиальных клеток-предшественников (endothelial progenitor cells), которые участвуют в ангиогенезе [15]. Ингибируя апоптоз клеток сосудистого эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов, способствуя мобилизации клеток-предшественников, эритропоэтин действует как ангиогенный фактор, в том числе в миокарде [16,17,18,19]. Введение собакам перед лигированием коронарной артерии ЭПО ограничивает размер инфаркта, по-видимому, в результате неоваскуляризации (увеличение количества капилляров) [20]. На модели ишемия/реперфузия показано, что однократная инъекция 5000 ед/кг ЭПО приводит к ограничению зоны инфаркта и уменьшает воспалительную ин-

фильтрацию за счет ослабления вызванной ишемией/реперфузией активации ядерного фактора-kB (NF-kB) и AP-1. При этом снижается образование фактора некроза опухолей (TNF- α) и интерлейкина-6 (IL-6), а эндотелиальные клетки-предшественники обеспечивают неоваскуляризацию [21].

Введение 3000 ед/кг ЭПО за 24 часа до перевязки коронарной артерии приводит к уменьшению размера инфаркта миокарда, при этом отмечается увеличение экспрессии белка теплового шока 70 (Hsp70) и уменьшение экспрессии NF-kB [22]. Ядерный фактор-kB находится в цитоплазме в неактивной форме, ассоциированной с ингибирующим белком I κ Bs, который предотвращает вход NF-kB в ядро. Фосфорилирование или деградация I κ Bs приводят к активации NF-kB с экспрессией определенных генов [23].

Интересно, что на модели экспериментального инфаркта миокарда модифицированный эритропоэтин (карбомиллированный эритропоэтин), лишенный свойств стимулировать эритропоэз, сохраняет антиапоптотический кардиопротективный эффект [24]. Эти данные открывают перспективное направление в создании и использовании новых препаратов эритропоэтина.

Ряд авторов не обнаружили выраженных структурных изменений сердца при использовании эритропоэтина, но отметили благоприятное влияние ЭПО на функциональное состояние сердца [25]. Так, если ЭПО вводился спустя 3 недели после развития инфаркта, то размер постинфарктной зоны не менялся, но улучшалось функциональное состояние сердца [26].

Цитопротективный эффект ЭПО при ишемии/реперфузии обусловлен снижением выраженности апоптоза [23,27], возможно через Jak2 и NF-kB сигнальные пути [28]. Существует мнение, что эритропоэтин снижает апоптоз через Akt-зависимые сигнальные пути [29]. В целом складывается впечатление, что эритропоэтин предотвращает развитие в сердце ишемических изменений через активацию различных внутриклеточных сигнальных путей (MAPK, JAK2/ NF-kB, PI3/Akt) [9,30,31,32]. Механизмы действия ЭПО недостаточно ясны и требуют дальнейшего изучения, но уже имеющиеся данные позволяют считать, что благоприятное действие ЭПО при инфаркте миокарда в значительной степени опосредовано антиапоптотическим действием эритропоэтина [33,34].

Эффект введения ЭПО перед ишемией сходен с ишемическим preconditionированием (умеренная интермиттирующая ишемия снижает последствия тяжелой ишемии в будущем) [13,35,36]. Клиническое значение эффекта preconditionирования

очевидно, но подходы для практического использования разработаны недостаточно, в этой связи можно ожидать дальнейших попыток использования эритропоэтина для фармакологического решения проблемы.

Вместе с тем следует с осторожностью переносить в клинику данные, полученные в эксперименте на животных. Так, введение эритропоэтина не влияет на течение экспериментально вызванного инфаркта миокарда у овец, не исключено, что это связано с тем, что разные животные по-разному отвечают на введение препарата [37].

Таким образом, кардиопротективное действие ЭПО при инфаркте миокарда заключается в уменьшении апоптоза, улучшении функции сердца и ограничении зоны инфаркта, а также в благоприятном влиянии на ремоделирование сердца (менее выражена гипертрофия миокарда).

Другим важным направлением использования эритропоэтина является сердечная недостаточность. В отличие от острой коронарной патологии, где пока решение проблемы находится на этапе накопления экспериментальных данных, препараты ЭПО уже широко используются в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью, имеющих анемию. Более подробно об этом будет сказано в разделе «клинические исследования». Здесь лишь отметим, что у мышей с сердечной недостаточностью, обусловленной постинфарктным кардиосклерозом, введение эритропоэтина предотвращает дилатацию и снижение функции сердца, при этом наблюдается уменьшение клеточной инфильтрации и фиброза в миокарде, а также снижение выраженности оксидативного стресса [38].

При доксорубин-индуцированной кардиотоксичности, вызванной однократным введением внутрибрюшинно доксорубина в дозе 15 мг/кг, эритропоэтин уменьшал выраженность дилатации левого желудочка, защищал кардиомиоциты от атрофии и дегенерации, уменьшал клеточную инфильтрацию и развитие фиброза в миокарде [39]. В эксперименте показано, что при воздействии токсических доз доксорубина эритропоэтин (дарбоэтин альфа) оказывает как кардио, так и ренопротективный эффект, вероятно, за счет ослабления выраженности оксидативного стресса [40]. Ранее нами было показано, что эритропоэтин снижает проявления оксидативного стресса, индуцированного доксорубином, в почках крыс. Основными механизмами, обеспечивающими защиту почки от доксорубин-индуцированного оксидативного стресса, являются поддержание уровня восстановленного глутатиона, активация фермен-

Таблица 1

Плеотропные сердечно-сосудистые эффекты эритропоэтина

Плеотропные эффекты эритропоэтина

Изменения структуры и функции

- ! Зона инфаркта
- ! Фиброз в миокарде
- ! Гипертрофия левого желудочка
- ! Функция сердца
- ! Ангиогенез

Изменения клеток

- ! Апоптоз
- ! Эндотелиальные клетки предшественники
- ! Воспалительная клеточная инфильтрация
- ! Атрофия, дегенерация кардиомиоцитов

Биологические маркеры, цитокины

- ! Оксид азота
- ! IL-6
- ! С-реактивный белок
- ! TNF- α
- ! Восстановленный глутатион

тов НАД(Ф)Н:хиноин оксиредуктазы 1 и глутатион-редуктазы [41].

Таким образом, помимо регуляции эритропоэза, эритропоэтин имеет целый ряд плеотропных сердечно-сосудистых эффектов, которые представлены в таблице 1.

Клинические исследования

Анемия наблюдается у трети больных с хронической сердечной недостаточностью и приводит к неблагоприятным структурно-функциональным изменениям сердца и сосудов [42]. Эффективность эритропоэтина в лечении анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью доказана в целом ряде исследований, причем эффект повышается, если одновременно применяются препараты железа [43,44]. Наличие тесной связи между хронической болезнью почек, хронической сердечной недостаточностью и анемией дало основание ряду авторов говорить о кардиоренальном анемическом синдроме [45]. При всей важности выделения этого синдрома, вряд ли целесообразно ограничиваться треугольником – анемия, сердечная и почечная недостаточность, представляется оправданным более широкое понимание кардиоренальных взаимоотношений, что нашло отражение в концепции кардиоренального континуума [46].

Дефицит эритропоэтина и железа является важной причиной анемии у больных с ХСН, во всяком случае совместное использование препаратов эритропоэтина и железа дает хороший результат, улучшаются клинические проявления и функциональное состояние сердца, снижается число госпитализаций [43], увеличивается переносимость физических нагрузок и повышается качество жизни [44]. Установлено, что при ХСН сывороточный уровень ЭПО коррелирует с уровнем мозгового

натрийуретического пептида (NT-proBNP) и С-реактивного белка [47]. Анемия повышает летальность при хронической сердечной недостаточности [48], а ее коррекция рассматривается как одна из важных задач, которую необходимо решить врачу, проводящему лечение ХСН. Гипоксия, которая свойственна больным с ХСН, должна стимулировать выработку эритропоэтина, однако реально его уровень у больных с ХСН невысок, что пока не находит должного объяснения.

Имеется обширная литература, касающаяся диагностики и лечения анемии у больных хронической болезнью почек, ключевые положения проблемы отражены в Рекомендациях ERA-EDTA 2004 года [49], переведенных на русский язык [50]. В этой связи мы позволим себе не останавливаться подробно на использовании эритропоэтина для лечения анемии у больных ХБП. Отметим лишь, что лечение эритропоэтином больных с почечной недостаточностью и анемией приводит к регрессу гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у больных как на гемодиализе [51], причем возможен полный регресс ГЛЖ [52], так и на додиализном этапе лечения [53]. Лечение эритропоэтином и препаратами железа больных с хронической сердечной недостаточностью также приводит к регрессу ГЛЖ [54].

Следует отметить, что несмотря на большие успехи, достигнутые благодаря эритропоэтину в лечении анемии у больных ХБП, некоторые аспекты проблемы далеки от разрешения. Так, лечение больных на гемодиализе эритропоэтином в течение 6 месяцев приводит к уменьшению выраженности ГЛЖ, но не влияет на состояние диастолической функции (сохранялась диастолическая дисфункция) [55]. Продолжается дискуссия об оптимальном уровне целевого гемоглобина у больных хронической болезнью почек [52,56,57], однако сегодня уже ясно, что изменения в тканях, наблюдаемые при введении эритропоэтина, не всегда коррелируют с динамикой гемоглобина [58].

Уровень эритропоэтина повышается в острой фазе инфаркта миокарда [59], а эффективность чрезкожной коронарной ангиопластики выше у больных инфарктом миокарда, имеющих высокий уровень эндогенного эритропоэтина [60]. Е. Lipsic и соавт. [61] двадцати двум больным с первым инфарктом миокарда вводили однократно дарбопоэтин альфа, гематокрит изменился незначительно, но более чем в 2 раза увеличилось число эндотелиальных клеток-предшественников. Убедительных данных, свидетельствующих о клинической эффективности дарбопоэтина не получено, но важно, что препарат хорошо переносился, не было побоч-

ных эффектов. Авторы делают вывод о необходимости проведения более крупных исследований.

Побочные эффекты при лечении препаратами эритропоэтина больных с кардиологической патологией наблюдаются нечасто. При введении большим инфарктом миокарда очень больших доз ЭПО (в 10 раз превышающих средние) побочные эффекты заключались в увеличении в сыворотке крови уровня АЛТ и АСТ, которые нормализовались спустя 3 месяца, кроме того отмечалось клинически незначимое увеличение содержания гемоглобина [62].

Лекарственные препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин (ингибиторы АПФ), могут ингибировать эритропоэз [63], однако насколько это клинически значимо неясно. Между тем, проблема представляется важной, так как ингибиторы АПФ сегодня являются основой кардио- и нефропротекции.

Таким образом, эритропоэтин, помимо участия в эритропоэзе, имеет многочисленные биологические эффекты. Представленные в настоящем обзоре далеко не полные данные, касающиеся pleiotropic эффектов эритропоэтина, свидетельствуют о большом интересе к проблеме и позволяют надеяться на расширение в будущем показаний к клиническому использованию препаратов эритропоэтина.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Koury ST, Bondurant MC, Koury MJ. Localization of erythropoietin synthesizing cells in murine kidneys by in situ hybridization. *Blood* 1988;71(2):524-527
- Koury ST, Bondurant MC, Koury MJ, Semenza G. Localization of cells producing erythropoietin in murine liver by in situ hybridization. *Blood* 1991;77(11):2497-2503
- Macdougall IC. Meeting the challenges of a new millennium: optimizing the use of recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13[suppl 2]:23-27
- Winearls CG. Recombinant human erythropoietin: 10 years of clinical experience. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13[suppl 2]: 3-8
- Moon C, Krawczyk M, Ahn D et al. Erythropoietin reduces myocardial infarction and left ventricular functional decline after coronary artery ligation in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(20):11612-11617
- Chong ZZ, Kang JQ, Maiese K. Erythropoietin is a novel vascular protectant through activation of Akt1 and mitochondrial modulation of cysteine proteases. *Circulation* 2002; 106 (23): 2973-2979
- Celik M, Gokmen N, Erbayraktar S, Akhisaroglu M. Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(4):2258-2263
- Brines M, Cerami A. Discovering erythropoietin's extra-hematopoietic functions: biology and clinical promise. *Kidney Int* 2006;70(2):246-250
- Miki T, Miura T, Yano T et al. Alteration in erythropoietin-induced cardioprotective signaling by postinfarct ventricular remodeling. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;317(1):68-75
- Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway. *J Cell Sci* 2004; 117(Pt8):1281-1283
- Fisher JW. Erythropoietin: Physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med* 2003;228(1):1-14
- Schwartzberg S, Ben-Shoshan J, Keren G et al. The role of erythropoietin in myocardial protection: potential mechanisms and applications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4(1): 41-50
- Joyeux-Faure M, Ramond A, Beguin PC et al. Early pharmacological preconditioning by erythropoietin mediated by inducible NOS and mitochondrial ATP-dependent potassium channels in the rat heart. *Fundam Clin Pharmacol* 2006;20(1):51-56
- Bullard AJ, Yellon DM. Chronic erythropoietin treatment limits infarct-size in the myocardium in vitro. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19(5):333-336
- George J, Goldstein E, Abashidze A et al. Erythropoietin promotes endothelial progenitor cell proliferative and adhesive properties in a PI 3-kinase-dependent manner. *Cardiovasc Res* 2005;68(2):299-306
- Akimoto T, Kusano E, Inaba T et al. Erythropoietin regulates vascular smooth muscle cell apoptosis by a phosphatidylinositol 3 kinase-dependent pathway. *Kidney Int* 2000;58(1):269-282
- Jaquet K, Krause K, Tawakol-Khodai M et al. Erythropoietin and VEGF exhibit equal angiogenic potential. *Microvasc Res* 2002;64(2):326-333
- Carlini RG, Alonzo EJ, Dominguez J et al. Effect of recombinant human erythropoietin on endothelial cell apoptosis. *Kidney Int* 1999;55(2):546-553
- Carlini RG, Reyes AA, Rothstein M. Recombinant human erythropoietin stimulates angiogenesis in vitro. *Kidney Int* 1995; 47(3):740-745
- Hirata A, Minamino T, Asanuma H et al. Erythropoietin enhances neovascularization of ischemic myocardium and improves left ventricular dysfunction after myocardial infarction in dogs. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(1):176-184
- Hori WH, Ertl G. Anaemia and the heart. *Eur J Clin Invest* 2005;35 [Suppl 3]:20-25
- Xu B, Dong GH, Liu H et al. Recombinant human erythropoietin pretreatment attenuates myocardial infarct size: a possible mechanism involves heat shock Protein 70 and attenuation of nuclear factor-kappa B. *Ann Clin Lab Sci* 2005; 35(2):161-168
- Guijarro C, Egido J. Transcription factor kappa B (NF- κ B) and renal disease. *Kidney Int* 2001;59(2):415-424
- Moon C, Krawczyk M, Paik D et al. Erythropoietin, modified to not stimulate red blood cell production, retains its cardioprotective properties. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316(3): 999-1005
- Hale SL, Sesti C, Kloner RA. Administration of erythropoietin fails to improve long-term healing or cardiac function after myocardial infarction in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46(2):211-215
- van der Meer P, Lipsic E, Henning RH et al. Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(1):125-133
- Spandou E, Tsouchnikas I, Karkevelas G et al. Erythropoietin attenuated renal injury in experimental acute renal failure ischemic/reperfusion model. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(2):330-336
- Digicaylioglu M, Lipton SA. Erythropoietin-mediated neuroprotection involves cross-talk between Jak2 and NF-kappa B signalling cascades. *Nature* 2001;412(6847):641-647
- Tramontano AF, Muniyappa R, Black AD et al. Erythropoietin protects cardiac myocytes from hypoxia-induced apoptosis through an Akt-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;308(4):990-994
- Rafiee P, Shi Y, Su J et al. Erythropoietin protects the infant heart against ischemia-reperfusion injury by triggering multiple signaling pathways. *Basic Res Cardiol* 2005; 100 (3): 187-197
- Chong ZZ, Kang JQ, Maiese K. Hematopoietic factor erythropoietin fosters neuroprotection through novel signal transduction cascades. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22(5):503-514

32. Bogoyevitch MA. An update on the cardiac effects of erythropoietin cardioprotection by erythropoietin and the lessons learnt from studies in neuroprotection. *Cardiovasc Res* 2004;63(2):208-216
33. Guglin ME, Koul D. Cardiovascular effects of erythropoietin: anemia and beyond. *Cardiol Rev* 2006;14(4):200-204
34. Tada H, Kagaya Y, Takeda M et al. Endogenous erythropoietin system in non-hematopoietic lineage cells plays a protective role in myocardial ischemia/reperfusion. *Cardiovasc Res* 2006;71(3):466-477
35. Baker JE. Erythropoietin mimics ischemic preconditioning. *Vascul Pharmacol* 2005;42(5-6):233-241
36. Cai Z, Manalo DJ, Wei G et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury. *Circulation* 2003;108(1):79-85
37. Olea FD, Vera Janavel G et al. High-dose erythropoietin has no long-term protective effects in sheep with reperfused myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47(6):736-741
38. Li Y, Takemura G, Okada H et al. Reduction of inflammatory cytokine expression and oxidative damage by erythropoietin in chronic heart failure. *Cardiovasc Res* 2006; 71 (4):684-694
39. Li L, Takemura G, Li Y et al. Preventive effect of erythropoietin on cardiac dysfunction in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Circulation* 2006;113(4):535-453
40. Noiri E, Nagano N, Negishi K et al. Efficacy of Darbepoetin in Doxorubicin-Induced Cardiorenal Injury in Rats. *Nephron Exp Nephrol* 2006;104(1):e6-e14
41. Саенко ЮВ, Шутов АМ, Напалкова СМ, Селиванова ОС. Эритропоэтин снижает проявления оксидативного стресса, индуцированного доксорубицином, в почках крыс. *Нефрология* 2005;9(2):96-100
42. Lewis BS, Karkabi B, Jaffe R et al. Anaemia and heart failure: statement of the problem. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 [Suppl 7]:3-6
43. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (7): 1775-1780
44. Mancini DM, Katz SD, Lang CC et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003;107(2):294-299
45. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A et al. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure – the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. *Int Urol Nephrol* 2006; 38 (2): 295-310
46. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3):7-15
47. George J, Patal S, Wexler D et al. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neurohormonal and inflammatory markers. *Arch Intern Med* 2005;165(11):1304-1309
48. Wexler D, Silverberg D, Blum M et al. Anaemia as a contributor to morbidity and mortality in congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20 [Suppl 7]:11-15
49. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19[Suppl 2]
50. Пересмотренные Европейские рекомендации по оптимальной практике лечения анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью. *Анемия* 2005;3:6-60
51. Levin A. Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: A review of the current state of knowledge. *Kidney Int* 2002;61[Suppl 80]:35-38
52. Hampl H, Hennig L, Rosenberger C et al. Effects of optimized heart failure therapy and anemia correction with epoetin beta on left ventricular mass in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2005;25(3):211-220
53. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35(2):250-256
54. Manolis AS, Tzeis S, Triantafyllou K et al. Erythropoietin in heart failure and other cardiovascular diseases: hematopoietic and pleiotropic effects. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005;5(5):355-375
55. Kirkpantur A, Kahraman S, Yilmaz R et al. The effects of maintenance recombinant human erythropoietin therapy on ambulatory blood pressure recordings: conventional, Doppler, and tissue Doppler echocardiographic parameters. *Artif Organs* 2005;29(12):965-972
56. Levin A, Djurdjev O, Thompson C et al. Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2005;46(5):799-811
57. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH et al. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2180-2189
58. Coussons PJ, Baig S, Fanutti C, Grant R. Novel tissue remodelling roles for human recombinant erythropoietin. *Biochem Soc Trans* 2005;33(5):1129-1130
59. Anton Martinez J, Ojeda Ortego J, Gonzalez Blanco P et al. Increased levels of erythropoietin in the initial phase of acute myocardial infarction. *An Med Interna* 1997;14(9):459-461
60. Namiuchi S, Kagaya Y, Ohta J et al. High serum erythropoietin level is associated with smaller infarct size in patients with acute myocardial infarction who undergo successful primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(9):1406-1412
61. Lipsic E, van der Meer P, Voors AA et al. A single bolus of a long-acting erythropoietin analogue darbepoetin alfa in patients with acute myocardial infarction: a randomized feasibility and safety study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2006; 20 (2):135-141
62. Shin DH, Kwon YI, Choi SI et al. Accidental ten times overdose administration of recombinant human erythropoietin (rh-EPO) up to 318,000 units a day in acute myocardial infarction: report of two cases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98 (2): 222-224
63. Vasu S, Kelly P, Lawson WE. Anemia in heart failure-a concise review. *Clin Cardiol* 2005;28(10):454-458

Поступила в редакцию 08.09.2006 г.

© А.А.Яковенко, Ю.Ю.Асанина, А.Г.Кучер, А.Ш.Румянцев, 2006
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.393

А.А. Яковенко, Ю.Ю. Асанина, А.Г. Кучер, А.Ш. Румянцев

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

A.A. Yakovenko, Yu.Yu. Asanina, A.G. Kucher, A.Sh. Rumyantsev

MODERN CONCEPTS OF MALNUTRITION IN CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS ON CHRONIC HEMODIALYSIS

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

Ключевые слова: недостаточность питания, хроническое воспаление, лептин, гемодиализ.

Key words: malnutrition, chronic inflammation, leptin, hemodialysis.

Белково-энергетическая недостаточность – терминологические особенности

Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) – состояние, при котором потребность организма в белке и энергии не обеспечивается питанием [1; 2]. На основании Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти 10-го пересмотра выделяют 3 основные формы БЭН: маразм, квашиоркор и маразм-квашиоркор.

Основными характеристиками маразма являются: пониженная масса тела, истощение энергетических (подкожно-жировая клетчатка) и периферических белковых (соматический пул) запасов (атрофия скелетных мышц), при сохранной функции печени и других внутренних органов (висцеральный пул белка) на фоне возможного иммунодефицита. Для квашиоркора характерно: масса тела повышенная или нормальная, сохранены запасы жира и соматического пула белка, снижены висцеральные белки (гипопротеинемия), отмечаются отеки, десквамация кожи и изменение ее дериватов, анорексия, дистрофические и функциональные нарушения висцеральных органов, в первую очередь гепатомегалия и печеночная дисфункция, возможен иммунодефицит. Сочетанной форме присущи: сниженная масса тела, черты белкового (периферического и висцерального), энергетического, а также иммунного дефицита [1, 3].

В литературе нет общепринятого термина для оценки состояния питания больного. Разными авторами используются понятия: состояние питания, пищевой статус, трофологический статус, белко-

во-энергетический статус, нутриционный статус. В дальнейшем мы будем употреблять термин нутриционный статус, как наиболее близкий к международной терминологии и отражающий в своем названии пищевой и метаболический компоненты состояния больного [4].

Важность нутриционного статуса в качестве прогностического фактора заболеваемости и смертности установлена многими исследованиями [5, 6]. Существенное влияние особенности нутриционного статуса оказывают на качество жизни больных [7, 8].

Роль БЭН в развитии недостаточности питания у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом

Доказанным фактом считается, что низкое потребление белка и энергии вследствие ограниченных диетических предписаний, расстройств вкусовых ощущений и связанной с уремией анорексии является причиной развития БЭН у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД) [9], притом, что далеко зашедшие проявления недостаточности питания, связанные только с потреблением питательных веществ, сравнительно редки, в том числе и у больных на ГД [4]. Таким образом широкое распространение неадекватного нутриционного статуса, несмотря на сравнительно адекватное потребление пищевого белка и энергии, наводит на мысль, что БЭН – это не единственная причина плохого состояния питания у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. Кроме того, определение БЭН не объясняет наблюдаемого сочетания метаболических и

гормональных нарушений, приводящих к состояниям катаболизма белка и утрате обезжиренной массы тела, связанной с уремией и самой процедурой ГД. Данный факт, а также ряд научных работ [4], позволяют предполагать, что плохое состояние питания, наблюдаемое у больных на ГД, может быть лучшим образом названо «уремическая недостаточность питания», поскольку этот термин символизирует единственную в своем роде форму недостаточности питания, связанную с индуцированными уремией и ГД осложнениями.

Факторы, способствующие развитию «уремической недостаточности питания» у больных, получающих лечение хроническим ГД

У 20–60 % пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих лечение ГД, выявляются разнообразные нарушения гомеостаза вследствие недостаточности питания [10, 11, 12]. Это обусловлено многообразными причинами, являющимися проявлениями расстройств метаболизма, которые свойственны самой ХПН, а также присоединению факторов, связанных с процедурой ГД [13]. К ним относятся:

1. Потери белка, аминокислот, глюкозы, водорастворимых витаминов в диализате, которые возрастают при использовании биологически несовместимых мембран и многократной отмывки диализаторов.

2. Продолжающаяся уремическая интоксикация при недостаточной адекватности диализа, способствующая появлению тошноты, рвоты, снижению аппетита, увеличению метаболического ацидоза.

3. Эндокринные расстройства в виде снижения биологической активности анаболических гормонов – инсулина, соматотропина, инсулиноподобного фактора роста-1, и увеличения циркулирующего пула катаболических гормонов, таких как глюкагон, паратиреоидный гормон.

4. Низкая физическая активность диализных больных.

5. Интеркуррентные заболевания, среди которых ведущую роль играют инфекции, заболевания желудочно-кишечного тракта со скрытыми кровотечениями и т.д.

6. Депрессивные состояния, расстройства сна.

7. Лечение различными медикаментами, в том числе глюкокортикоидными гормонами.

8. Потери крови, связанные с процедурой ГД.

9. Токсические фракции средномолекулярных пептидов, в норме выводимые почками, в том числе лептин.

10. Признаки хронического воспаления.

Во время каждого сеанса ГД происходят неиз-

бежные потери в диализат олигопептидов, аминокислот и белка [14]. В ранних исследованиях [15] и в ряде последующих работ было показано, что при использовании диализа с низкой скоростью потока во время каждого сеанса ГД потери свободных аминокислот составляют 5–8 г. Кроме того, утрачиваются аминокислоты в составе пептидов [16]. Таким образом, общие потери составляют 9–13 г за сеанс, доходя до 27–39 г в неделю. При использовании во время процедуры ГД высокопроницаемых мембран и увеличении скорости потока крови потери аминокислот увеличиваются на 30%, а также появляется значимая потеря белков сыворотки крови, в частности альбуминов, которая многократно возрастает при повторном использовании диализаторов после их отмывания [16]. Через диализную мембрану происходит также потеря глюкозы. Если используется диализат без добавления глюкозы, то ее потери составляют до 25 г за один сеанс [17]. При ГД происходит потеря водорастворимых витаминов, которые играют важную роль в адекватной утилизации питательных веществ. Установлено снижение уровня тиамина, фолиевой кислоты и пиридоксина, которые принимают участие в обмене аминокислот [18, 19].

Потери крови, связанные с техническими особенностями процедуры гемодиализа, частыми заборами крови для проведения анализов, оцениваются от 2 до 5 л в год [20], что требует дополнительного поступления питательных веществ, макроэлементов. Кроме того, анемия еще более ограничивает физическую активность, приводя к повышенной утомляемости.

Некоторые больные при лечении ГД вынуждены получать высокие дозы различных препаратов, в том числе и глюкокортикоидов. Катаболический эффект этих гормонов изучен достаточно хорошо. Показано, что при лечении этими препаратами развивается отрицательный азотистый баланс за счет распада мышечного белка [21]. Кроме медикаментозного введения у гемодиализных больных может иметь значение стимуляция выработки глюкокортикоидов вследствие голодания и метаболического ацидоза [22].

Несомненна также роль эндокринных нарушений. Известно, что инсулин является главным анаболическим гормоном, стимулирующим синтез мышечного белка и подавляющим его распад [23, 24]. У больных, получающих лечение ГД, регистрируется пострецепторный дефект восприимчивости тканей к инсулину [4], что ведет к инсулинорезистентности и непереносимости глюкозы. Доказана связь развития инсулино-резистентности и вторичного гиперпаратиреоза [25, 26], всегда имеющего

место у больных с терминальной почечной недостаточностью. К тому же, гиперпаратиреоз сам по себе является мощным катаболическим фактором, усиливая расщепление мышечных белков [27].

Оказывает влияние на метаболизм повышение концентрации глюкагона, нарушение обмена гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), что, согласно недавним исследованиям, представляется существенным фактором в развитии недостаточности питания [28, 11]. Гормон роста и IGF-1 оказывает у взрослых анаболическое воздействие, а именно: повышение синтеза белка, мобилизация жировых запасов и увеличение глюконеогенеза. При развитии почечной недостаточности происходит снижение концентрации этих гормонов в крови и нарушение их действия на тканевом уровне [29, 30].

В работах различных исследователей показана роль метаболического ацидоза как значимого катаболического фактора. С нарастанием ацидоза происходит увеличение скорости распада белка и ускорение окисления аминокислот [31, 32]. Дальнейшие исследования W.E.Mitch и соавт. [33] показали, что ответственными за индуцируемое ацидозом расщепление белков несут АТФ-зависимые протеолитические системы. Ацидоз при уремии также стимулирует окисление эссенциальных аминокислот в мышцах [34, 35], в особенности аминокислот с разветвленной углеродной структурой (валин, лейцин, изолейцин). В частности, J.Bergstrum и соавт. [36] показали, что имеет место выраженная линейная зависимость между степенью ацидоза и концентрацией свободного валина в мышцах гемодиализных больных.

В этой связи на характер пищевого статуса оказывает влияние тип проводимого ГД. В работах отечественных и зарубежных авторов показано повышение белкового катаболизма при применении ацетатного ГД по сравнению с бикарбонатным ГД [37]. Считается, что положительное влияние бикарбонатного ГД достигается за счет лучшей коррекции ацидоза [38].

Важнейшим фактором, определяющим состояние питания у диализных больных, является адекватность дозы диализа, которую можно определить, рассчитывая уравнение кинетики мочевины (Kt/v) [39] или процент очищения от мочевины [40].

С помощью этого уравнения вычисляется клиренс продуктов жизнедеятельности, обычно известный в виде Kt/v , т.е. количество мочевины, удаляемой из плазмы на протяжении времени диализа делится на объем распределения мочевины, обозначающий общее содержание жидкости в организме (K – клиренс диализатора, v – объем рас-

пределения мочевины, t – время сеанса диализа). Минимально допустимым значением Kt/v большинство авторов полагает 1.2, а процент очищения от мочевины – не ниже 65 [41]. Более низкие показатели свидетельствуют о недостаточности диализа, что может приводить к нарастанию симптомов уремии [41].

На адекватность потребления питательных веществ оказывает влияние также развитие пищевых привычек при использовании в терапии хронической почечной недостаточности малобелковой диеты на додиализном этапе [42], изменение вкусовых ощущений при интенсивной лекарственной терапии, снижение перистальтики кишечника (особенно у больных диабетом) [43], а также депрессивный синдром, низкая физическая активность вследствие наличия анемии, сердечно-сосудистых заболеваний, поражения опорно-двигательного аппарата [44].

Уремия приводит к нарушению иммунного статуса у больных, получающих лечение ГД [45]. У гемодиализных больных выявляются дефекты клеточно-опосредованного иммунитета, снижение гиперчувствительности замедленного типа, что в свою очередь увеличивает риск развития инфекций и септицемии [46]. При инфекционных осложнениях потребность в белках существенно увеличивается [47].

Роль лептина в развитии «уремической недостаточности питания» у больных, получающих лечение хроническим ГД

Признаками тяжелой уремической интоксикации являются отсутствие аппетита, тошнота и рвота [48], которые частично регрессируют после начала заместительной терапии ГД. Данный факт позволил предположить существование токсических фракций среднемолекулярных пептидов, выделяющихся в норме с мочой, увеличение концентрации которых при прогрессировании ХПН ответственно за развитие этих симптомов [49, 50]. Подтвердить эту теорию позволило открытие в 1994 году гормона лептина.

Первое сообщение об открытии гена ожирения (*ob*) с использованием позиционного клонирования было опубликовано Y.Zhang и соавт. [51]. Для позиционного клонирования использовали искусственные хромосомы дрожжей. Белку было присвоено название «лептин» от греческого слова «*leptos*» (тонкий) и сформулировано определение: продукт экспрессии гена *ob* – лептин – является гормоном, который секретируется адипоцитами в кровь в изменяющихся количествах и контролирует массу жировой ткани путем стимуляции обмена липидов в организме.

Лептин состоит из 167 аминокислот, молекулярная масса 16 кДа. По пространственной структуре этот пептид относится к группе α -спиральных белков, в которую входят также гормоны роста, пролактин, а также цитокины [52]. Подавляющее количество лептина секретируется белой жировой тканью (подкожный жир), в небольшом количестве – бурой (внутренний жир) [53, 54]. Адипоциты выделяют лептин в кровь прямо пропорционально массе жировой ткани и состоянию питания [55]. Экспрессия и секреция лептина регулируется также множеством других факторов. Образование лептина увеличивается под влиянием инсулина, глюкокортикоидов, TNF- α , эстрогенов, а снижается посредством β 3-адренергической активности, андрогенов, свободных жирных кислот, гормона роста, грелина [56].

В 1995 и 1996 г.г. были идентифицированы рецепторы лептина [57, 58, 59]. Они являются членами суперсемейства рецепторов цитокинов 1-го класса и характеризуются экспрессией как в центральной нервной системе, так и на периферии [60]. В органах лептин связывается со специфическими рецепторами (ob-R) [57]. До сих пор было идентифицировано не менее 6 изоформ рецепторов лептина (ob-Ra, ob-Rb, ob-Rc, ob-Rd, ob-Re, ob-Rf) [58, 59]. Полнофункциональной является единственная удлиненная форма ob-Rb, именно ее посредством и действует лептин [57]. У человека и животных рецепторы ob-Rb были обнаружены в гипоталамусе, надпочечниках, поджелудочной железе и жировых тканях. Функции остальных коротких изоформ до сих пор еще точно не определены [61].

Одной из первых была установлена функция лептина по его влиянию на энергетический метаболизм – прием пищи и расходование энергии, связанные с действием гормона в гипоталамусе. Лептин, влияя на дугообразное ядро гипоталамуса, с одной стороны, подавляет экспрессию генов и биосинтез нейропептида X (НПХ), белка, родственного белку agouti (БрБА) и меланинконцентрирующего гормона (МКГ) в нейронах, которые стимулируют аппетит, а с другой – активирует экспрессию генов α -меланоцитстимулирующего гормона (а-МСТ) и CART (cocaine amphetamine regulated transcript) в нейронах, которые вызывают снижение потребления пищи. В обоих случаях действие гормона направлено на ограничение объема потребляемых пищевых продуктов и поддержание липидного обмена на нормальном уровне [62]. В дальнейшем были описаны другие функции лептина: снижение секреции инсулина поджелудочной железой, повышение натрийуреза и диуреза, повышение активности симпатической нервной системы, повышение экспрессии и действия TGF- β 1,

влияние на рост опухолей и инвазию, влияние на репродуктивную систему, стимуляцию ангиогенеза, регуляцию остеобластической дифференцировки, усиление кальцификации сосудистых клеток и потенцирование протромботической агрегации тромбоцитов посредством неизвестного рецептор-зависимого механизма [63, 64]. Исходя из основных функций гормона, лептин рассматривается как гормон, противодействующий ожирению. В то же самое время у большинства больных с ожирением сообщалось об избыточной концентрации лептина в крови [65], и эта гиперлептинемия была интерпретирована как доказательство резистентности к лептину, т.е. снижению чувствительности к физиологическому воздействию лептина, приводящая к компенсаторному увеличению уровня лептина в плазме. До настоящего времени причина лептинорезистентности остается не вполне ясной.

Лептин устраняется из кровотока вследствие фильтрации клубочков, с последующим метаболическим расщеплением в канальцах почек [65]. Доказана прочная отрицательная корреляция между лептином и уровнем клубочковой фильтрации у больных с различной степенью ХПН [66]. В ходе различных работ было подтверждено, что у гемодиализных больных, как мужчин, так и женщин, имеет место более высокий уровень циркулирующего лептина, чем у здоровых лиц [67, 68], при том, что после трансплантации почек происходит редуцирование уровня лептина плазмы [69].

Как уже указывалось выше, для ХПН в целом характерна гиперлептинемия. Ввиду того, что лептин обладает функциями, влияющими на прием пищи и расходование энергии, были сделаны предположения, что гиперлептинемия у больных с ХПН может являться одним из факторов, опосредующих анорексию и развитие недостаточности питания (или истощения) [70, 71]. Хотя эти взаимосвязи и кажутся вполне логичными, однако на сегодняшний день имеются противоречивые взгляды в отношении связи гиперлептинемии и выраженности недостаточности питания.

Так в исследовании M.Bossola и соавт. [68] было показано, что уровень лептина сыворотки и показатели соотношения лептин/ИМТ не обнаруживают различий у гемодиализных больных с анорексией и без анорексии. Также не было найдено статистически значимых различий исходя из уровня лептина сыворотки и соотношения лептин/ИМТ между больными при потреблении энергии <30 и >30 ккал/сутки и между больными при потреблении белка <1.2 или >1.2 г/кг/сутки. Что показывает, что лептин не может играть главную патогенетическую роль в анорексии у гемодиализных больных.

Наиболее вероятной причиной более высокого уровня лептина сыворотки у гемодиализных больных по сравнению со здоровыми людьми является относительная лептинорезистентность. В работах M.Kayardi и соавт. [72] выявлена достоверная позитивная корреляция между уровнем лептина сыворотки и ИМТ, и толщиной КЖС над трицепсом (которая показывает % жира в организме), что позволяет использовать лептин как маркер недостаточности питания при оценке данного параметра у гемодиализных больных и ставит под сомнение значимость лептина в патогенезе недостаточности питания у больных, получающих лечение ГД.

В то же самое время работа W.Cheung и соавт. [73] показала, что уремическая кахексия ослаблена у мышей db/db, модели недостаточности рецепторов лептина. Нефроэктомия у таких мышей не ведет к изменениям в прибавке в весе тела, составе тела, основном обмене и действенности потребления пищи. Таким образом, лептин может играть важную роль в регуляции аппетита, составе тела и интенсивности обмена веществ при уремии. Также наглядно показано, что уремическая кахексия у экспериментальных животных может быть ослаблена за счет центрального антагониста α -меланоцитстимулирующего гормона, в основе действия которого лежит блокированная МК4-R, основного рецептора α -меланоцитстимулирующего гормона. У этих животных при применении антагониста α -меланоцитстимулирующего гормона на нефроэктомию не вызывала изменений аппетита, а при отсутствии применения центрального антагониста α -меланоцитстимулирующего гормона нефроэктомия приводила к снижению аппетита. Также в эксперименте показано, что центральное введение белка, родственного белку ag-outi, у диких мышей после нефроэктомии приводит к уменьшению интенсивности уремической кахексии (в виде увеличения потребления пищи, приращению веса тела, за счет как обезжиренной, так и жировой массы), что связано с тем, что белок, родственник белку ag-outi, является антагонистом α -меланоцитстимулирующего гормона, в основе действия которого лежит блокированная МК4-R, основного рецептора α -меланоцитстимулирующего гормона.

Кроме того, была наглядно показана значимая прямая корреляция между лептином и концентрацией C – реактивного белка (СРБ) у больных с хронической болезнью почек (ХБП). Это наводит на мысль о том, что воспаление – важный фактор, который способствует гиперлептинемии при ХБП [74]. Исследования показали, что у больных на ГД при потере обезжиренной массы тела имел место высокий уровень СРБ. Также значимое увеличе-

ние в концентрации лептина сыворотки отмечалось у больных на ГД при потере обезжиренной массы тела, тогда как таких изменений не было у больных на ГД с приростом обезжиренной массы тела. Создается впечатление, что гиперлептинемия может быть важной причиной уремической кахексии [75]. В исследовании R.Pecoits-Filho и соавт. [76] с участием 149 гемодиализных больных обнаружена позитивная корреляция между интерлейкином-6 (IL-6) и уровнем лептина сыворотки, эти результаты позволяют предположить, что повышенная при терминальной ХБП концентрация свободно циркулирующего биоактивного лептина может быть сопряжена с недостаточностью питания, связанной с воспалением [76]. S.Voegeling и G.Fantuzzi [77] показали, что воспаление, индуцированное инъекциями липополисахаридов, сочетается с значимым увеличением уровня лептина сыворотки и с минимальным увеличением концентрации растворимых лептинсвязывающих рецепторов, что, вероятно, свидетельствует в пользу того, что концентрация свободно циркулирующего биоактивного лептина присутствует в модели кахексии, связанной с инфекцией. Кроме того, Q.H.Huang и соавт. [78] нашли, что анорексия, индуцированная инъекциями липополисахаридов, может быть устранена посредством центрального антагониста α -меланоцитстимулирующего гормона.

Наличие столь противоположных данных требует дальнейших научных изысканий в данном направлении с целью уточнения роли лептина в патогенезе недостаточности питания у больных, получающих лечение ГД.

Роль хронического воспаления в развитии «уремической недостаточности питания» у больных, получающих лечение хроническим ГД

Недавними исследованиями было показано, что у больных с терминальной стадией ХБП имеет место широкое распространение повышенных уровней маркеров воспаления [45, 79]. P.L.Kimmel и соавт. [45] сообщили, что средние концентрации большинства провоспалительных цитокинов у хронических диализных больных в 7 раз выше, чем у здоровых лиц в контроле. Помимо этого, в ходе ряда исследований было показано, что уровни СРБ, маркера острофазовых реакций, значительно повышены у больных на ГД [80, 81]. Причины хронического воспаления у диализных больных обусловлены многими факторами [82, 83], а именно:

1. Сниженный клиренс цитокинов и накопление токсической фракции средних молекул (в том числе паратгормона, лептина) вследствие сниженной функции почек.

2. Активация системы комплемента, обусловленная контактом крови с гемодиализной мембраной при проведении процедуры ГД.

3. Перенос эндотоксинов (обратная фильтрация).

4. Катаболизм белка.

5. Сосудистый доступ (различные трансплантаты, катетеры).

6. Ряд сопутствующих заболеваний, в том числе хронические инфекции, сахарный диабет, атеросклероз, застойная сердечная недостаточность.

Интересен тот факт, что маркеры воспаления и уремическая недостаточность питания имеют тенденцию к сосуществованию у больных, получающих лечение ГД. Это было наглядно продемонстрировано в исследовании A.R. Qureshi и соавт. (1998) [84] у гемодиализных больных. У этих больных при тяжелой «уремической недостаточности питания» отмечено наличие в 4 раза более высокой распространенности хронического воспаления (СРБ > 20 мг/л), чем у больных с отсутствием нарушения питания.

Воздействия хронического воспаления на метаболизм и на питание могут быть разнообразны и включают в себя: анорексию, увеличение расщепления белка скелетных мышц, увеличение катаболизма белка в условиях целостного организма, опосредованный цитокинами гиперметаболизм и нарушения взаимосвязи в системе гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 [85, 82].

Эти воздействия теснейшим образом напоминают метаболические нарушения, ведущие к «уремической недостаточности питания», наблюдаемой у диализных больных. Эти данные, равно как и тот факт, что хроническое воспаление и «уремическая недостаточность питания» весьма распространены у диализных больных и имеют тенденцию к сосуществованию, привели нас к мнению, что хроническое воспаление, наблюдаемое у диализных больных, является одним из причинных факторов для развития недостаточности питания у этой группы больных.

Анорексия – это хорошо доказанный метаболический эффект воспаления. Очевидно, что провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли- α (TNF- α) за счет своего прямого влияния на центр насыщения приводят к развитию анорексии. В ряде работ показана роль простагландинов в развитии анорексии, профилактическое использование противовоспалительных средств притупляет аноректическое воздействие цитокинов [86]. Далее исследования на животных также показали увеличение расщепления мышечного белка скелетных мышц при введении TNF- α (с IL-1 или без IL-1) [87]. Повышенные уровни IL-6 также сочетаются с увеличением

протеолиза мышц, и введение антител к рецептору IL-6 может блокировать этот эффект [88]. Таким образом, сочетанное присутствие сниженного потребления питательных веществ и состояния увеличенного расщепления белка ухудшает суммарный азотистый баланс, предрасполагая больных, получающих ГД, к ускоренному развитию недостаточности питания.

Другим хорошо известным влиянием хронического воспаления является активация системы комплемента. В основе активации данной системы лежит использование биологически несовместимых мембран. Экспериментально доказано [89], что применение биологически несовместимых мембран влияет на катаболизм белка. В ходе других исследований [90] выявлено, что использование биологически совместимых мембран сочеталось со значимо более высокими концентрациями альбумина сыворотки и инсулиноподобного фактора роста-1 сыворотки, а также со значимо более высокой прибавкой в весе по сравнению с использованием биологически несовместимых мембран (купрофан, ацетат и диацетат целлюлозы).

Хроническое воспаление также сочетается с опосредованным цитокинами гиперметаболизмом, что ведет к увеличению расходования энергии в покое (увеличению основного обмена). Хотя до конца механизм увеличения основного обмена в настоящий момент не ясен, считается доказанным, что высокие показатели основного обмена наблюдаются в сочетании с увеличенными концентрациями провоспалительных цитокинов [91]. Больным, получающим хронический ГД, свойственно значительное увеличение основного обмена, даже в условиях использования биологически совместимых мембран [92, 93]. При таких условиях хронические диализные больные подвержены риску выраженного негативного азотистого баланса, предрасполагающего их к «уремической недостаточности питания», поскольку потребляемая ими диетическая энергия часто оказывается неадекватной для компенсации наличия у них увеличенного основного обмена [94].

Хроническое воспаление индуцирует снижение в произвольной активности и заболевания, инициирующие воспаление, могут потребовать постельного режима. Пролонгированное снижение мышечной активности сочетается с мышечной слабостью, атрофией мышц и негативным азотистым балансом. Все это ведет к утрате обезжиренной массы тела.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Torun B, Chew F. Protein – energy malnutrition / Modern nutrition in Health and Disease. (8th ed.) / Shils ME, Olson JA, Shike M. Williams and Wilkins 1994; 950-976

2. Sardesai VM. Fundamentals of nutrition. In: Dekker M (ed). *Introduction to Clinical Nutrition*. New York: Sardesai 1998; 1-13
3. Луфт ВМ, Хорошилов ИЕ. Нутриционная поддержка больных в клинической практике. – СПб.: Изд. ВМедА 1997; 1-8
4. Pupim LB, Ikizler TA. Uremic Malnutrition: New Insights Into an Old Problem: Review. *Seminars in Dialysis (Cambridge, Ma)* 2003; 16(3): 224-232
5. Lowrie EG, Huang WH, Lew NL, Liu Y. The relative contribution of measured variables to death risk among hemodialysis patients. In: Friedman EA (ed). *Death on Hemodialysis*. Amsterdam: Kluwer Academic 1994; 121-141
6. Schofield C, Ashworth A. Why have mortality rates for severe malnutrition remained so high? *Bull World Health Organ* 1996; 74(2): 223-229
7. Шостка ГД, Долгодворов АФ, Команденко МС. Показания к началу гемодиализной терапии у больных с хронической почечной недостаточностью. *Нефрология* 1999; 3(1): 14-19
8. Larsson J, Akerlind I, Permerth J, Hornqvist JO. The relation between nutritional state and quality of life in surgical patients. *Eur J Surg* 1994; 160(6-7): 329-334
9. Kopple JD. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S66-S70
10. Chertow GM, Bullard A, Lazarus JM. Nutrition and the dialysis prescription. *Am J Nephrol* 1996; 16(1) 79-89
11. Ikizler TA, Hakim RM. Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50(2): 343-357
12. Walser M. Dialysis and protein malnutrition. *Kidney Int* 1999; 56(1): 353
13. Hakim RM. Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. *Kidney Int* 1993; 44(3) 484-494
14. Delege MH, Kirby DF. Nutrition and renal disease. Practical Handbook of Nutrition in Clinical Practice. Kirby DF, Dudrick SJ – CRC Press: Boca Ratin-Ann Arbor-London-Tokyo 1994; 197-214
15. Kopple JD, Swendseid ME, Shinaberger JH et al. The free and bound amino acids removed by hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1973; 19: 309-313
16. Kaplan AA, Halley SE, Lapkin RA, Graeder ChW. Dialysate protein losses with bleach processed polysulphone dialyzes. *Kidney Int* 1995; 47(2): 573-578
17. Wathen RL, Keshaviah P, Hommeyer P et al. The metabolic effects of hemodialysis with and without glucose in the dialysate. *Am J Clin Nutr* 1978; 31(10): 1870-1875
18. Kopple JD, Mercurio K, Blumenkrantz MJ et al. Daily requirement for pyridoxine supplements in chronic renal failure. *Kidney Int* 1981; 19(5): 694-704
19. Gilmour ER, Hartley GH, Goodship THJ. Trace elements vitamins in renal disease. Nutrition and the Kidney. Mitch W.E., Klahr S. Boston : Little, Brown and Co. 1993; 114-131
20. Beto JA. Which diet for which renal failure: making sense of the options. *J Am Diet Assoc* 1995; 95(8): 898-903
21. Kayali AG, Young VR, Goodman MN. Sensitivity of myofibrillar proteins to glucocorticoid induced muscle proteolysis. *Am J Physiol* 1987; 252: E621-E626
22. Mitch WE, Price SR, May RS et al. Metabolic consequences of uremia: extending the concept of adaptive responses to protein metabolism. *Am J Kidney Dis* 1994; 23(2): 224-228
23. Louard RJ, Fryburg DA, Gelfand RA, Barrett EJ. Insulin sensitivity of protein and glucose metabolism in human forearm skeletal muscle. *J Clin Invest* 1992; 90: 2348-2354
24. Nair KS, Ford GC, Ekberg K et al. Protein dynamics in whole body and in splanchnic and leg tissues in type I diabetic patients. *J Clin Invest* 1995; 95: 2926-2937
25. DeFronzo RA, Alvestrand A, Smith D et al. Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* 1981; 67(2): 563-568
26. Mac RHK, Bettinelli A, Turner C et al. The influence of hyperparathyroidism on glucose metabolism in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 229 – 233
27. Garber AJ. Effects of parathyroid hormone on skeletal muscle protein and amino acid metabolism in the rat. *J Clin Invest* 1983; 71(6): 1806-1821
28. Krieg J Jr, Santos F, Chan JCM. Growth hormone, insulin-like growth factor and the kidney. *Kidney Int* 1995; 48(2): 321-336
29. Chan W, Valerie KC, Chan JCM. Expression of insulin-like growth factor-1 in uremic rats: Growth hormone resistance and nutritional intake. *Kidney Int* 1993; 43(4): 790-795
30. Schaefer F, Chen Y, Tsao T et al. Impaired JAK-STAT signal transduction contributes to growth hormone resistance in chronic uremia. *J Clin Invest* 2001; 108: 467-475
31. Reaich D, Channon SM, Scrimgeour CM et al. Correction of acidosis in humans with CRF decreases protein degradation and amino acid oxidation. *Am J Physiol* 1993; .265: 230-235
32. Loudon JD, Roberts RR, Goodship THS. Acidosis and nutrition. *Kidney Int* 1999; 56 [Suppl 73]: S85-S88
33. Mitch WE, Price SR, May RS et al. Metabolic consequences of uremia: extending the concept of adaptive responses to protein metabolism. *Am J Kidney Dis* 1994; 23(2): 224-228
34. Rosman JB, Brandl M, Langer K. Amino acid profiles during prolonged dietary protein restriction. *Contrib Nephrol* 1990; 81: 188-193
35. Garidotto G. Muscle amino acid metabolism and the control of muscle protein turnover in patients with chronic renal failure. *Nutrition* 1999; 15(2): 145-155
36. Bergstrum J, Alvestrand A, Försr O. Plasma and muscle free amino acids in maintenance hemodialysis patients without protein malnutrition. *Kidney Int* 1990; 38: 108-114
37. Knoflach A, Binswanger U. Acetate (A) vs. Bicarbonate (B) buffered dialysis: Extraction of urea. *Kidney Int* 1994; 45(6): 1785-1795
38. Bastani B, Meneely M, Schmitz PG. Serum bicarbonate is an independent determinant of protein catabolic rate in chronic hemodialysis. *Am J Nephrol* 1996; 16(5): 382-385
39. Daugirdas JT. Simplified equations for monitoring Kt/v, PCRn, eKt/v, and ePCRn. *Adv Ren Replace Ther* 1995; 2: 295 – 304
40. Owen WF, Lew NL, Liu Y et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentrations as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 1001-1006
41. Alvestrand A, Gutierrez A. Relationship between nitrogen balance, protein, and energy intake in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 [Suppl 2]: 130-133
42. Oldrizzi L, Rugiu C, De Biase V et al. Factors influencing dietary compliance in patients with chronic renal failure on unsupplemented low-protein diet. *Cotrib Nephrol* 1990; 81: 9-15
43. Bergstrum J. Nutrition and mortality in hemodialysis (Review). *J Am Soc Nephrol* 1995; 6(5): 1329-1341
44. Evans RW, Mannien DL, Garrison LR et al. The quality of life of patient with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1985; 312(9): 553-559
45. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54(1): 236-244
46. Mattern WD, Hak LS, Lamanna RW et al. Malnutrition, altered immune function, and the risk of infection in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1982; 1(4): 206-218
47. Lesourd BM, Mazari L. Immune responses during recovery from protein-energy malnutrition. *Clin Nutr* 1997; 16 [Suppl 1]: 37-46
48. Bergstrum J. Anoxia in dialysis patients. *Seminars Nephrol* 1996; 16(3): 222-229
49. Bergstrum J, Mamoun AH, Anderstam B et al. Middle molecules (MM) isolated from uremic ultrafiltrate (UF) and normal urine induce dose-dependent inhibition of appetite in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 488
50. Румянцев АШ, Козлов ВВ, Казначеева ИГ. Средние молекулы. Лечение хронической почечной недостаточности. Под ред. С.И. Рябова. –СПб.: Фолиант 1997; 345-367
51. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1995; 372: 425-432

52. Kershaw ES, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2548-2556
53. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738
54. Fain JN, Madan AK, Hiler ML et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273-2282
55. Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M. The adipose tissue – a novel endocrine organ of interest to the nephrologists. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(2): 191-195
56. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1407-1433
57. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83: 1263-1271
58. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996; 84: 491-495
59. Lee GH, Proenca R, Montez JM et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 379: 632-635
60. Bjorback C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 305-331
61. Le Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med* 2004; 82(1): 4-11
62. Панков ЮА. Лептин – новый гормон в эндокринологии. *Успехи физиологических наук* 2003; 34(2): 3-20
63. Zeibel RL. The role of leptin in the control of body weight. *Nutrition Reviews* 2002; 60(10,pt2): S15-S19
64. Ren J. Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular function (review). *J of endocrinology (Bristol)* 2004; 181(1): 1-10
65. Fruhbeck G, Jebb SA, Prentice AM. Leptin: physiology and pathophysiology (Review). *Clinical physiology (Oxford)* 1998; 18(5): 399-419
66. Nordfors L, Lonnqvist F, Heimbürger O et al. Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998; 54: 1267-1275
67. Plata-Salaman CR. Leptin and anorexia in renal insufficiency. *Nephron Clinical Practice* 2004; 97(3): 73-75
68. Bossola M, Muscaritoli M, Tazza L et al. Does leptin contribute to uraemic cachexia? *Nephrol Dial Transplant (Oxford)* 2006; 21(4): 1125-1126
69. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A. Plasma leptin concentration in kidney transplant patients during the early posttransplant period. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2276-2280
70. Stenvinkel P, Lindholm B, Lonnqvist F et al. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 2000; 1: 1303-1309
71. Don BR, Rosales LM, Levine NW et al. Leptin is a negative acute phase protein in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59: 1114-1120
72. Kayardi M, Icgasioglu S, Yilmaz A, Candan F. Serum leptin levels and malnutrition in patients with chronic renal failure. *Saudi medical journal (Riyadh)* 2006; 27(4): 477-481
73. Cheung W, Yu PX, Little BM et al. Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia. *J Clin Invest* 2005; 115: 1659-1665
74. Nordfors L, Lonnqvist F, Heimbürger O et al. Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998; 54: 1267-1275
75. Stenvinkel P, Lindholm B, Lonnqvist F et al. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1303-1309
76. Pecoits-Filho R, Nordfors L, Heimbürger O et al. Soluble leptin receptors and serum leptin in end-stage renal disease: relationship with inflammation and body composition. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 811-817
77. Voegeling S, Fantuzzi G. Regulation of free and bound leptin and soluble leptin receptors during inflammation in mice. *Cytokine* 2001; 14: 97-103
78. Huang QH, Hruby VJ, Tatro JB. Role of central melanocortins in endotoxin – induced anorexia. *Am J Physiol* 1999; 276: R864-R871
79. Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 627-636
80. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899-1911
81. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-658
82. Bergstrom J, Lindholm B, Lacson E et al. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? *Seminars Dial* 2000; 13: 163-175
83. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1549-1557
84. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A et al. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int* 1998; 53: 773-782
85. Bistrian BR. Role of the systemic inflammatory response syndrome in the development of protein-calorie malnutrition in ESRD. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S113-S117
86. Dinarello CA, Roubenoff RA. Mechanisms of loss of lean body mass in patients on chronic dialysis. *Blood Purif* 1996; 14: 388-394
87. Flores EA, Bistrian BR, Pomposelli JJ et al. Infusion of tumor necrosis factor/cachectin promotes muscle catabolism in the rat. A synergistic effect with interleukin 1. *J Clin Invest* 1989; 83: 1614-1622
88. Tsujinaka T, Fujita J, Ebisui C et al. Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. *J Clin Invest* 1996; 97: 244-249
89. Gutierrez A, Alvestrand A, Wahren J, Bergstrom J. Effect of in vivo contact between blood and dialysis membranes on protein catabolism in humans. *Kidney Int* 1990; 38: 487-494
90. Parker III TF, Wingard RL, Husni L et al. Effect of the membrane biocompatibility on nutritional parameters in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49: 551-556
91. Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG et al. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest* 1994; 93: 2379-2386
92. Ikizler TA, Wingard RL, Sun M et al. Increased energy expenditure in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2646-2653
93. Ikizler TA, Pupim LB, Brouillette JR et al. Hemodialysis stimulates muscle and whole body protein loss and alters substrate oxidation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E107-E116
94. Neyra RN, Chen KY, Sun M et al. Increased resting energy expenditure in patients with end-stage renal disease. *J Parenter Enteral Nutr* 2002; 9: 134-139

Поступила в редакцию 15.08.2006 г.

© В.А.Добронравов, М.М.Волков, М.М.Мнускина, И.Н.Макарова, И.Г.Крупоткина, 2006
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.71+546.41+546.18]-008.9

*В.А. Добронравов, М.М. Волков, М.М. Мнускина, И.Н. Макарова,
И.Г. Крупоткина*

ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ БАЛАНС И МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ СКЕЛЕТА У БОЛЬНЫХ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

*V.A. Dobronravov, M.M. Volkov, M.M. Mnuskina, I.N. Makarova,
I.G. Krupotkina*

PHOSPHORUS-CALCIUM BALANCE AND BONE MINERAL DENSITY OF DIFFERENT PARTS OF THE SKELETON IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Определить связь между показателями фосфорно-кальциевого обмена и минеральной плотности костей (МПК) различных отделов скелета у пациентов на хроническом гемодиализе. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА) 3 отделов скелета с оценкой по Z-критерию выполнена у 58 больных (м/ж – 29/29, средний возраст $49,8 \pm 13,3$ лет), получающих хронический бикарбонатный гемодиализ (ГД) в среднем $74,3 \pm 70,1$ мес. Кроме общепринятых клинических и лабораторных показателей у всех пациентов учитывались средние значения уровня интактного паратиреоидного гормона (ПТГ) за последний год, у 38 пациентов определены остеокальцин и С-телопептиды коллагена 1 типа (кросслапс). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Средние значения МПК по Z – критерию поясничных позвонков составляли $(-0,35 \pm 1,61)$, проксимального отдела бедра $(-0,70 \pm 1,16)$ и предплечья $(-1,15 \pm 1,78)$, что ниже по сравнению с позвонками ($t = 2,51$; $p = 0,013$). МПК поясничных позвонков была выше у пациентов с большей массой тела ($R_s = 0,42$; $p = 0,0012$). МПК проксимального отдела бедра была прямо связана с массой тела пациентов ($R_s = 0,57$; $p < 0,001$), произведением $Ca \times P$ ($R_s = 0,30$; $p = 0,031$) и обратно – с уровнем щелочной фосфатазы крови (ЩФ; $R_s = -0,28$; $p = 0,038$). МПК предплечья была ниже у больных с большей длительностью ГД ($R_s = -0,49$; $p < 0,001$), высокими уровнями ПТГ ($R_s = -0,33$; $p = 0,017$), ЩФ ($R_s = -0,56$; $p < 0,001$), С-телопептидов коллагена 1 типа ($R_s = -0,53$; $p < 0,001$) и остеокальцина ($R_s = -0,36$; $p = 0,033$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Предплечье является наиболее чувствительной областью скелета у больных на ГД к влиянию вторичного гиперпаратиреоза. Снижение МПК предплечья больше выражено у пациентов с длительными сроками гемодиализной терапии и наличием гиперпаратиреоза.

Ключевые слова: гемодиализ, остеопатии, минеральная плотность костей, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, гиперпаратиреоз, щелочная фосфатаза, остеокальцин, С-телопептиды коллагена 1 типа.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to determine the relationship between the indices of phosphorus-calcium metabolism and bone mineral density (BMD) of different parts of the skeleton in patients on chronic hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS.** Two-energy X-ray absorptiometry of 3 parts of the skeleton assessed by Z-criterion was used in 58 patients (m/f – 29/29, mean age 49.8 ± 13.3 years) treated by chronic bicarbonate hemodialysis (HD) on average for 74.3 ± 70.1 month. In addition to general clinical and laboratory indices in all the patients, the mean values of the level of intact parathyroid hormone (PTH) for the last year were taken into account, osteocalcin and C-telopeptides of the 1 type collagen (crosslaps) were determined in 38 patients. **RESULTS.** Mean values of BMD by Z-criterion in the lumbar vertebrae were (-0.35 ± 1.61) , proximal part of the femur (-0.70 ± 1.16) and forearm (-1.15 ± 1.78) which is lower as compared with the vertebrae ($t = 2.51$; $p = 0.013$). BMD of the lumbar vertebrae was higher in patients with greater body mass ($R_s = 0.42$; $p = 0.0012$). BMD of the proximal part of the femur has a direct correlation with the patient's body mass ($R_s = 0.57$; $p < 0.001$), product $Ca \times P$ ($R_s = 0.30$; $p = 0.031$) and inversely – with the blood alkaline phosphatase level (Aph; $R_s = -0.28$; $p = 0.038$). BMD of the forearm was lower in patients with longer HD ($R_s = -0.49$; $p < 0.001$), high levels of PTH ($R_s = -0.33$; $p = 0.017$), Aph ($R_s = -0.56$; $p < 0.001$), C-telopeptides of the 1 type collagen ($R_s = -0.53$; $p < 0.001$) and osteocalcin ($R_s = -0.36$; $p = 0.033$). **CONCLUSION.** The forearm is the most sensitive area of the skeleton in patients to the influence of hyperparathyroidism. Lower BMD of the forearm is more pronounced in patients with long periods of hemodialysis therapy and the diagnosis of hyperparathyroidism.

Key words: hemodialysis, osteopathies, bone mineral density, two-energy X-ray absorptiometry, hyperparathyroidism, alkaline phosphatase, osteocalcin, C-telopeptides of the 1 type collagen.

ВВЕДЕНИЕ

У всех больных, находящихся на лечении гемодиализом, имеется тот или иной вариант уреми-

ческой остеопатии, которая может проявляться снижением МПК. При этом увеличивается риск переломов, могут возникать боли, деформации ске-

лета, снижаться качество жизни пациентов. Имеются сведения о неблагоприятном прогностическом значении низкой МПК [1, 2]. Эти данные позволяют предполагать связь между костной патологией и прогрессированием сердечно-сосудистой кальцификации у больных на ГД.

Для диагностики остеопатий сейчас редко используют трепанобиопсию костей из-за отсутствия реальной возможности ее выполнения в большинстве отделений ГД. Во многих случаях полагаются на биохимические маркеры, отражающие скорость обмена кости, и денситометрические методы (определение МПК). Наиболее распространенным и разработанным денситометрическим методом является ДЭРА. Следует подчеркнуть условность термина «минеральная плотность костей». Истинную плотность, определяемую как массу в единице объема в г/см³, измеряет только количественная компьютерная томография. ДЭРА оценивает проекционную плотность костей, выраженную в г/см², поэтому на величину МПК, полученную этим методом, будут оказывать влияние размеры костей, и следовательно – масса тела и рост пациентов.

ДЭРА в диагностике возрастного и постменопаузального остеопороза является эталонным методом, но ее значимость в диагностике уремических остеопатий остается не до конца изученной, а интерпретация результатов сложна. Обычно определяют МПК трех отделов скелета, наиболее подверженных остеопоротическим переломам поясничных позвонков, проксимального отдела бедренной кости и предплечья. Высокая стоимость исследования в ряде случаев диктует необходимость ограничиться одним отделом, что ставит перед необходимостью выбора отдела, наиболее чувствительного в отношении уремических метаболических изменений. Диагностическая значимость и факторы риска снижения МПК различных отделов скелета изучены недостаточно, данные фрагментарны.

Цель работы: определить влияние показателей фосфорно-кальциевого обмена на МПК различных отделов скелета у пациентов на хроническом ГД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 58 больных, получающих хронический бикарбонатный ГД. Мужчин и женщин было по 29 человек. Преобладали больные с хроническим гломерулонефритом (63,8%). У 10 пациентов была выполнена паратиреоидэктомия. Основные показатели пациентов представлены в табл.1.

У всех пациентов была выполнена ДЭРА на аппарате Hologic QDR 4500C. Определена МПК 3

отделов скелета: поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедра и предплечья. Использован Z-критерий (число среднеквадратичных отклонений от МПК группы здоровых лиц с учетом возраста и пола), так как этот показатель, в отличие от T-критерия, не зависит от возраста и пола пациентов и отражает влияние на МПК уремических факторов. Значения МПК по Z-критерию более -1 являются нормальными, от -1 до -2,5 – считаются остеопенией (умеренное снижение МПК), менее -2,5 – остеопорозом (значительное снижение МПК).

Помимо обычных клинических и биохимических показателей у всех больных был определен интактный паратиреоидный гормон (учитывались средние значения за последний год) и у 38 пациентов – остеокальцин и продукты деградации коллагена 1 типа – С-телопептиды (кросслапс).

Статистические методы. Математическую обработку данных проводили с использованием лицензионной программы SPSS v.11. Применяли методы параметрической статистики (сравнение показателей по t-критерию, множественный линейный регрессионный анализ, однофакторный дисперсионный анализ) и непараметрической (ранговые корреляции Спирмена, U-тест Манна-Уитни). Распределение значений некоторых показателей (длительность гемодиализного лечения, уровни ПТГ, ЩФ) отличались от нормального ($p > 0,2$ по методу множественных сравнений Колмогорова-Смирнова) и по форме напоминали экспоненту, поэтому было выполнено их преобразование (использован натуральный логарифм значений этих показателей). После преобразования распределение величин трансформированных показателей не отличалось от нормального (по K-S $p < 0,05$), что позволяло применять более чувствительные методы параметрической статистики. Критический уровень достоверности нулевой статистической

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика больных

Показатели больных (n=58)	$\bar{X} \pm SD$	Пределы колебаний
Возраст, годы	49,8 $\pm$ 13,3	19-70
Масса тела, кг	69,2 $\pm$ 15,1	41-123
Длительность ГД, мес.	74,3 $\pm$ 70,1	3-264
КТ/V по Daugirdas	1,33 $\pm$ 0,29	0,84-2,66
Фосфор до ГД, моль/л	1,92 $\pm$ 0,63	0,72-3,42
Кальций до ГД, ммоль/л	2,22 $\pm$ 0,25	1,5-2,9
Ca x P, ммоль ² /л ²	4,30 $\pm$ 1,46	1,74-7,59
ЩФ, МЕ/л	136,0 $\pm$ 119,9	45-705
ПТГ, пг/мл	532,3 $\pm$ 437,9	29,8-2143,8
С-телопептиды коллагена 1 типа (кросслапс), пМ/л	3531,1 $\pm$ 1825,8	442-6000
Остеокальцин крови, нг/мл	257,2 $\pm$ 70,1	69,3-300

гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

МПК поясничных позвонков, бедра и предплечья тесно коррелировали между собой ($R_s > 0,5$; $p < 0,001$). Оказалось, что самыми низкими были значения МПК предплечья, максимальные – позвонков (по сравнению с предплечьем $t=2,51$; $p=0,013$; рис. 1). Значения, соответствующие остеопорозу, чаще находили в костях предплечья как по сравнению с позвонками ($\chi^2=30,72$; $p < 0,001$), так и с проксимальным отделом бедренной кости ($\chi^2=33,07$; $p < 0,001$; рис. 2).

Определены факторы, влияющие на МПК различных отделов скелета.

МПК позвоночника была ниже у пациентов с меньшей массой тела ($R_s=0,42$; $p=0,0012$). При этом корреляций с другими изучаемыми показателями не выявлено. Эти данные подтверждаются результатами множественного линейного регрессионного анализа. При включении в модель возраста пациентов, длительности ГД, произведения $Ca \times P$, ЩФ и массы тела пациента ($R^2=0,19$; $F=2,31$;

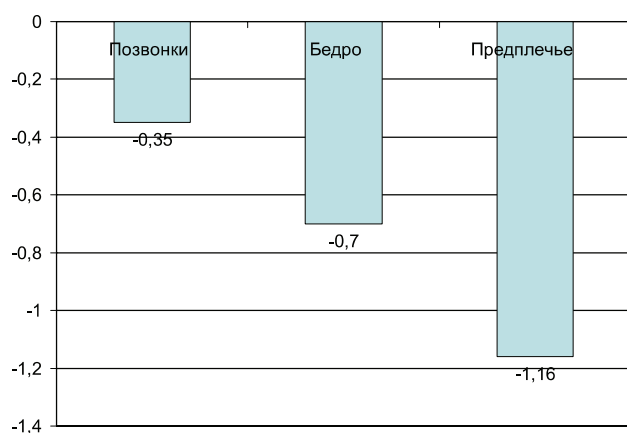


Рис. 1 Средние значения МПК разных отделов скелета по Z-критерию.

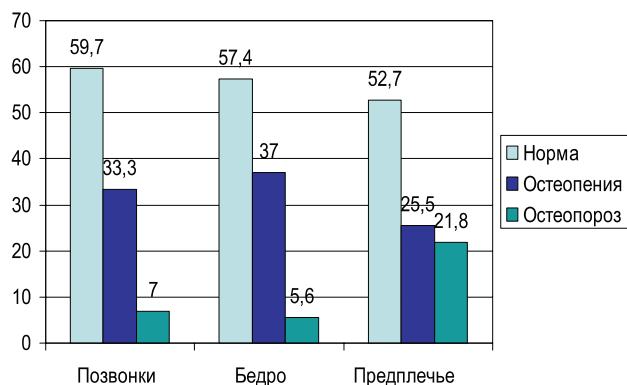


Рис. 2. Частота нормальной МПК, остеопении и остеопороза различных отделов скелета в %.

Таблица 2

Факторы, связанные с МПК предплечья (корреляционный анализ)

Показатель	R_s	T	p
Масса тела, кг	0,47	3,90	<0,001
Длительность ГД, мес.	-0,49	4,14	<0,001
ПТГ, пг/мл	-0,33	2,46	0,017
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	-0,56	4,83	<0,001
Остеокальцин крови, нг/мл	-0,36	2,22	0,033
С-телопептиды коллагена 1 типа (кросслапс), пМ/л	-0,53	3,65	<0,001
Паратиреоидэктомия в анамнезе (0-нет, 1-есть)	-0,33	2,52	0,015

$p=0,058$) лишь последний показатель оказался значимым ($t=2,19$; $p=0,033$).

На МПК проксимального отдела бедренной кости позитивно влияли масса тела больного ($R_s=0,57$; $p < 0,001$), произведение $Ca \times P$ ($R_s=0,30$; $p=0,032$) и обратно – уровень ЩФ ($R_s=-0,28$; $p=0,038$). В модели множественного регрессионного анализа, на 38% объясняющей МПК бедра ($R^2=0,38$; $F=15,10$; $p < 0,001$), подтверждается сильное прямое влияние массы тела пациента ($t=4,50$; $p < 0,001$) и произведения $Ca \times P$ ($t=2,26$; $p=0,028$). В другой модели ($R^2=0,41$; $F=6,32$; $p < 0,001$), включающей массу тела, возраст пациентов, длительность ГД, уровень ЩФ и показатель $Ca \times P$, значимо влияли только масса тела ($t=3,62$; $p=0,0007$) и $Ca \times P$ ($t=2,49$; $p=0,016$).

МПК предплечья, по данным корреляционного анализа, связана со следующими факторами (табл. 2).

С МПК предплечья связаны большее количество показателей по сравнению с позвонками и бедром и сила их влияния больше. Выявлено прямое влияние на МПК массы тела пациентов.

Значительное негативное влияние на МПК предплечья оказывает длительность гемодиализной терапии.

Следующая группа значимых показателей отражает скорость обмена в костях, выраженность гиперпаратиреоза: ПТГ, ЩФ, остеокальцин, продукты деградации коллагена 1 типа (С-телопептиды). Высокие значения этих показателей соответствуют низким денситометрическим значениям предплечья.

В модель множественного регрессионного анализа, на 43% определяющую величину МПК предплечья ($R^2=0,43$; $F=12,76$; $p < 0,001$), вошли следующие показатели: масса тела ($t=2,03$; $p=0,047$), длительность ГД ($t=-2,56$; $p=0,013$) и уровень ЩФ ($t=-3,15$; $p=0,003$).

У пациентов с паратиреоидэктомией в анамнезе МПК предплечья была ниже (см. табл. 2).

Данные, полученные при использовании корреляционного анализа и множественного регрессионного анализа, подтверждаются однофакторным

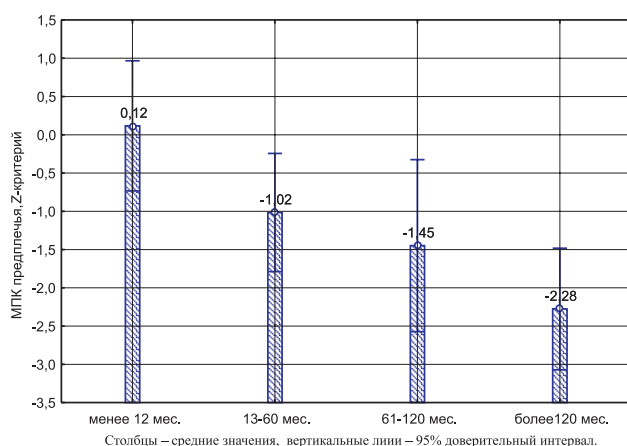


Рис. 3. Влияние длительности ГД на МПК предплечья ($F=5,81$, $p_{\text{anova}}=0,0017$).

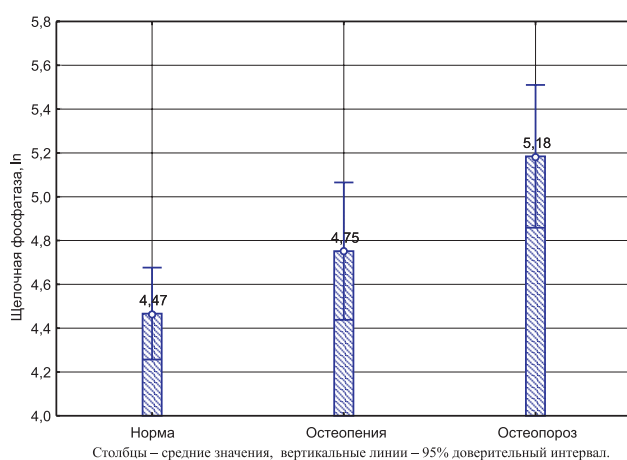


Рис. 4. Связь между уровнем щелочной фосфатазы и МПК ($F=6,99$, $p_{\text{anova}}=0,0021$).

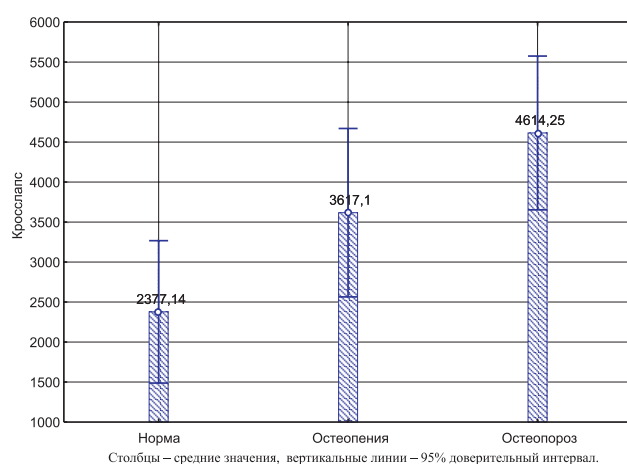


Рис. 5. Связь между МПК предплечья и уровнем кросслап ($F=6,10$, $p_{\text{anova}}=0,0056$).

дисперсионным анализом. При более продолжительных сроках лечения происходит более значительное снижение МПК предплечья (рис. 3).

При остеопорозе уровень ЩФ был существенно выше по сравнению с нормальной МПК и остеопенией (рис. 4).

Уровни специфических маркеров метаболизма костной ткани также связаны с МПК предплечья. Более чувствительным по сравнению с остеокальцином оказался показатель С-телопептидов коллагена 1 типа (кросслап), отражающий интенсивность резорбции кости, он был значительно выше у больных с остеопорозом (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Определение МПК методом ДЭРА 3 отделов скелета у пациентов, находящихся на заместительной терапии гемодиализом, имеет разную диагностическую значимость. По нашим данным следует отметить большую выраженность снижения МПК предплечья по сравнению с позвоночником и бедренной костью. Эти данные согласуются с выводами многих авторов, показавших, что предплечье – наиболее чувствительная область для выявления остеопороза у пациентов на заместительной почечной терапии [3,4,5,6]. Так, M.S. Stein с соавт. [7] при обследовании 250 пациентов обнаружили остеопению (значения Z-критерия менее -2) поясничных позвонков, шейки бедра и ультрадистального радиуса соответственно у 8%, 13%, 20% пациентов. Z. Nowak с соавт. [8] пришли к выводу, что у женщин на перитонеальном диализе наиболее чувствительной областью является предплечье, а у мужчин – проксимальный отдел бедра. Вероятной причиной неодинаковой выраженности остеопении разных отделов скелета является структура кости. Позвонки представлены в основном губчатой костью, предплечье – корковой, проксимальный отдел бедренной кости представляет промежуточный вариант. Корковая кость более чувствительна к резорбтивному и остеопеническому эффекту умеренного гиперпаратиреоза, чем трабекулярная кость [5].

Определение МПК имеет прогностическую значимость. В недавних работах показано, что низкая МПК бедра является независимым предиктором общей смертности среди гемодиализных больных даже после поправок на возраст и пол пациентов [1, 2]. Предполагается, что низкая МПК и повышенный уровень производства $\text{Ca} \times \text{P}$ могут быть факторами прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, но необходимо дальнейшее исследование.

По нашим данным, МПК всех 3 локализаций скелета была выше у пациентов с большей массой тела. Влияние массы тела на МПК костей обнаружили многие авторы [9, 10, 2, 11]. Следует отметить, что методом ДЭРА определяется не истинная плотность кости, измеряемая в г/см^3 , а проекционная плотность, выражаемая в массе ко-

сти, деленной на поверхность в г/см². Поэтому МПК по данным ДЭРА зависит от размеров костей. Этот метод изначально предназначался для прогнозирования риска переломов у пациентов с возрастным и постменопаузальным остеопорозом и меньше приспособлен для диагностики метаболических изменений скелета. Это создает трудности оценки результатов денситометрии у пациентов с уремией. Влияние массы также может быть связано с повышенной весовой нагрузкой на кости, способствующей повышению МПК и более высоким нутриционным статусом у лиц с большей массой тела.

По нашим данным при длительных сроках ГД МПК предплечья уменьшается, а других отделов (позвоночник, бедро) – достоверно не меняется. Литературные сведения по этому вопросу сильно различаются. По одним источникам, срок лечения не влияет на денситометрические показатели пациентов как на ГД [12,7], так и на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе [8]. Эти данные позволяют прийти к выводу, что МПК снижается уже в додиализного периода, а во время диализного лечения не меняется [7]. Другие авторы находили снижение МПК во время диализного лечения [9,13,14, 15]. Ряд авторов выявили негативное влияние ГД только на предплечье [16, 6]. По нашему мнению, влияние длительности ГД зависит от коррекции фосфорно-кальциевого баланса, в первую очередь вторичного гиперпаратиреоза. При недостаточной коррекции, как в случае наших пациентов, развивается потеря костной массы периферических отделов скелета.

Нами обнаружена существенная зависимость между показателями, отражающими костный метаболизм и денситометрическими показателями. Высокие значения ПТГ, остеокальцина и продуктов деградации коллагена I типа, являющиеся маркерами гиперпаратиреоза, негативно влияют только на МПК предплечья, но не на другие области скелета. Лишь уровень ЦФ связан не только с МПК предплечья, но и проксимального отдела бедренной кости. Хотя влияние гиперпаратиреоза на денситометрические показатели находили не все исследователи [17], все же большинство показали его отрицательное влияние на МПК [9, 13, 18, 10, 19, 20]. Коррекция гиперпаратиреоза альфакальцидолом повышала МПК всех отделов скелета, в то время как отсутствие терапии витамином D₃ приводило к потере костной массы [13]. Ряд исследователей отметили влияние гиперпаратиреоза на МПК лучевой кости [6,16]. Коровая кость обладает большей чувствительностью по сравнению с трабекулярной к резорбтивному и остеопе-

ническому эффекту умеренного гиперпаратиреоза [5] и поэтому более значительно страдает от него [21]. Так как вторичный гиперпаратиреоз возникает на ранних стадиях хронической болезни почек и до начала заместительной почечной терапии корригируется недостаточно (значительная часть пациентов регулярно не наблюдается у нефролога), то уже к началу гемодиализной терапии может быть снижена МПК [22]. Динамика денситометрических показателей на фоне заместительных методов лечения, вероятно, обусловлена в значительной степени тщательностью коррекции гиперпаратиреоза. В случае хорошей его коррекции дальнейшего снижения МПК на ГД не наблюдается, а при недостаточной – происходит снижение МПК преимущественно периферического скелета (кортикальная кость).

Паратиреоидэктомия, эффективный метод лечения резистентного к консервативной терапии гиперпаратиреоза, приводит к повышению МПК всех отделов скелета [3], поясничных позвонков и шейки бедра [7, 23]. Интересно, что M.S. Stein с соавт. [7] не обнаружили повышения МПК лучевой кости после паратиреоидэктомии. Возможно, это свидетельство необратимости потери компактной кости при гиперпаратиреозе. По нашим данным у пациентов с паратиреоидэктомией в анамнезе МПК предплечья была ниже, что объясняется тем, что операция выполнялась пациентам с выраженным гиперпаратиреозом и тяжелой остеопатией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение МПК достаточно часто встречается у пациентов на ГД. Самой чувствительной областью скелета (где остеопороз наиболее выражен) является предплечье. Снижение МПК предплечья больше выражено у пациентов с длительными сроками гемодиализной терапии и наличием гиперпаратиреоза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Taal MW, Roe S, Masud T et al. Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003;63(3):1116-1120
2. Matsubara K, Suliman ME, Qureshi RT et al. Bone mineral density is a predictor of survival in ESRD patients. *Nephrol Dial Transpl* 2005; 20 [suppl 5]: v99
3. Abdelhadi M, Nordenstrom J. Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. *J Clin Endocr Metab* 1998;83(11):3845-3851
4. Baszko-Blaszyk D, Grzegorzewska AE, Horst-Sikorska W et al. Bone mass in chronic renal insufficiency patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2001;17:109-113
5. Schober HC, Han HZ, Foldes AJ et al. Mineralized bone loss at different sites in dialysis patients: implications for prevention. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(7):1225-1233

6. Urena P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (11): 2325-2331
7. Stein MS, Packham DK, Ebeling PR et al. Prevalence and risk factors for osteopenia in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;28(4):515-522
8. Nowak Z, Tlustochowicz W, Wankowicz Z. Bone mineral density in dialysis patients: the optimal region of interest depending on parathormone levels. *Pol Merkuriusz Lek* 2000; 9(54):822-825
9. Михеева ЮС, Румянцев АШ, Есаян АМ, Балашов АТ. Факторы риска развития остеопении и остеопороза у больных на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 2003;7(4):34-40
10. Taal MW, Masud T, Green D, Cassidy MJ. Risk factors for reduced bone density in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(8):1922-1928
11. Ersoy FF, Passadakis SP, Tam P, et al. Bone mineral density and its correlation with clinical and laboratory factors in chronic peritoneal dialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2006;24(1):79-86
12. Tao L, Xu H, Sun M, Ikeda T. Investigation of the bone mineral density in hemodialysis patients for different terms. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1999;24(2):177-178
13. Мазуренко ОГ, Мазуренко СО, Енькин АА с соавт. Применение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для контроля за результатами терапии альфакальцидолом у диализных больных. *Нефрология* 2003; 7[прил. 1]:324
14. Zayour D, Daouk M, Medawar W et al. Predictors of bone mineral density in patients on hemodialysis. *Transplant Proc* 2004;36(5):1297-1301
15. Yucel AE, Kart-Koseoglu H, Isiklar I et al. Bone mineral density in patients on maintenance hemodialysis and effect of chronic hepatitis C virus infection. *Ren Fail* 2004;26(2):159-164
16. Nakashima A, Yorioka N, Tanji C et al. Bone mineral density may be related to atherosclerosis in hemodialysis patients. *Osteoporos Int* 2003;14(5):369-373
17. Malyszko J, Brzosko S, Wolczynski S et al. Bone metabolism in dialysis patient assessed by biochemical markers and densitometry. *Pol Arch Med Wewn* 2003; 110 (3): 967-972
18. Gerakis A, Hadjidakis D, Kokkinakis E et al. Correlation of bone mineral density with the histological findings of renal osteodystrophy in patients on hemodialysis. *J Nephrol* 2000; 13(6):437-443
19. Matsubara K, Suliman ME, Qureshi A et al. Factors associated with bone mineral density in CKD patients. *Nephrol Dial Transpl* 2005 June 20 [suppl 5]: v84
20. Ning JP, Sun M, Toru I et al. The relationship between bone mineral density and secondary hyperparathyroidism bone disease. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2000;25(1):77-79.
21. Lacativa PG, de Mendonca LM, de Mattos Patricio Filho PJ et al. Risk factors for decreased total body and regional bone mineral density in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2005; 8(3):352-361
22. Pecovnik Balon B, Hojs R, Zavratnik A, Kos M. Bone mineral density in patients beginning hemodialysis treatment. *Am J Nephrol* 2002;22(1):14-17
23. Zsom M, Papo M, Kiss Eva et al. Bone mineral density (bmd) changes in maintenance hemodialysed (hd) patients with severe hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transpl* 2005 [suppl 5]: v100

Поступила в редакцию 14.07.2006 г.

© В.Г.Яркова, В.А.Жмуров, М.В.Малишевский, Д.Е.Ковальчук, Э.Э.Федорова, 2006
УДК 616.61:616.12-008.331.1:612.13

*В.Г. Яркова, В.А. Жмуров, М.В. Малишевский, Д.Е. Ковальчук,
Э.Э. Федорова*

ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ И ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*V.G. Yarkova, V.A. Zhmurov, M.V. Malishevsky, D.E. Kovalchuk,
E.E. Fedorova*

CENTRAL HEMODYNAMICS INDICES IN PATIENTS WITH ESSENTIAL AND RENAL ARTERIAL HYPERTENSION

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Тюменской государственной медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Провести сравнительный анализ показателей центральной гемодинамики у больных с эссенциальной артериальной гипертензией и симптоматической артериальной гипертензией на фоне хронического гломерулонефрита. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Представлен анализ результатов клинического наблюдения и ЭхоКГ исследования 145 больных с АГ. Из них 94 пациента с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) и 51 с хроническим гломерулонефритом – почечной артериальной гипертензией (ПАГ), что составило соответственно 64,8% и 35,2% от общего числа больных с АГ. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных ЭАГ и ПАГ на фоне хронического гломерулонефрита имеются нарушения центральной гемодинамики, с наиболее выраженными изменениями диастолической функции ЛЖ. При этом более существенные изменения диастолической функции обнаружены у больных с ЭАГ. У больных ЭАГ на фоне незначительной гипертрофии ЛЖ имеются существенные нарушения диастолической функции ЛЖ при сохранной систолической функции ЛЖ. У больных с ПАГ на фоне ХГН в сравнении с больными с ЭАГ более выражена гипертрофия миокарда ЛЖ и достоверно меньше проявления диастолической дисфункции ЛЖ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом имеются определенные особенности в состоянии центральной гемодинамики при ЭАГ и ПАГ.

Ключевые слова: Эссенциальная артериальная гипертензия, почечная артериальная гипертензия, диастолическая функция левого желудочка, эхокардиография.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to make a comparative analysis of central hemodynamics indices in patients with essential arterial hypertension and symptomatic arterial hypertension against the background of chronic glomerulonephritis. **PATIENTS AND METHODS.** Results of clinical observations and EchoCG investigations were analyzed in 145 patients with arterial hypertension. Essential arterial hypertension (EAH) was diagnosed in 94 patients, 51 patients had chronic glomerulonephritis – renal arterial hypertension (RAH), which made up 64.8% and 35.2% of the total number of patients with arterial hypertension respectively. **RESULTS.** Patients with EAH and RAH against the background of chronic glomerulonephritis had impairments of central hemodynamics, with the most pronounced changes of the LV diastolic function. At that, more substantial changes of the diastolic function were observed in patients with EAH. The EAH patients against the background of insignificant LV hypertrophy had substantial impairments of the LV diastolic function with the saved systolic LV function. Patients with RAH against the background of CGN had more pronounced hypertrophy of the LV myocardium as compared with EAH patients and reliably less manifestations of the LV diastolic dysfunction. **CONCLUSION.** So, there are particular features in the state of the central hemodynamics in patients with EAH and RAH.

Key words: essential arterial hypertension, renal arterial hypertension, diastolic function of the left ventricle, echocardiography.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы является артериальная гипертензия (АГ) [1]. Повышение артериального давления – основной фактор риска развития серьезных осложнений, которые определяют продолжительность и качество жизни пациентов [2]. Частота нарушений диастолической функции левого желудочка (ДФЛЖ) при АГ, по данным разных авторов, колеблется от

20 до 87%, что связано с неоднородностью обследуемых по возрасту, длительности течения заболевания, наличию сопутствующей патологии и гипертрофии левого желудочка [3,4]. 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 [5]. 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 хроническими заболеваниями почек диастолическую ХСН только методом исключения систолической дисфункции [6].

Необходимо подчеркнуть, что именно при АГ диастолическая дисфункция левого желудочка (ДФЛЖ) нередко служит ведущей причиной развития сердечной недостаточности, даже при сохраненной систолической функции [7,8,9]. Механизмы развития ДФЛЖ у больных артериальной гипертензией во многом изучены, но до конца не расшифрованы [10].

Характерными для АГ изменениями показателей ДФЛЖ являются снижение скорости и объема раннего диастолического наполнения ЛЖ (пик Е), увеличение кровотока во время предсердной систолы (пик А), уменьшение отношения Е/А, удлинение периода изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT), что соответствует первому типу нарушений ДФЛЖ [11]. Подобные изменения ДФЛЖ в ряде случаев выявляют уже при пограничной АГ, они нередко предшествуют как изменению систолической функции, так и гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) [12,13]. Цель нашей работы – провести сравнительный анализ показателей центральной гемодинамики у больных с эссенциальной артериальной гипертензией и симптоматической артериальной гипертензией на фоне хронического гломерулонефрита.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами представлен анализ результатов клинического наблюдения и ЭхоКГ исследования 145 больных с АГ. Из них 94 пациента с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) и 51 с хроническим гломерулонефритом – почечной артериальной гипертензией (ПАГ), что составило соответственно 64,8% и 35,2% от общего числа больных с АГ. Среди обследованных больных было 83 мужчины и 62 женщины, что составило соответственно 57,2% и 42,8% от общего числа больных. Среди больных с ЭАГ было 53 мужчины (56,4%) и 41 женщина (43,6%), а среди больных ПАГ на фоне ХГН мужчин было 30 (58,8%), женщин 21 (41,2%). В группе больных с ЭАГ средний возраст составил $40,4 \pm 6,7$ лет, а в группе больных с САГ $39,2 \pm 5,3$ лет.

Таким образом, больные с ЭАГ и больные с ПАГ на фоне ХГН были сопоставимы по возрасту и полу.

Контрольную группу составили 30 здоровых человек из числа доноров Областной станции переливания крови, прошедшие предварительно врачебный осмотр и лабораторное обследование. Средний возраст контрольной группы составил $39,2 \pm 4,6$ года. Из них 12 (40%) лиц женского пола и 18 (60%) лиц мужского пола.

Группу с ЭАГ составили 94 больных с III группой риска (согласно современной классификации АГ, ВОЗ МОГ 1999).

Диагностическими критериями служили:

1) 1–3 степень АГ соответственно классификации ВОЗ МОГ 1999г. (1-я степень – 21 больной, 2-я степень – 32, 3-я степень – 41),

2) наличие поражения органов мишеней (гипертрофия левого желудочка – 28 человек, генерализованное или очаговое сужение артерий сетчатки – 94 чел.)

3) отсутствие ассоциированных клинических состояний.

Длительность заболевания у больных ЭАГ составила $12,5 \pm 6,3$ лет.

Большинство больных ЭАГ (75,5%) имели продолжительность заболевания до 10 лет. Артериальное давление в данной группе больных составило: $182,6 \pm 17,3$ мм.рт.ст. – систолическое и $111,5 \pm 11,5$ мм.рт.ст. – диастолическое.

Электрокардиографически признаки гипертрофии миокарда левого желудочка выявлены у 38,7% больных.

В группу больных ПАГ на фоне ХГН вошли пациенты со смешанной формой заболевания. Критериями для установления диагноза смешанной формы хронического гломерулонефрита были: транзиторная или стабильная артериальная гипертензия с ангиопатией сетчатки по гипертензивному типу и гипертрофией миокарда левого желудочка; отечный синдром: отеки лица и нижних конечностей; наличие мочевого синдрома (протеинурия, гематурия), гипопроteinемия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, отсутствие лейкоцитурии, бактериурии [И.Е. Тареева, 1995].

Морфологическое исследование почечной ткани проведено у 15 больных ПАГ на фоне ХГН (29,4%). Распределение больных по морфологическим вариантам почечной патологии представлено в табл. 1.

Длительность заболевания составила для больных ПАГ на фоне ХГН $6,13 \pm 1,79$ лет.

Артериальное давление в данной группе больных повышалось в пределах $170 \pm 13,7$ мм.рт.ст. –

Таблица 1
Характер морфологических изменений в почках у больных почечной артериальной гипертензией на фоне хронического гломерулонефрита

Варианты патологии	Число больных
Мембранозный	7
Мембранозно-пролиферативный	2
Мезангиопролиферативный	2
Экстракапиллярный	2
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	2

систолическое и $100 \pm 10,4$ мм.рт.ст. – диастолическое.

Всем обследованным больным проводилось ЭхоКГ исследование с доплер-эхокардиографией и стресс-ЭхоКГ с изометрической нагрузкой. ЭхоКГ проводилась на аппарате Sim-5000 (Италия) с использованием импульсного доплера и стандартной изометрической нагрузки.

Исследования в М-режиме проводили по традиционной методике согласно рекомендациям Американской Ассоциации Сердца с одновременной записью ЭКГ [W.L.Henry et al., 1980]. Измеряли следующие показатели: конечный диастолический и систолический размеры левого желудочка (ЛЖ), максимальный передне-задний размер левого предсердия, толщину межжелудочковой перегородки, толщину задней стенки левого желудочка. Конечный диастолический и систолический объемы рассчитывали по формулам:

$$\text{КДО} = 7,0 / (2,4 + \text{КДР}) \times \text{КДРЗ},$$

$$\text{КСО} = 7,0 / (2,4 + \text{КСР}) \times \text{КСРЗ}.$$

Ударный объем ЛЖ, по данным Эхо-КГ, представляет собой разность между КДО и КСО: $\text{УО} = \text{КДО} - \text{КСО}$.

Фракцию выброса (ФВ) рассчитывали через КДО и КСО по формуле: $\text{ФВ} = [(\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО}] \times 100\%$.

Исследование в режиме двухмерной ЭХОКГ проводили в соответствии с рекомендациями Комитета по номенклатуре и стандартизации двухмерной эхокардиографии.

При доплер-эхокардиографии изучали транзитный кровоток – диастолическое наполнение левого желудочка из апикального доступа в четырехкамерной позиции в импульсноразрывном режиме. Контрольный объем устанавливали в полости левого желудочка над местом смыкания створок митрального клапана. Оценивали следующие параметры транзитного кровотока: максимальную скорость раннего диастолического потока (пик Е, м/с), максимальную скорость потока предсердной систолы (пик А, м/с), отношение потоков ран-

него и позднего наполнения левого желудочка Е/А. Для измерения IVRT (мс) – времени изоволюмического расслабления левого желудочка, контрольный объем располагали на границе выносящего и приносящего трактов ЛЖ таким образом, чтобы одновременно регистрировались потоки через аортальный и митральный клапаны.

Для определения диастолического резерва ЛЖ проводили стресс-ЭхоКГ с изометрической нагрузкой по стандартной методике с регистрацией на третьей минуте пробы транзитного кровотока. При этом изучали следующие показатели диастолического наполнения ЛЖ: пик Енагр. – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ на высоте нагрузки (м/с), пик Анагр. – максимальная скорость позднего (предсердного) диастолического наполнения ЛЖ на высоте нагрузки, Е/Анагр. – отношение скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ на высоте нагрузки. По результатам стресс-ЭхоКГ вычисляли диастолический резерв левого желудочка – $\Delta \text{Е/А}, \%$. Диастолический резерв является наиболее информативным показателем в оценке диастолической функции ЛЖ, суммарно характеризующий диастолу ЛЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты ЭхоКГ-исследования представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у больных с ЭАГ конечный систолический и диастолический размеры левого желудочка, объемы левого желудочка, ударный объем левого желудочка, фракция выброса

Таблица 2
Показатели ЭхоКГ исследований у больных эссенциальной и почечной артериальной гипертензией

Показатели	Здоровые	Больные с ЭАГ	Больные с ПАГ
МЖПд, мм	$8,89 \pm 0,61$	$11,18 \pm 0,81^*$	$13,56 \pm 0,29^{***\#\#}$
ЗС ЛЖд, мм	$8,44 \pm 0,74$	$11,92 \pm 0,67^{**}$	$13,66 \pm 0,24^{***\#\#}$
КСО ЛЖ, см ³	$38,12 \pm 2,55$	$42,99 \pm 4,78$	$42,85 \pm 1,54$
КДО ЛЖ, см ³	$108,81 \pm 2,11$	$109,47 \pm 4,54$	$112,46 \pm 2,31$
КСР, мм	$32,02 \pm 0,67$	$32,87 \pm 1,11$	$32,02 \pm 0,39$
КДР, мм	$48,02 \pm 0,71$	$48,94 \pm 2,64$	$49,77 \pm 0,55$
УО, см ³	$72,01 \pm 5,32$	$69,46 \pm 6,59$	$70,38 \pm 3,36$
ФВ, %	$65,91 \pm 1,19$	$62,96 \pm 2,08$	$64,02 \pm 0,83$

Примечание: достоверность различий показателей у здоровых и больных АГ * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; достоверность различий у больных с ЭАГ и ПАГ ## – $p < 0,01$. Для сравнения величин использовали критерий Стьюдента. МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСР – конечный систолический размер левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер левого желудочка; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса.

Таблица 3

Показатели трансмитрального кровотока у больных эссенциальной и почечной артериальной гипертензией на фоне хронического гломерулонефрита

Показатели	Здоровые	Больные с ЭАГ	Больные с ПАГ
Пик Е, м/с	0,74±0,01	0,63±0,04***	0,83±0,01***###
Пик А, м/с	0,43±0,01	0,59±0,03***	0,71±0,01***###
Е/А	1,65±0,05	1,05±0,09***	1,18±0,03***
IVRT, мс	71,11±3,41	101,53±6,63***	80,48±1,81***##

Примечание: достоверность различий показателей у здоровых и больных АГ ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; достоверность различий у больных с ЭАГ и ПАГ ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$. Для сравнения величин использовали критерий Стьюдента. Пик Е – скорость раннего наполнения левого желудочка; пик А – скорость позднего наполнения левого желудочка; IVRT – время изоволюмического расслабления левого желудочка.

достоверно не отличаются от показателей у здоровых лиц. В то же время, у больных ЭАГ статистически достоверно увеличена межжелудочковая перегородка и задняя стенка левого желудочка по сравнению с показателями у здоровых лиц.

У больных ПАГ на фоне ХГН конечный систолический и диастолический размеры левого желудочка, объемы левого желудочка, ударный объем левого желудочка, фракция выброса достоверно не отличаются от показателей у здоровых лиц. Однако толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка статистически достоверно превышает данные показатели как у здоровых лиц, так и у больных с ЭАГ, что свидетельствует о выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка у больных ПАГ на фоне ХГН.

Согласно литературным данным, нарушения диастолической функции миокарда левого желудочка, как правило, предшествуют снижению систолической функции ЛЖ [5,6,9,14] и даже могут изолированно приводить к появлению признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности [15].

Для оценки ДФЛЖ в настоящее время используются доплер – ЭхоКГ показатели трансмитрального кровотока: максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка – пик Е, максимальная скорость позднего наполнения левого желудочка – пик А, соотношение Е/А, время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT).

В табл. 3 представлены показатели трансмитрального кровотока у больных эссенциальной и симптоматической артериальными гипертензиями.

Из табл. 3 видно, что показатели трансмитрального кровотока в группе обследованных нами больных с ЭАГ значительно отличаются от показателей в группе здоровых лиц: у больных с ЭАГ снижается скорость раннего диастолического наполнения, при этом увеличивается скорость позднего диастолического наполнения, в результате чего соотношение Е/А значительно уменьшается. Одновременно у больных с ЭАГ увеличивается IVRT.

У больных с ПАГ на фоне ХГН увеличение скорости трансмитрального кровотока происходит как в период раннего наполнения левого желудочка, так и в период позднего наполнения по сравнению с группой здоровых лиц. Соотношение скорости раннего наполнения левого желудочка к позднему меньше по сравнению с показателем в группе здоровых лиц. Удлиняется IVRT в обследованной группе с ПАГ на фоне ХГН, по сравнению с группой здоровых лиц. При этом нами выявлено, что скорость раннего наполнения и скорость позднего наполнения ЛЖ статистически достоверно выше у больных с ПАГ на фоне ХГН, чем в группе больных с ЭАГ. Соотношение скорости раннего наполнения левого желудочка к позднему в группе больных САГ не отличается от группы больных с ЭАГ. IVRT у больных с ПАГ на фоне ХГН выше, чем у здоровых, но достоверно ниже, чем у больных с ЭАГ.

Для более детальной оценки диастолической дисфункции была использована стресс-ЭхоКГ с изометрической нагрузкой с определением диастолического резерва левого желудочка. Диастолический резерв левого желудочка, вычисляемый по изменению параметров доплеровского спектра трансмитрального кровотока в покое и при изомет-

Таблица 4

Показатели стресс-ЭхоКГ исследований диастолической функции ЛЖ у больных эссенциальной и почечной артериальной гипертензией на фоне изометрической нагрузки

Показатели	Здоровые	Больные с ЭАГ	Больные с ПАГ
Пик Е до нагрузки, м/с	0,74±0,01	0,63±0,04 **	0,83±0,01 *** ###
Пик Е на высоте нагрузки, м/с	0,64±0,02	0,64±0,05	0,88±0,03***##
Пик А до нагрузки, м/с	0,43±0,01	0,59±0,03 ***	0,71±0,01 *** ###
Пик А на высоте нагрузки, м/с	0,63±0,02	0,65±0,07	0,82±0,02***##
Е/А до нагр.	1,65±0,05	1,05±0,12 ***	1,18±0,03***
Е/А на высоте нагрузки	1,02±0,03	0,98±0,06	1,01±0,02
ΔЕ/А, %	-40,50±2,11	-6,82±1,75***	-14,45±1,81***##

Примечание: достоверность различий показателей у здоровых и больных АГ ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; достоверность различий у больных с ЭАГ и ПАГ на фоне ХГН ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$. Для сравнения величин использовали критерий Стьюдента. Пик Е – скорость раннего наполнения левого желудочка; пик А – скорость позднего наполнения левого желудочка; ΔЕ/А – диастолический резерв.

рической нагрузке, характеризует компенсаторные возможности левого желудочка. Результаты скоростных параметров наполнения левого желудочка при стресс-ЭхоКГ с изометрической нагрузкой у больных ЭАГ и ПАГ на фоне ХГН представлены в табл. 4.

Из представленной таблицы видно, что у здоровых лиц при изометрической нагрузке пик Е уменьшается, а пик А повышается, так что происходит перераспределение трансмитрального кровотока с увеличением доли систолы левого предсердия в диастолическом наполнении ЛЖ. При этом соотношение Е/А становится меньше, чем исходное. Диастолический резерв вычисляется по формуле $\Delta E/A = (E/А_{нагр.} - E/А_{исх.}) / E/А_{исх.} \times 100\%$, и составляет у здоровых в среднем – 40,5%.

В группе обследованных нами больных с ЭАГ пик Е после нагрузки не меняется и соответствует пику Е у здоровых лиц. Пик А у больных ЭАГ несколько увеличивается после физической нагрузки и соответствует данному показателю у здоровых лиц. На высоте изометрической нагрузки соотношение Е/А у больных ЭАГ практически не отличается от данного показателя у здоровых лиц. Диастолический резерв ($\Delta E/A$) в группе больных с ЭАГ значительно снижен в среднем до –6,82 %, что свидетельствует о диастолической дисфункции левого желудочка при ЭАГ.

У больных с ПАГ на фоне ХГН при физической нагрузке происходит увеличение пика Е, по сравнению с группой здоровых лиц и с больными ЭАГ. Скорость позднего наполнения в группе с ПАГ на фоне ХГН увеличивается и значительно превышает данный показатель у группы здоровых лиц и у больных с ЭАГ. Соотношение Е/А в группе с ПАГ на фоне ХГН не отличается от данного показателя у здоровых лиц и у больных с ЭАГ. Диастолический резерв в группе больных с ПАГ на фоне ХГН ниже, чем у здоровых лиц и составляет в среднем – 14,45%, но достоверно выше по сравнению с группой больных с ЭАГ. Следовательно, у больных с ПАГ на фоне ХГН имеет место нарушение диастолической функции левого желудочка.

Таким образом, в результате проведенных нами исследований выявлено нарушение диастолической функции левого желудочка у больных АГ различного генеза в виде снижения диастолического резерва, причем наиболее существенные изменения диастолической функции обнаружены у больных с ЭАГ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований нами выявлено, что у больных ЭАГ статистически дос-

товерно увеличена межжелудочковая перегородка и задняя стенка левого желудочка, по сравнению с показателями у здоровых лиц. В отличие от больных с ЭАГ, у больных с ПАГ на фоне ХГН имеет место более выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка. При этом систолическая функция левого желудочка в обеих группах больных с АГ различного генеза была удовлетворительной.

Гипертрофия сердечной мышцы приводит к повышенной ригидности ЛЖ и неполноценному диастолическому расслаблению [16, 17].

У больных с АГ различного генеза выявлено нарушение диастолической функции ЛЖ. У больных с ЭАГ, в отличие от показателей в группе здоровых лиц, снижается скорость раннего диастолического наполнения, при этом увеличивается скорость позднего диастолического наполнения, в результате чего соотношение Е/А значительно уменьшается, что соответствует литературным данным [18,19]. Одновременно у больных с ЭАГ увеличивается время изоволюмического расслабления левого желудочка. Диастолический резерв ($\Delta E/A$) в группе больных с ЭАГ значительно снижен в среднем до –6,82%, что свидетельствует о диастолической дисфункции левого желудочка при ЭАГ.

У больных с ПАГ на фоне ХГН увеличение скорости трансмитрального кровотока происходит как в период раннего наполнения левого желудочка, так и в период позднего наполнения. При этом нами выявлено, что скорость раннего наполнения и скорость позднего наполнения ЛЖ статистически достоверно выше у больных с ПАГ на фоне ХГН, чем в группе больных с ЭАГ, что связано с перегрузкой объемом при САГ почечного генеза. Соотношение скорости раннего наполнения левого желудочка к позднему у больных с ПАГ на фоне ХГН не отличается от группы больных с ЭАГ.

Время изоволюмического расслабления у больных с ПАГ на фоне ХГН выше, чем у здоровых, но достоверно ниже, чем у больных с ЭАГ.

Диастолический резерв в группе больных с ПАГ на фоне ХГН ниже, чем у здоровых лиц и составляет в среднем – 14,45%, но достоверно выше по сравнению с группой больных с ЭАГ. Следовательно, у больных с ПАГ на фоне ХГН имеет место нарушение диастолической функции левого желудочка. При этом показатели диастолической дисфункции достоверно более выражены у больных с ЭАГ, чем у больных с ПАГ на фоне ХГН, что можно объяснить особенностями формирования диастолической дисфункции у больных разными формами АГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных ЭАГ и ПАГ на фоне хронического гломерулонефрита имеются нарушения центральной гемодинамики, с наиболее выраженными изменениями диастолической функции ЛЖ. При этом более существенные изменения диастолической функции обнаружены у больных с ЭАГ. У больных ЭАГ на фоне незначительной гипертрофии ЛЖ имеются существенные нарушения диастолической функции ЛЖ при сохранной систолической функции ЛЖ. У больных с ПАГ на фоне ХГН в сравнении с больными с ЭАГ более выражена гипертрофия миокарда ЛЖ и достоверно меньше проявления диастолической дисфункции ЛЖ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ajmani RS. Hypertension and hemorheology. *Clin Hemorheol Microcirc* 1997;17: 397-420
2. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардио – ренальный континуум: Патогенетические основы превентивной кардиологии. *Нефрология* 2005; 3:7-15
3. Phillips RA, Goldman ME, Ardeian M et al. Determinants of abnormal left ventricular filling in early hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1989;14: 979-985
4. Kannel WB. Hypertension as a risk factor for cardiac event: epidemiologic results of long-term studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21[Suppl 2]:27-37
5. Dauterman KW, Massie BM, Gheorghiadu M. Heart failure associated with preserved systolic function: a common and costly clinical entity. *Am Heart J* 1998;135: S310-S319
6. Шутов АМ, Мардер НЯ, Хамидулина ГА, Машина ТВ. Диагностика диастолической сердечной недостаточности у больных с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2005;(4): 30-34
7. Беленков ЮН. Роль нарушений систолы и диастолы в развитии сердечной недостаточности. *Тер арх* 1994;(9):3-7
8. Беленков ЮН, Агеев ФТ, Мареев ВЮ. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность. *Сердечная недостаточность* 2000; 2:40-44
9. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function. *Arch Intern Med* 1996;156:146-157
10. Баранов ОИ, Антоненко ЛН. Нарушение расслабления миокарда: патогенез и клиническое значение. *Кардиология* 1995;(4):57-60
11. White WB, Shulman P, Deu NM et al. Average daily blood pressure, not blood pressure determines cardiac dysfunction in left ventricular hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19 [Suppl 5]:116-121
12. Galderisi M, Celentano A, Tattata D et al. Left ventricular hypertrophy, compliance and ventricular filling. *Int Med Res* 1991;19:103-111
13. Gang S, Feng W, Hatbo R. The relationship between left ventricular hypertrophy, diastolic function and ambulatory blood pressure in patients with borderline hypertension. *J Eur Hyrh* 1999;17[Suppl 3]:120
14. Voutilainen S, Kupart M, Hipellatnen M et al. Circadian variation of left ventricular diastolic function in healthy people. *Heart* 1996;75:35-39
15. Beltman F, Heeser W, Smit A. Two-year follow-up study of evaluate the reduction of left ventricular mass and diastolic function in mild to moderate diastolic hypertensive patients. *J Hypertens* 1998;16:15-19
16. Юренев АП, Коздоба ОА, Беснева ЭВ и др. Характеристика гипертрофии левого желудочка у больных с различными формами артериальной гипертонии, по данным эхокардиографии. *Кардиология* 1985;25:60-62
17. Григоричева ЕА, Празднов АС. Функциональное состояние левого желудочка у больных эссенциальной гипертонией с различными типами гипертрофии левого желудочка в покое и при ручной изометрической нагрузке. *Кардиология* 1999;(7):17-21
18. Глотов МН, Мазур НА. Диастолическая функция левого желудочка у больных гипертонической болезнью. *Кардиология* 1994;(1):89-93
19. Phillips RA, Goldman ME, Ardeian M et al. Determinants of abnormal left ventricular filling in early hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:979-985

Поступила в редакцию 11.06.2006 г.

© А.Ж.Карабаева, И.Г.Каюков, А.М.Есаян, А.В.Смирнов, 2006
УДК 612.434.14:616.61-036.12

А.Ж. Карабаева, И.Г. Каюков, А.М. Есаян, А.В. Смирнов

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

A.Zh. Karabaeva, I.G. Kayukov, A.M. Essaian, A.V. Smirnov

RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: уточнить роль компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в прогрессировании хронической болезни почек, ее почечных и кардиоваскулярных нарушений. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** у 214 пациентов с различными формами хронического гломерулонефрита и различными стадиями хронической болезни почек (ХБП) определены концентрация альдостерона плазмы (КАП), активность ренина плазмы (АРП), креатинин сыворотки крови (SCr), клиренс креатинина (CCr), общий ренин плазмы (ОР), неактивный ренин плазмы (НР). **РЕЗУЛЬТАТЫ:** по мере прогрессирования ХБП отмечается нарастание КАП, выявлена четкая обратная нелинейная зависимость между ССг и КАП. Линейный корреляционный анализ выявил высоко достоверную прямую зависимость между SCr и КАП и подтвердил наличие обратной связи между ССг и КАП. Не было обнаружено взаимосвязей между изученными компонентами РААС и уровнями артериального давления, хотя выявлены корреляции АРП с ОР и НР с ОР, обнаружена статистически значимая обратная связь между АРП и SCr. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** альдостерон, А II и ренин могут быть существенными независимыми факторами развития и прогрессирования почечных и кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ХБП.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, хроническая болезнь почек, почечные и кардиоваскулярные осложнения.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to specify the role of components of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in progressing chronic kidney disease, its renal and cardiovascular injuries. **PATIENTS AND METHODS.** The concentration of plasma aldosterone (CPA), plasma renin activity (PRA), blood serum creatinine (SCr), creatinine clearance (CCr), total renin plasma (TR), inactive plasma renin (IR) were determined in 214 patients with different forms of chronic glomerulonephritis and different stages of chronic kidney disease (CKD). **RESULTS.** Increased CPA was noted in the progress of CKD, clear inverse nonlinear dependence between CCr and CPA was established. The linear correlation analysis has revealed highly reliable direct correlation between SCr and CPA and confirmed the inverse correlation between CCr and CPA. No relationships were found between the investigated components of RAAS and levels of arterial pressure, although there were correlations of PRA with TR and of IR with TR. A statistically significant feedback was found between PRA and SCr. **CONCLUSION.** Aldosterone, A II and rennin can be substantial independent factors of the development and progress of renal and cardiovascular complications in patients with CKD.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system, chronic kidney disease, renal and cardiovascular complications.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) придается существенное значение как в прогрессировании хронической болезни почек (ХБП), так и в развитии кардиоваскулярных повреждений при данном состоянии [1, 2]. При этом основными факторами, определяющими повреждения почек и сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХБП, считаются ангиотензин II (АII) и альдостерон. Роль АII в этих процессах известна довольно давно и достаточно хорошо изучена. Однако значению альдостерона, как независимому фактору развития и прогрессирования кардиоваскулярных и почечных повреждений, вни-

мание стали уделять сравнительно недавно [3]. Изучению состояния РААС при различных вариантах повреждений почек посвящено очень большое число исследований. Однако большинство из них сосредотачивалось на роли данной системы в развитии артериальной гипертензии (АГ) или нарушений водно-солевого гомеостаза у таких больных. Не были исключением и разработки, проведенные на кафедрах пропедевтики внутренних болезней и нефрологии и диализа научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Тем не менее, развитие представлений о роли РААС в этих процессах позволяет

Таблица 1

Характеристики исследуемых групп ($\bar{X} \pm m$)

Группа	n	SCr, ммоль/л	CCr, мл/мин	КАП, пг/мл	АРП, нг А/мл·ч	ОР, нг А/мл·ч	НР, нг А/мл·ч	АДС, мм рт. ст.	АДД, мм рт. ст.	САД, мм рт. ст.
Здоровые	15	0,10±0,006	85±6	215±23	3,62±0,46	11,59±0,91	7,97±0,73	131,0±4,0	81,0±2,0	-
МЗПГН, АГ	13	0,11±0,01	100,4±4,8	242,7±20,7	4,4±1,2	16,6±1,8	12,2±1,5	162,1±18,7	100,6±11,3	113,2±2,0
МЗПГН, ИМС	32	0,09±0,03	123,4±7,3	233,6±30,1	2,7±0,5	17,3±2,1	14,6±2,0	120,4±6,3	76,7±4,6	90,2±1,8
МПГН, АГ	28	0,11±0,04	76,0±5,9	217,6±28,3	5,6±2,3	26,2±3,0	20,6±2,4	163,9±14,5	100,3±11,9	121,4±13,4
МПГН, ИМС	14	0,09±0,03	84,0±10,2	226,1±56,9	5,3±2,6	24,1±5,3	18,8±4,1	116,7±9,5	74,2±5,1	88,4±6,2
МГН, АГ	10	0,08±0,02	129,4±7,3	262,1±56,9	7,1±2,4	25,5±4,0	18,4±3,4	158,1±20,6	100,0±8,0	121,0±10,3
ФСГС, АГ	11	0,09±0,03	107,6±15,3	236,8±73,6	6,8±2,9	20,6±5,1	13,8±3,5	152,7±11,0	101,8±8,7	118,7±8,4
ХБП III–IV ст.	22	0,40±0,06	27,0±3,4	494,2±7,1	3,03±0,8	14,7±2,1	11,7±1,3	-	-	-
ХГН, НС	15	0,126±0,02	74,0±7,0	219,0±36,0	2,56±0,44	16,6±2,7	14,1±2,6	-	-	-
ХГН, АГ	17	0,098±0,04	88,0±12,0	224,0±23,0	3,35±0,37	18,7±2,2	15,3±2,2	149,4±3,5	95,9±2,9	113,7±2,8
ХГН, ИМС	15	0,084±0,004	92,3±7,8	241,0±26,0	3,04±3,1	11,9±1,2	8,49±1,03	124,7±2,3	82,3±1,8	96,4±1,7
ХБП III–IV ст.	9	0,41±0,07	21,3±4,2	404,0±81,0	2,52±0,66	16,4±2,8	13,2±2,8	143,3±5,8	93,9±2,9	110,4±3,2
ХБП V ст.	13	0,98±0,09	0,9±0,5	1007,0±481,0	3,0±1,4	7,5±1,7	4,49±0,8	-	-	-

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, МЗПГН – мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит, ИМС – изолированный почечный синдром, МПГН – мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, МГН – мембранозный гломерулонефрит, ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз, ХБП – хроническая болезнь почек, ХГН – хронический гломерулонефрит, НС – нефротический синдром. АДС – систолическое артериальное давление, АДД – диастолическое артериальное давление, САД – среднее артериальное давление, ССг – клиренс креатинина, SCr – креатинин сыворотки крови.

несколько иначе взглянуть на данные, полученные в ряде предыдущих исследований. Поэтому целью настоящей работы является анализ некоторых собственных данных, полученных ранее и посвященных состоянию активности РААС у пациентов с ХБП в свете новых сведений о ее роли в развитии и прогрессировании этого состояния.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Мы ретроспективно проанализировали некоторые результаты исследований, в основном выполненных на кафедре пропедевтики внутренних болезней и в НИИ нефрологии СПбГМУ, которые были частично опубликованы [4, 5], вошли в ряд диссертационных работ [6, 7, 8] или сохранились в архивах кафедры. В конечном итоге удалось сформировать ряд групп сравнения (табл. 1). В эти выборки вошли обследуемые с установленными концентрациями альдостерона плазмы (КАП), активности ренина плазмы (АРП), а также уровнями «общего (тотального) ренина» плазмы (ОР) и «неактивного ренина» плазмы (НР).

Как следует из табл. 1, большинство пациентов страдало различными вариантами хронического гломерулонефрита (ХГН), причем в большинстве случаев диагноз данного заболевания был подтвержден с помощью прижизненного морфологического исследования нефробиоптатов. В ряде случаев морфологический диагноз оставался неизвестным, но имеющиеся клинико-лабораторные данные свидетельствовали о наличии ХГН. В большинстве случаев у пациентов отмечалось умеренное снижение функции почек, ориентировочно соответствующее I–II ст. ХБП (см. табл. 1). Некоторые выборки включали больных с большей степенью снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), величины которой укладывались в III–IV ст. ХБП (см. табл. 1).

Как правило, в таких группах диагноз первичного почечного повреждения был неизвестен. Наконец, отдельную выборку составили больные с V ст. ХБП (см. табл. 1). Все они получали терапию программным гемодиализом (ГД).

Во всех случаях КАП и АРП определялась радиоиммунным методом с использованием диагностических наборов фирмы «Sorin» (Италия). Для определения ОР активация ренина плазмы осуществлялась трипсином [9]. Активность фермента до трипсиновой активации рассматривалась как АРП, после как ОР. Величина НР вычислялась как разность: ОР – АРП.

Во всех случаях забор венозной крови для измерения показателей РААС проводился после 30-минутной нагрузки ходьбой в спокойном темпе по ровной поверхности.

У пациентов, вошедших в группы сравнения, определялись также концентрации креатинина в сыворотке крови и моче, объем суточного диуреза и по стандартной формуле рассчитывался клиренс этого метаболита (в пересчете на 1,73 м² площади поверхности тела).

Средние значения результатов исследования соответствующих групп сравнения, представленные в табл. 1, рассматривались как независимые наблюдения. Они подвергались статистической обработке с использованием линейного и нелинейного регрессионного анализа и однофакторного дисперсионного анализа (с применением LSD-теста). Все расчеты выполнялись на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ «Statistica 6».

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе был проанализирован уровень КАП в зависимости от особенностей клиническо-

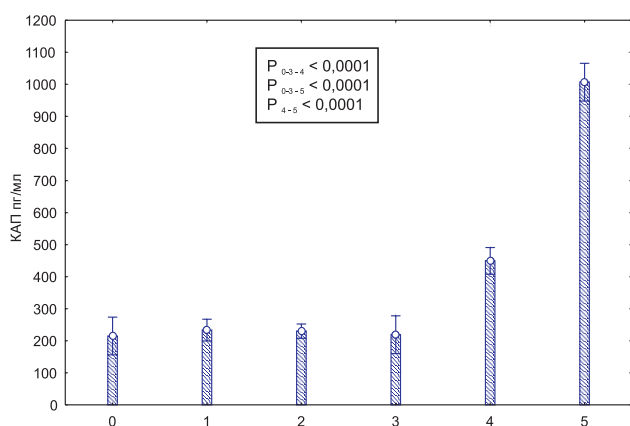


Рис. 1. Уровень КАП в исследованных группах. 0 – здоровые, 1 – ХГН с ИМС, 2 – ХГН с АГ, 3 – ХГН с НС, 4 – ХБП III-IV ст., 5 – ХБП V ст.

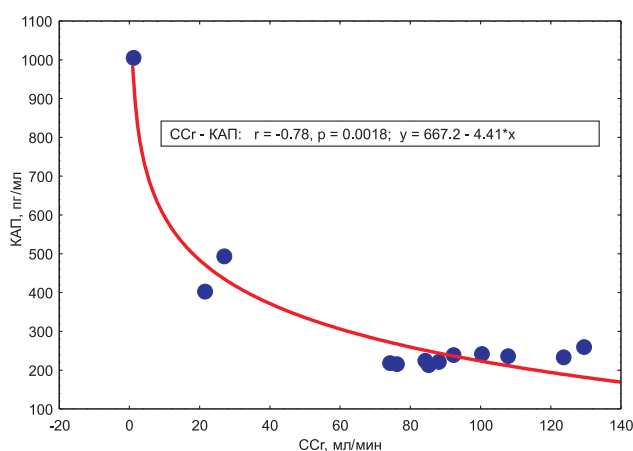


Рис. 2. Взаимосвязь между концентрацией альдостерона в плазме и клиренсом креатинина.

го течения заболевания (например, наличия или отсутствия АГ или НС) и степени снижения функционального состояния почек (рис. 1). При этом отдельные выборки больных с однотипными клиническими признаками, в частности, с ИМС или вторичной артериальной гипертензией (ВАГ), были объединены (рис. 1), полученные результаты обработаны с помощью однофакторного дисперсионного анализа.

Таблица 2

Взаимосвязи между компонентами РААС, характеристиками функционального состояния почек и показателями уровня АД (коэффициент линейной корреляции Пирсона)

Показатели	КАП	АРП	ОР	НР
СКр	0,96	НЗ	НЗ	НЗ
ССр	-0,71	НЗ	НЗ	НЗ
АДС	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
АДД	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
САД	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
КАП	-	НЗ	НЗ	НЗ
АРП	НЗ	-	0,77	НЗ
ОР	НЗ	0,77	-	0,96
НР	НЗ	НЗ	0,96	-

Примечание. НЗ – не значимо.

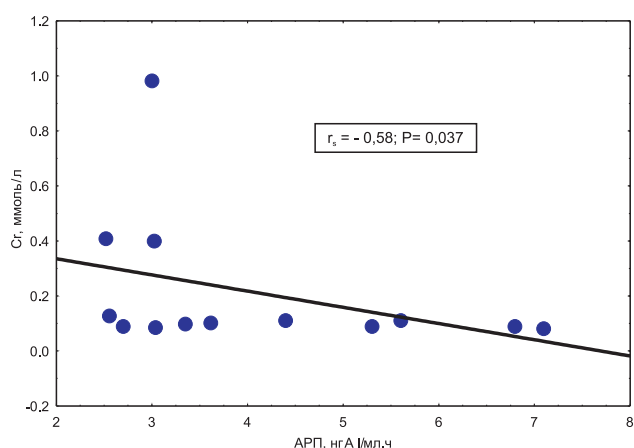


Рис. 3. Взаимосвязь между концентрацией креатинина в сыворотке крови и активностью ренина плазмы.

онного анализа. Оказалось, что клинико-лабораторная картина ХБП при таком подходе практически не влияет на величину КАП, поскольку уровни этого показателя достоверно не отличались у здоровых лиц, пациентов с ИМС, НС или АГ (см. рис. 1). Однако дальнейшее ухудшение функции почек приводило к резкому нарастанию КАП у больных с III-IV ст. ХБП, а максимума этот параметр достигал в V ст. ХБП (см. рис. 1).

Далее был выполнен поиск зависимости между КАП и величинами клиренса креатинина. В результате регрессионного анализа была выявлена четкая обратная нелинейная (линейно-логарифмическая) зависимость между СКр и КАП (рис. 2).

Линейный корреляционный анализ выявил высоко достоверную прямую зависимость между СКр и КАП и подтвердил наличие обратной связи между СКр и КАП (табл. 2). Не было обнаружено взаимосвязей между изученными компонентами РААС и уровнями артериального давления, хотя выявлены вполне ожидаемые корреляции АРП с ОР и НР с ОР (см. табл. 2).

С другой стороны, использование непараметрического коэффициента корреляции Спирмена позволило обнаружить статистически значимую обратную связь между АРП и концентрацией креатинина в сыворотке крови (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного исследования, представляющего собой, по сути, своеобразный метанализ ранее полученных данных, в общем, свидетельствуют о нарастании КАП по мере прогрессирования ХБП. Это, в принципе, согласуется с представлениями о существенной роли данной системы в прогрессировании повреждений почек. С другой стороны, наличие корреляционной связи между теми или иными параметрами, строго говоря, не позволяет однозначно определить причинно-следствен-

ные отношения между ними. Например, возможно, что нарастание уровня КАП у пациентов с ХБП может определяться именно снижением СКФ, но не доказывает того, что альдостерон в какой-то мере усугубляет повреждения почек. С другой стороны, по данным экспериментальных исследований показано, что адреналэктомия замедляет прогрессирование нефропатии у крыс с частичным удалением почечной ткани, несмотря на адекватную заместительную терапию глюкокортикоидами [10]. Постоянное введение альдостерона и соли как интактным крысам [11], так и животным с односторонней нефрэктомией [12, 13] способствовало развитию гипертензии, протеинурии, гломерулярных и тубулоинтерстициальных повреждений в виде фиброза и аккумуляции коллагена в интерстиции [14]. Наконец, введение экзогенного альдостерона препятствовало реализации ренопротекторного эффекта блокады АП у спонтанно гипертензивных крыс с частичной аблацией почечной паренхимы [15] или крыс линии SHRSP [16].

Следующая группа доказательств важной и независимой роли альдостерона в развитии и прогрессировании повреждений почек была получена в клинических наблюдениях пациентов с первичным гиперальдостеронизмом (ПГА) [3]. В частности, оказалось, что частота встречаемости и выраженность протеинурии у пациентов с ПГА значимо больше, чем у больных с эссенциальной гипертензией [17, 18].

В недавнем исследовании [19] было подтверждено, что у больных с ПГА отмечается более высокая экскреция альбумина и β 2-микроглобулина с мочой, чем у пациентов с эссенциальной гипертензией при сравнимых уровнях АД, СКФ и эффективного почечного плазматочка.

Многочисленные исследования, выполненные за последние 15 лет, результаты которых суммированы в ряде обзоров [3, 20–26] навели на мысль о том, что действие альдостерона не исчерпывается влиянием на хорошо известные минералкортикоидные рецепторы (МР-рецепторы) в эпителии дистальных отделов почечных канальцев и толстого кишечника. Были обнаружены рецепторы к этому гормону и в неэпителиальных тканях: кровеносных сосудах, сердце, мозге [27–29].

Как полагают в настоящее время, альдостерон проявляет прямое воздействие на гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоциты, индуцируя фиброз и гипертрофию этих тканей. Кроме того, данный стероидный гормон участвует в процессе фиброгенеза за счет прямого воздействия на соответствующие рецепторы, локализованные в цитозоле сосудистых фибробластов. При активации эти рецепторы теряют соответствующий белок (heat shock protein) и их мономерные формы проникают в клеточное ядро, где связываются с определенным участком ДНК, ответственным за экспрессию мРНК коллагена типа I или других протеинов [3, 30].

Другим механизмом, с помощью которого альдостерон может способствовать усилению фиброгенеза в органах-мишенях, включая почки, может быть его воздействие на систему активаторов плазминогена. Этот эффект РААС является одним из основных путей защиты от развития интраваскулярного тромбоза и играет важную роль в ремоделировании сосудов и тканей. Внутрисосудистый фибринолитический баланс в значительной мере определяется конкурирующим воздействием активаторов плазминогена и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). Активаторы и ингибиторы плазминогена локально синтезируются в стенках кровеносных сосудов и частично в эндотелии. По-видимому, и альдостерон, и АП независимо друг от друга (или альдостерон способствует этому эффекту АП) ведут к усилению экспрессии PAI-1. Все это содействует подавлению системы фибринолиза и развитию повреждений микроциркуляторного русла [21, 22, 31], что в конечном итоге способствует фиброзированию почечной ткани. Данный эффект опосредуется развитием воспалительной реакции с развитием микроангиопатии и последующим формированием околососудистого и интерстициального фиброза. Повышенная продукция PAI-1 и TGF- β вызывает фибропролиферативную деструкцию клубочков и интерстиция [31, 33].

Биосинтез альдостерона, главным образом, контролируется ренин-ангиотензиновой системой. Ренин катализирует гидролиз ангиотезиногена (ренин-субстрата) до ангиотензина I, который превращается в ангиотензин II при участии ангиотезин-превращающего фермента, представленного в легких и сосудистом русле. Все компоненты РААС также обнаружены в других тканях, включая головной мозг, сосуды и кору надпочечников.

Существенно, что в недавнем исследовании *in vitro* Y. Huang и соавт. [34] показали, что и ренин сам по себе, возможно, играет существенную роль в процессах фиброзирования почечной паренхимы посредством стимуляции трансформирующего фактора роста TGF- β 1 мезангиальных клеток, причем независимым от АП механизмом. Наши данные (см. рис. 3), показавшие обратную зависимость между АРП и уровнем сывороточного креатинина, казалось бы, не вполне согласуются с такой точкой зрения. Однако здесь следует учитывать, что активность РААС при заболеваниях почек

может определяться многими факторами. В частности, не исключено, что по мере нарастания склеротических изменений в почечной паренхиме, по мере прогрессирования ХБП снижается образование ренина в почках — основных продуцентах данного фермента в организме. Кроме того, по мере прогрессирования почечной недостаточности развивается задержка натрия и воды, т.е. развивается низкорениновая объемзависимая гипертензия, хотя по данным наших исследований (см. табл. 2) не получено значимой корреляционной взаимосвязи уровня АД с КАП и АРП. Возможно, в какой-то степени это обусловлено разнородностью групп обследованных пациентов. Эти предпосылки подавления РАС, наряду с приведенными выше данными о нарастании КАП по мере ухудшения функции почек (см. рис. 1 и 2), наводят на мысль, что в стимуляции биосинтеза альдостерона в такой ситуации более важное значение могут иметь другие стимулы (калий?, АКТГ?) или замедление дегградации данного гормона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В любом случае, прогрессирование хронической болезни почек неизбежно ассоциируется со сложными и, возможно, разнонаправленными изменениями различных компонентов РААС. При этом результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований наводят на мысль о том, что альдостерон, АП и ренин могут быть существенными независимыми факторами развития и прогрессирования почечных и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП, уточнение роли каждого из них в этих процессах требует дальнейшего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Jalil JE, Janicki JS, Pick R, Weber KT. Coronary vascular remodeling and myocardial fibrosis in the rat with renovascular hypertension: response to captopril. *Am J Hypertens* 1991; 4: 51–55
2. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1689 – 1697
3. Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal dysfunction: evolving perspectives. *Intern Med*. 2001 Jul; 40(7):573-83
4. Рябов СИ, Каюков ИГ, Гадаев АГ и др. Морфофункциональные параллели при артериальной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом. *Тер арх* 1992; (6): 26-29
5. Котовой ЮО. Изменения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при гломерулонефрите. *Урология и нефрология* 1989; (5): 53-58
6. Каюков ИГ. Особенности нарушений водно-солевого гомеостаза у больных хроническим гломерулонефритом в дозотемическом периоде. Дисс. докт. мед. наук... СПб, 1994
7. Гадаев А. Механизмы артериальной гипертензии при хроническом гломерулонефрите. Дисс. докт. мед. наук...СПб, 1992
8. Котовой ЮО. Состояние ренин-ангиотензин-аль-

достероновой системы при гломерулонефрите в динамике развития почечной недостаточности. Дисс. канд. мед. наук...СПб, 1986

9. Osmond DH, Loh EK, Loh AY et al. Kallikrein and plasmin as activators of inactive renin. *Lancet* 1978; 2, 8104-5: 1375-1376
10. Quan ZY, Walser M, Hill GS. Adrenalectomy ameliorates ablative nephropathy in the rat independently of corticosterone maintenance level. *Kidney Int* 1992; 41: 326–333
11. Nishiyama A, Yao L, Nagai Y et al. Possible contributions of reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase to renal injury in aldosterone/salt-induced hypertensive rats. *Hypertension* 2004; 43: 841–848
12. Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE et al. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int* 2003; 63: 1791–1800
13. Peng H, Carretero OA, Raji L et al. Antifibrotic effects of N-acetyl-seryl-aspartyl-Lysyl-proline on the heart and kidney in aldosterone-salt hypertensive rats. *Hypertension* 2001; 37: 794–800
14. Nishiyama A, Abe Y. Molecular mechanisms and therapeutic strategies of chronic renal injury: renoprotective effects of aldosterone blockade. *J Pharmacol Sci* 2006 Jan; 100(1): 9-16. Epub 2006 Jan 6
15. Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest* 1996; 98: 1063–1068
16. Rocha R, Chander PN, Khanna K et al. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 31: 451–458
17. Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Am J Surg* 1964; 107: 159-172
18. Nishimura M, Uzu T, Fujii T et al. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 261-266
19. Ribstein J, Du Cailar G, Fessler P, Mimran A. Relative glomerular hyperfiltration in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 2005 Jan; 18(1): 50-5
20. Epstein M. Aldosterone as a determinant of cardiovascular and renal dysfunction. *J R Soc Med* 2001 Aug; 94(8): 378-83
21. Connell JMC, Davies E. The new biology of aldosterone. *J Endocrinology* 2005; 186: 1-20
22. Epstein M. Aldosterone receptor blockade and the role of eplerenone: evolving perspectives. *Nephrol Dial Transplant* 2003 Oct; 18(10): 1984-1992
23. Мухин НА, Моисеев ВС, Кобалава ЖД, Моисеев СВ, Фомин ВВ. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер арх* 2004; 76 (6):39-47
24. Карабаева АЖ. Альдостерон, сердечно-сосудистая система и почки. *Нефрология* 2006; 1(10): 25-34
25. Есаян АМ, Каюков ИГ, Карабаева АЖ. Минералкортикоидные рецепторы: строение, механизмы активации. *Нефрология* 2006; 2 (10): 28-32
26. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. Современные представления о механизмах почечного действия альдостерона. *Нефрология* 2001; 4(5): 9-16
27. Duprez D, de Buyzere M, Rietzchel ER, Clement DL. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 327-334
28. Epstein M. Aldosterone receptor blockade and the role of eplerenone: evolving perspectives. *Nephrol Dial Transpl* 2003; 18: 1984-1992
29. Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* 2005; 46: 1227-1246
30. Weber KT, Anversa P, Armstrong PW et al. Remodeling and reparation of the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 3-16
31. Nancy J. Brown, Kyung-Soo Kim, Yan-Qun Chen et al. Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(1): 336-344

32. Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: Pathogenetic and clinical implications. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 677-688

33. Brown NJ, Vaughan DE, Fogo AB. Aldosterone and PAI – 1: implications for renal injury. *J Nephrol* 2002; 15 (3): 230-235

34. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006; 69 (1): 105-113

Поступила в редакцию 11.08.2006 г.

© И.Н.Бобкова, Н.В.Чеботарева, Л.В.Козловская, В.А.Варшавский, Е.П.Голицина, 2006
УДК 616.611-002-036.12:616.61-002.17]-07:616.633.96

*И.Н. Бобкова, Н.В. Чеботарева, Л.В. Козловская, В.А. Варшавский,
Е.П. Голицина*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭКСКРЕЦИИ С МОЧОЙ МОНОЦИТАРНОГО ХЕМОТАКСИЧЕСКОГО ПРОТЕИНА-1 (MCP-1) И ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА- β 1 (TGF- β 1) - НЕИНВАЗИВНЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

*I.N. Bobkova, N.V. Chebotareva, L.V. Kozlovskaya, V.A. Varshavsky,
E.P. Golitsina*

DETERMINATION OF URINARY EXCRETION OF MONOCYTE CHEMOTACTIC PROTEIN-1 (MCP-1) AND TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β 1 (TGF- β 1) IS AN INVASIVE METHOD OF ASSESSMENT OF TUBULOINTERSTITIAL FIBROSIS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Отдел нефрологии Научно-исследовательского центра и кафедра патологической анатомии Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определить содержание в моче и почечной ткани больных ХГН профиброгенных медиаторов - моноцитарного хемотаксического протеина (MCP-1) и трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) и уточнить их значение для оценки процессов воспаления и фиброза в почке и как критериев прогноза. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** У 63 больных активными протеинурическими формами ХГН изучены экскреция с мочой MCP-1 и TGF- β 1 с помощью иммуноферментного (ELISA) метода, экспрессия TGF- β 1 в ткани почки иммуногистохимическим методом. Для измерения площади интерстиция использован морфометрический метод. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных активными протеинурическими формами ХГН в отличие от здоровых лиц отмечается повышение экскреции с мочой MCP-1 и TGF- β 1. Установлено, что уровень мочевого экскреции MCP-1 у больных с нефротическим синдромом был достоверно выше, чем у больных с умеренным мочевым синдромом. Особенно высоким мочевого показатель MCP-1 был у больных со стойкой почечной недостаточностью. Экскреция TGF- β 1 зависела, главным образом, от величины креатининемии, наиболее высокой она была у больных с выраженной протеинурией и стойким нарушением функции почек. Интенсивная экскреция TGF- β 1 с мочой обнаруживалась у тех больных ХГН, у которых выявлялась экспрессия этого цитокина в интерстиции почки, что подтверждает его локально-почечное происхождение. Определена связь мочевого показателей MCP-1 и TGF- β 1 с величиной тубуло-интерстициального фиброза. Впервые показана высокая информативность (чувствительность и специфичность) мочевого показателей MCP-1 и TGF- β 1 как маркеров степени интерстициального фиброза и их значение в определении прогноза ХГН. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты исследования демонстрируют важную роль MCP-1 и TGF- β 1 в процессе ремоделирования тубулоинтерстиция. Изученные показатели являются маркерами ТИФ, а определение уровня MCP-1 и TGF- β 1 в моче является информативным неинвазивным методом, позволяющим мониторировать активность заболевания и стадии фиброза, оценивать прогноз ХГН.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, интерстициальный фиброз, моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1), трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1), мочевого экскреция.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to determine the concentration in urine and renal tissue of CGN patients of fibrinogenic mediators - monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and to specify their significance for the assessment of processes of inflammation and fibrosis in the kidney and as the prognosis criteria. **PATIENTS AND METHODS.** Urinary excretion of MCP-1 and TGF- β 1 using the immunoenzyme method (ELISA), and expression of TGF- β 1 in kidney tissue using the immunohistochemical method were studied in 63 patients with active proteinuric forms of CGN. The interstitium area was measured by the morphometric method. **RESULTS.** Patients with active proteinuric forms of CGN unlike healthy subjects had higher urinary excretion of MCP-1 and TGF- β 1. It was found that the level of urinary excretion of MCP-1 in patients with nephrotic syndrome was reliably higher than that in patients with a mild urinary syndrome. The urinary index MCP-1 was particularly high in patients with a stable renal failure. TGF- β 1 excretion depended mainly on the creatininemia value, being the highest in patients with pronounced proteinuria and stable impairment of the kidney function. Intensive urinary excretion of TGF- β 1 was observed in patients with CGN in whom expression of this cytokine in the kidney interstitium was revealed which confirmed its local-renal origin. The relationship of the urinary indices of MCP-1 and TGF- β 1 was determined with the value of tubulo-interstitial fibrosis. For the first time, high informative value (sensitivity and specificity) of urinary indices of MCP-1 and TGF- β 1 as markers

of the interstitial fibrosis degree was demonstrated and their significance in the prognosis of CGN. **CONCLUSION.** The investigation has demonstrated an important role of MCP-1 and TGF- β 1 in the process of remodeling of tubulointerstitium. The indices under study are markers of TIF, and the determination of the level of MCP-1 and TGF- β 1 in urine is an informative noninvasive method allowing activity of the disease and fibrosis stage to be monitored, and to estimate the prognosis of CGN.

Key words: chronic glomerulonephritis, interstitial fibrosis, monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), urinary excretion.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее важных проблем нефрологии является изучение механизмов прогрессирования хронического гломерулонефрита (ХГН) с целью торможения развития терминальной почечной недостаточности (ПН), требующей применения дорогостоящей заместительной почечной терапии хроническим гемодиализом. В настоящее время благодаря многочисленным исследованиям, главным образом в эксперименте, подтверждено первостепенное значение тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ) как патоморфологической основы ПН, и установлена важная роль протеинурии (ПУ) в его развитии. Показано, что нефротоксический эффект ПУ реализуется через интерстициальное воспаление, заканчивающееся развитием ТИФ [1]. В основе ТИФ лежат процессы накопления компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) (фибронектина, коллагена I, III, IV типов, ламинина и гепарансульфат-протеогликанов) и апоптоз тубулярных клеток, ведущие к атрофии канальцев, расширению интерстициального объема и потере перитубулярных капилляров [2, 3].

Центральным звеном в этих механизмах является активация тубулярных эпителиальных клеток под действием повреждающих компонентов ПУ с продукцией ими молекулярных медиаторов воспаления и фиброза – моноцитарного хемотаксического протеина -1 (MCP-1) и трансформирующего фактора роста – β 1 (TGF- β 1), осуществляющих паракринно-аутокринную регуляцию процессов формирования и прогрессирования ТИФ [4, 5].

В последние годы появилась возможность определения отдельных молекулярных медиаторов воспаления в моче больных ХГН, однако имеются лишь единичные клинические работы, демонстрирующие взаимосвязь уровня экскреции MCP-1 и TGF- β 1 со степенью выраженности тубулоинтерстициального повреждения и фиброза [6,7].

Цель исследования – определить содержание в моче и почечной ткани больных ХГН профиброгенных медиаторов MCP-1 и TGF- β 1 и уточнить их значение для оценки интерстициального фиброза в почке и как критериев прогрессирования заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 63 больных активными формами ХГН – 32 женщины и 31 мужчина в возрасте от 15

до 69 лет (в среднем 33 ± 15 лет). Контрольную группу составили 12 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с больными ХГН. Среди 63 пациентов у 25 диагноз ХГН был подтвержден морфологически (у 10 выявлен мезангиопролиферативный нефрит, у 3 – мезангиокапиллярный нефрит, у 3 – мембранозный нефрит, у 2 – фокально-сегментарный гломерулосклероз, у 2 – нефрит с минимальными изменениями, у 5 – фибропластический гломерулонефрит).

Результаты исследования молекулярных медиаторов сравнивали в 3-х группах больных, различающихся по степени выраженности ПУ и ПН. I группу составили 23 пациента с умеренным мочевым синдромом: ПУ в среднем $1,3 \pm 0,2$ г/сут.; у 7 из них выявлялась изолированная ПУ субнефротического уровня, у 9 – в сочетании с умеренной эритроцитурией (до 30–40 в п/зр.) и у 7 – с выраженной эритроцитурией (сплошь все п/зр.). Функция почек у всех больных I группы была в пределах нормы (креатинин сыворотки крови $1,06 \pm 0,04$ мг/дл), артериальная гипертензия (максимально до 170/100 мм рт. ст.) наблюдалась у 3 больных. Во II группу включены 29 пациентов с нефротическим синдромом (НС), признаки которого были отчетливо выражены: отеки различной степени и локализации, ПУ, достигавшая в отдельных случаях 12–13,5 г/сут (в среднем $5,5 \pm 0,6$ г/сут.), гипоальбуминемия ($2,5 \pm 0,11$ г/дл), у 19 больных также выявлялась гематурия. У 13 больных наряду с массивной ПУ отмечалось преходящее нарушение функции почек (креатинин от 1,6 мг/дл до 2,8 мг/дл, в среднем $1,9 \pm 0,07$ мг/дл) и артериальная гипертензия, что расценено как наличие у них остонефритического синдрома. В III группу вошли 11 больных, у которых наряду с выраженной ПУ (у 13 – нефротического уровня, в среднем $4,6 \pm 0,8$ г/сут) и гематурией (от 10–15 в п/зр. до сплошь в п/зр.) отмечалось стойкое нарушение функции почек (креатинин сыворотки крови в среднем $3,6 \pm 0,8$ мг/дл) и высокая артериальная гипертензия (АД систолическое 160 – 220 мм рт.ст., АД диастолическое 100 – 130 мм рт. ст.). При морфологическом исследовании ткани почки у больных этой группы выявлен значительный фиброз.

Экскрецию с мочой профиброгенных молекулярных медиаторов исследовали методом непрямого иммуноферментного анализа (ELISA) с ис-

пользованием для MCP-1 системы BioSource International, Immunoassay Kit (США, Бельгия), для TGF- β 1 – системы DRG MTPL EIA-1864 (ФРГ). Мочевые показатели MCP-1 и TGF- β 1 были стандартизованы по величине креатинина в утренней моче.

У 16 больных параллельно исследованию TGF- β 1 в моче изучили экспрессию этого цитокина в ткани почки с помощью иммуногистохимического пероксидазного метода с использованием моноклональных антител мыши к TGF- β 1 (клон TB21, BioSource International, USA, Belgium). Результат реакции оценивали по интенсивности коричневой окраски.

В ткани почек 45 больных ХГН определяли экспрессию маркера миофибробластов – гладкомышечного α -актина (α -ГМА) иммуногистохимическим пероксидажным методом с использованием моноклональных антител мыши к α -ГМА (клон 1A4, DAKO, Дания). Результат реакции оценивали морфометрически по интенсивности коричневой окраски (модифицированный принцип Weibel). Для контроля указанные показатели также были оценены в 7 образцах ткани здоровой почки, полученной в ходе различных оперативных вмешательств (без признаков опухоли или сосудистой патологии).

Среди 45 больных ХГН, которым была проведена биопсия почки, у 25 измеряли площадь (относительный объем) интерстиция коркового слоя почки (в 10–12 полях зрения при увеличении $\times 400$) и степень клеточной воспалительной лейкоцитарной инфильтрации по количеству ядер в корковом слое почек на участке в 1,5 мм² с использованием программ для морфометрии (ДиаМОРФ, ADOBE PHOTOSHOP CS). Данные морфометрического анализа сравнивались с клиническими и морфологическими признаками активности нефрита и с мочевыми показателями MCP-1 и TGF- β 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех больных ХГН уровень экскреции MCP-1 с мочой был выше, чем у здоровых лиц. У больных с НС он был достоверно выше, чем у пациентов с умеренным мочевым синдромом (табл. 1). Установлена прямая достоверная корреляция между уровнем MCP-1 в моче и величиной суточной ПУ, а также показателем ПУ/креатинин мочи ($R_s = 0,51$ и $0,55$ соответственно, $p < 0,001$). Наиболее высокая мочевая экскреция MCP-1 отмечена у больных III группы с выраженной ПН (см. табл. 1). О профиброгенной направленности действия этого хемокина свидетельствуют и результаты рассмотрения мочевого показателя MCP-1 отдельно в группе больных с НС: у пациентов с НС и пре-

Таблица 1
Уровень экскреции MCP-1 и TGF- β 1 с мочой больных ХГН

Группа обследованных	n	MCP-1 пг/мл/ креатинин мочи	TGF- β 1 пг/мл/ креатинин мочи
Здоровые	12	0,34 (0,21-0,86)	0,2 (0-0,4)
I. Больные ХГН с мочевым синдромом	23	4,08* (1,7-7,6)	1,65* (0,7-2,2)
II. Больные ХГН с НС	29	7,85** (4,6-16)	1,1* (0,4-2,4)
III. ХГН со стойкой ПН	11	26,5** (16-56)	2,5** (2,2-3,5)

* $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой, • $p < 0,01$ по сравнению с I группой, ° $p < 0,05$ по сравнению с I и II группами. В таблице представлены показатели медианы и интерквартильного размаха.

Таблица 2
Уровень экскреции MCP-1 с мочой больных ХГН в зависимости от локализации фиброза в клубочках и интерстиции (n=25)

Локализация фиброзных изменений в почке	n	MCP-1 пг/мл/креатинин мочи
1. Гломерулосклероз (-) ТИФ (-)	12	4,6 (1,9-8,1)
2. Гломерулосклероз (+) ТИФ (-)	5	2,9 (2,1-2,9)
3. Гломерулосклероз (+) ТИФ (+)	8	30,5** (18,3-52,5)

* $p < 0,01$ по сравнению с 1, ° $p < 0,01$ по сравнению с 2. В таблице представлены показатели медианы и интерквартильного размаха.

ходящей ПН он был достоверно выше (11,0 пг/мл (7,2-29)), чем у больных с сохранной функцией почек (6,5 пг/мл (3,1-10,5)) ($p < 0,05$).

Участие продуцируемого эпителиальными клетками канальцев MCP-1 в механизме формирования интерстициального фиброза подтверждается результатами проведенного нами морфометрического анализа: у больных с площадью интерстиция более 10% экскреция с мочой MCP-1 была достоверно выше, чем у больных с площадью интерстиция менее 10% ($p < 0,05$). У больных с площадью интерстиция более 20% эта разница была высоко достоверной ($p < 0,001$). Между этими показателями выявлена сильная прямая корреляция ($r = 0,8$, $p < 0,001$). Роль MCP-1 как основного хемокина, действующего преимущественно на территории интерстиция, подтверждается также тем, что его уровень был минимальным при преимущественной локализации фиброза в почечных клубочках, и в 6 раз выше – при локализации фиброза в интерстиции почки (табл. 2).

В отличие от MCP-1, уровень экскреции с мочой фиброгенного фактора роста TGF- β 1 у больных с умеренным мочевым и нефротическим синдромами практически не различался, хотя и был достоверно выше, чем у здоровых лиц. В то же время у больных III группы со стойкой ПН моче-вая экскреция TGF- β 1 была значимо выше не только по сравнению со здоровыми лицами, но и по срав-

Таблица 3

Экспрессия α -ГМА миофибробластами в интерстиции почек больных ХГН (n=45)

Группы больных ХГН	n	Экспрессия α -ГМА в интерстиции, %
I. С мочевым синдромом	11	9,0 (6,6-10,0)
II. С НС	15	9,5 (7,1-11,9)
II.1. с НС без ПН		
II.2. с НС и преходящей ПН	6	21,6* (21,4-24,2)
III. С НС и стойкой ПН	13	25,3* (18,6-31,7)

• $p < 0,05$, * $p < 0,01$ по сравнению с I и II.1.

нению с больными двух предыдущих групп (см. табл. 1).

Выявлена прямая корреляция между показателем экскреции TGF- β 1 и уровнем сывороточного креатинина ($r_s = 0,5$, $p < 0,05$) и обратная корреляция между уровнем TGF- β 1 в моче и скоростью клубочковой фильтрации, рассчитанной по Кокрофту-Гоулту ($r_s = -0,6$, $p < 0,01$).

При морфометрическом исследовании биоптатов ткани почки больных ХГН нами установлена зависимость между площадью интерстиция и величиной экскреции TGF- β 1 с мочой: при площади интерстиция более 20%, то есть при выраженном интерстициальном фиброзе, экскреция TGF- β 1 была значительно выше (2,5 пг/мл (2,2-4,6)), чем при площади интерстиция менее 20% (0,7 пг/мл (0,14-1,7)). Высокий уровень TGF- β 1 в моче обнаруживался у тех больных ХГН, у которых выявлялась экспрессия этого цитокина в интерстиции почки, что подтверждает, с одной стороны, его локально-почечное происхождение, с другой стороны, участие TGF- β 1 в формировании интерстициального фиброза.

У больных ХГН с ПН нами отмечена тесная корреляция между экскрецией с мочой MCP-1 и

TGF- β 1 ($r_s = 0,6$, $p < 0,01$), свидетельствующая о содружественном участии этих цитокинов в процессе формирования интерстициального фиброза.

В интерстиции почек больных ХГН изучили содержание основных продуцентов экстрацеллюлярного матрикса – миофибробластов, экспрессирующих α -ГМА. Наиболее высокой экспрессия α -ГМА в интерстиции была у больных ХГН с НС и преходящей ПН и у пациентов со стойкой ПН, то есть высокоактивными прогрессирующими формами ХГН (табл. 3). Именно у больных с ПН отмечена прямая корреляция между количеством миофибробластов в интерстиции и уровнем креатинина в сыворотке крови ($r_s = 0,7$, $p < 0,001$).

При морфометрическом исследовании отмечена зависимость экспрессии α -ГМА в интерстиции от площади ТИФ ($r_s = 0,8$, $p < 0,001$). Нами выявлена сильная прямая корреляция между уровнем интерстициальной экспрессии α -ГМА и показателями мочевого экскреции MCP-1 ($R_s = 0,7$, $p < 0,05$) и TGF- β 1 ($R_s = 0,6$, $p < 0,05$). Обнаружена экспрессия α -ГМА клетками канальцев почек, причем именно у больных с высоким содержанием TGF- β 1 в моче. Это подтверждает установленный преимущественно в эксперименте факт трансформации под влиянием TGF- β 1 клеток тубулярного эпителия в миофибробласты, которые пополняют пул интерстициальных миофибробластов, продуцирующих ЭЦМ.

Для определения информативности изученных нами мочевых показателей MCP-1 и TGF- β 1 как тестов оценки интерстициального фиброза мы сопоставили разные концентрации этих цитокинов с площадью ТИФ. Оказалось, что с наибольшей точностью формирование интерстициального фиброза (более 20% общей площади) отражают дискриминационные точки на уровне пересечения кривых чувствительности и специфичности: для мочевого показателя MCP-1 – концентрация более 20 пг/мл (чувствительность теста составляет 100%, специфичность 89%), а для TGF- β 1 – выше 2,0 пг/мл (чувствительность 83%, специфичность 78%) (рис. 1).

В клинических условиях с целью выявления больных с начальными (потенциально обратимыми) изменениями в интерстиции и определения возможных путей торможения дальнейшего прогрессирования фиброза важна ранняя диагностика ТИФ. Мы попытались установить минимальные концентрации MCP-1 и TGF- β 1 в моче, достаточные для того, чтобы судить о ранних интерстициальных изменениях. Было показано, что, начиная с уровня в моче 4,0 пг/мл, MCP-1 уже может отражать увеличение площади интерстиция более 10% (рис. 2). И хотя чувствительность (82%) и специфичность (75%) этого показателя экскреции MCP-

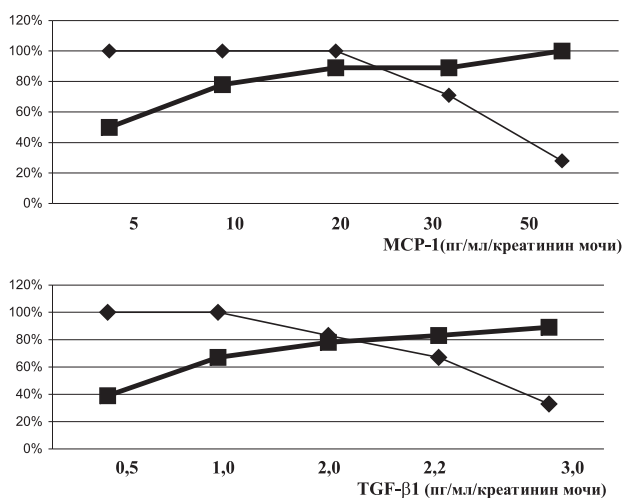


Рис. 1. Информативность показателей экскреции с мочой MCP-1 и TGF- β 1 для оценки выраженного интерстициального фиброза (>20% коркового слоя) почек у больных ХГН.

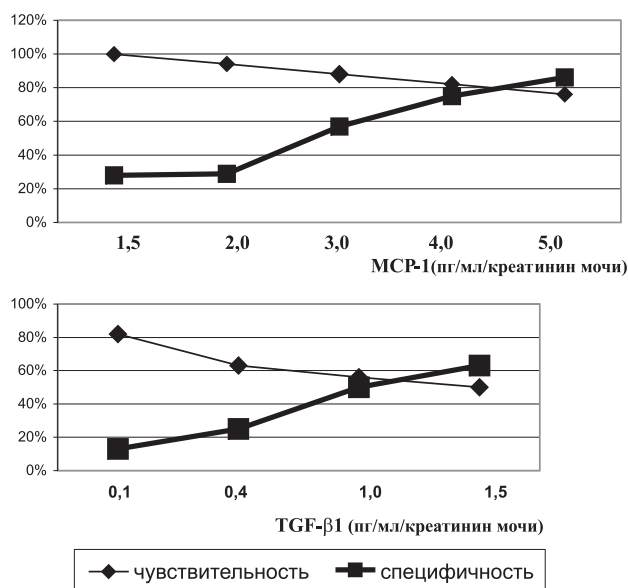


Рис. 2. Информативность показателей экскреции с мочой MCP-1 и TGF-β1 для оценки начальных фиброзных (>10% коркового слоя) изменений в интерстиции почек у больных ХГН.

1 были ниже, чем предыдущего, но достаточны для того, чтобы применять данный мочевого тест как маркер ранней фазы формирования фиброза (см. рис. 2). В то же время концентрация TGF-β1 в моче ниже 2 пг/мл оказалась недостаточно чувствительным (56%) и специфичным (50%) тестом оценки начальной стадии ТИФ (рис. 2). В этой связи мы считаем, что уровень TGF-β1 в моче более 2,0 пг/мл в сочетании с высокой концентрацией MCP-1 более 20 пг/мл является отражением уже сформированного фиброза.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время изучение молекулярных механизмов прогрессирования ХГН, среди которых важное место отводят профиброгенным цитокинам (хемокины, факторы роста), считают перспективным направлением в нефрологии. Интерес к этой проблеме значительно возрос в связи с появлением доступных методов определения уровня цитокинов в моче и ткани почки (иммунохимические методы, гибридизации *in situ* и др.), позволяющих оценивать активность и стадию почечного процесса и предполагать характер морфологических изменений в почках.

Важную роль в патогенезе ХГН играет хемокин MCP-1, который обеспечивает накопление в очаге воспаления моноцитов (макрофагов) и лимфоцитов, активирует эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, регулирует основные этапы острого и хронического воспаления в почке, его интеграцию с процессами накопления ЭЦМ, ведущими к ТИФ [5].

В экспериментальных исследованиях подтверждено, что MCP-1 вовлечен в прогрессирование ХГН, главным образом за счет тубулоинтерстициального повреждения. Так на модели нефротоксического нефрита было показано, что при одинаковой степени гломерулярных изменений более выраженное тубулоинтерстициальное повреждение развивается у мышей «дикого» типа, способных к экспрессии MCP-1, по сравнению с трансгенными мышами, не синтезирующими MCP-1 [8]. Было установлено, что в ткани почки больных ХГН MCP-1 экспрессируется преимущественно тубулярным эпителием, мононуклеарными клетками в зонах интерстициального воспаления, а также эндотелием сосудов интерстиция, и практически не продуцируется клетками клубочка [7].

В нашем исследовании отмечено повышение уровня MCP-1 в моче у больных ХГН по мере нарастания активности нефрита. Уровень MCP-1 в моче прямо коррелировал с величиной суточной протеинурии, что согласуется с современными представлениями о нефротоксическом действии ПУ и подтверждает результаты других клинических и экспериментальных работ [1, 9]. С. J. Burton и соавт. на культуре монослой поляризованных тубулярных клеток показали, что под воздействием альбумина происходит секреция MCP-1 тубулярными клетками как в базолатеральных, так и в апикальных отделах [10]. Предполагают, что MCP-1, выделяемый тубулярными клетками со стороны апикальной мембраны, является основным его источником в моче при большинстве форм ХГН. Лишь небольшое количество MCP-1 поступает в просвет канальцев и в мочу, фильтруясь из крови через стенку капилляров клубочков. По-видимому, этот путь имеет большее значение при быстро прогрессирующих формах гломерулонефрита, когда выраженные воспалительные изменения, локализующиеся в клубочках, значительно изменяют их проницаемость, в том числе для воспалительных цитокинов [11].

MCP-1, секретируемый в базолатеральных отделах тубулярных клеток, поступает в интерстиций и способствует образованию в нем воспалительного инфильтрата. При исследовании биоптатов почек больных ХГН методом гибридизации *in situ* было показано, что моноциты/макрофаги воспалительного инфильтрата в интерстиции экспрессируют рецепторы к MCP-1, что подтверждает ведущую роль этого хемокина в формировании интерстициального воспаления [12].

О значении MCP-1 как основного хемокина, действующего преимущественно на территории интерстиция, свидетельствуют выявленные нами высоко значимые корреляции: между уровнем MCP-1 в

моче больных ХГН и величиной ПУ, а также между мочевым показателем МСР-1, степенью воспалительной клеточной инфильтрации интерстиция и площадью фиброза. Полученные взаимосвязи подтверждают существование при ХГН патогенетической цепи «протеинурия – тубулярная секреция МСР-1 – интерстициальное воспаление – фиброз».

Профиброгенное действие МСР-1 объясняют вызываемой им активацией синтеза макрофагами TGF- β 1. В условиях повышенной продукции TGF- β 1 происходит трансформация резидентных фибробластов в миофибробласты – основные профиброгенные клетки, обладающие способностью в большом количестве продуцировать компоненты ЭЦМ [13–16]. Мы отметили прямую сильную корреляцию между мочевыми показателями МСР-1 и TGF- β 1 у больных с нарушением функции почек, и именно у этих больных при исследовании биоптатов почек нами обнаружен фиброз интерстиция.

В нашем исследовании у всех больных ХГН с повышенным уровнем TGF- β 1 в моче мы выявили и его экспрессию в почке, главным образом в тубулоинтерстиции, в то время как в почке здоровых лиц и пациентов, имеющих низкий мочевой показатель TGF- β 1, он не обнаруживался. Допуская, что это может быть связано с недостаточной чувствительностью примененного нами метода окраски, мы, тем не менее, считаем возможным допустить, что экскретируемый с мочой TGF- β 1 имеет местное (в почке) происхождение и позволяет судить о выраженности процессов ТИФ. Подтверждением нашей точки зрения о том, что TGF- β 1 отражает выраженность фиброзных изменений в интерстиции, могут служить и установленные нами прямые корреляции между уровнем экскреции TGF- β 1 с мочой и уровнем сывороточного креатинина, а также площадью интерстиция.

В экспериментальных исследованиях установлено, что продукция TGF- β 1 происходит главным образом в клетках воспалительного инфильтрата в интерстиции почки. В работах с использованием культуры клеток показана возможность синтеза TGF- β 1 и тубулярными клетками [3]. Считают, что TGF- β 1 поступает к базолатеральной поверхности тубулярных клеток, которые начинают экспрессировать α -ГМА, отделяются от тубулярной базальной мембраны, мигрируют в интерстиций и, пополняя пул резидентных фибробластов, участвуют в продукции компонентов ЭЦМ и формировании ТИФ [13–17]. Можно полагать, что в более поздней фазе формирования ТИФ TGF- β 1 может проникать в мочу через многочисленные разрывы тубулярной базальной мембраны, возникающие в процессе миграции трансдифференцированных тубулярных кле-

ток (миофибробластов) в интерстиций. В нашем исследовании правомерность этой концепции подтверждает пиковое повышение уровня TGF- β 1 в моче больных III группы с почечной недостаточностью и морфологически доказанным интерстициальным фиброзом.

В подтверждение процессов трансдифференциации тубулярных клеток в интерстициальные профиброгенные миофибробласты мы выявили в биоптатах почек больных ХГН тяжелого прогрессирующего течения с почечной недостаточностью экспрессию α -ГМА как интерстициальными миофибробластами, так и клетками тубулярного эпителия. В нашем исследовании преимущественно в тубулоинтерстиции выявлялась и повышенная экспрессия фактора роста для миофибробластов – TGF- β 1, сочетающаяся с высокой экскрецией TGF- β с мочой этих больных.

Мы оценили информативность (специфичность и чувствительность) показателей экскреции с мочой МСР-1 и TGF- β 1 для мониторинга фиброгенеза в интерстиции почки при ХГН. Нами было показано, что МСР-1, начиная с уровня его в моче 4,0 пг/мл, может быть использован как маркер ранней фазы формирования фиброза (более 10% общей площади коркового слоя). В то же время уровень в моче МСР-1 более 20 пг/мл и TGF- β 1 более 2,0 пг/мл информативен как маркер уже сформированного фиброза (площадь интерстиция более 20%).

Полученные нами результаты согласуются с результатами исследования Wada T. и соавт., которые предложили использовать мочевые тесты для неинвазивной оценки стадий фиброза при ХГН и прогнозирования ответа на лечение [5, 7]. Tam F. и соавт. показали, что уменьшение уровня МСР-1 в результате иммуносупрессивной терапии является более ранним лабораторным маркером хорошего ответа на проводимую терапию, чем снижение величины протеинурии или уровня креатинина сыворотки, и напротив, сохранение высоких значений МСР-1 в моче является предиктором неблагоприятного прогноза и быстрого прогрессирования почечной недостаточности [11].

В целом результаты нашего исследования подтверждают, что интерстициальный фиброз – динамический процесс, а использование мочи как субстрата, тесно связанного с больным органом (почкой), может предоставить ценную информацию о процессах воспаления и фиброза в почке. В частности, определение в моче уровня профиброгенных цитокинов МСР-1 и TGF- β 1 является информативным неинвазивным методом оценки ТИФ. Есть основания считать, что изученные мочевые тесты найдут практическое применение для монито-

рирования активности заболевания, оценки его прогноза, обоснования терапии. Так выявление ранней, потенциально обратимой стадии фиброза является показанием для активной иммуносупрессивной терапии, в то же время констатация развернутой стадии фиброза обосновывает переход к преимущественно нефропротективной стратегии. По нашим данным, МСР-1, начиная с уровня в моче 4,0 пг/мл, является маркером формирующегося интерстициального фиброза, а высокий уровень экскреции МСР-1 с мочой (более 20 пг/мл) в сочетании с повышенной экскрецией TGF- β 1 (более 2,0 пг/мл) указывает на выраженность процессов фиброза в почке и обосновывает нефропротективную стратегию, то есть применение препаратов, преимущественно действующих на механизмы накопления фиброзной ткани в почке. Кроме уже применяемых с этой целью ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину, в стадии разработки находится и ряд других средств с анти-TGF- β 1 и антихемокиновым эффектами [5, 18, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования определены два показателя, позволяющие оценивать степень фиброза в почке – уровень экскреции с мочой МСР-1 и TGF- β 1. Благодаря доступности материала исследования с помощью этих «мочевых» тестов стало возможным мониторировать процесс фиброгенеза на разных стадиях, что имеет важное практическое значение для оценки прогноза и определения тактики лечения больных хроническим гломерулонефритом. Изучение роли молекулярных медиаторов в механизмах индуцируемого протеинурией ремоделирования почечного интерстиция открывает перспективы включения средств, целенаправленно воздействующих на эти медиаторы (хемокины и TGF- β 1 и др.) в общую стратегию нефропротекции. Некоторые из них уже сегодня прошли успешную доклиническую апробацию.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Eddy AA. Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol Dial transplant* 2004; 19: 277-281
2. Bohle A, Muller GA, Wehrmann W et al. Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies and chronic interstitial nephritides. *Kidney Int* 1996; 54: 2-9
3. Bottinger EP, Bitzer M. TGF- β signaling in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2600-2610
4. Schneider A, Panzer U, Zahner G et al. Monocyte chemoattractant protein-1 mediates collagen deposition in experimental glomerulonephritis by transforming growth factor-beta. *Kidney Int* 1999; 56 (1): 135-144
5. Wada T, Yokoyama H, Kobayashi K. Chemokines: new target molecules in renal diseases. *Clin Exp Nephrol* 2000; 4: 273-280
6. Honkanen E, Teppo A, Tornroth T et al. Urinary transforming growth factor-beta 1 in membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (12): 2562-2568
7. Wada T, Yokoyama H, Su S et al. Monitoring urinary levels of monocyte chemotactic and activating factor reflects disease activity of lupus nephritis. *Kidney Int* 1996; 49: 761-767
8. Tesch GH, Schwarting A, Kinoshita K et al. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes macrophage-mediated tubular injury, but not glomerular injury, in nephrotoxic serum nephritis. *J Clin Invest* 1999; 103 (1): 73-80
9. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 20 (339):1448-1456
10. Burton CJ, Combe C, Walls J, Harris KPG. Secretion of chemokines and cytokines by tubular epithelial cells in response to proteins. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2628-2633
11. Tam FWK, Sanders JS, George A et al. Urinary monocyte chemoattractant protein -1 (MCP-1) is a marker of active renal vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2761-2768
12. Cockwell P, Howie AJ, Adu D et al. In situ analysis of C-C chemokine mRNA in human glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998; 54 (3): 827
13. Bottinger EP, Bitzer M. TGF- β signaling in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2600-2610
14. Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 2003; 112: 1776-1784
15. Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism and therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1-12
16. Masszi A, Ciano CD, Sirokmany G et al. Central role in TGF- β 1-induced α -smooth muscle actin expression during epithelial-mesenchymal transition. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 284: 911-924
17. Fan JM, Ng YY, Hill PA et al. Transforming growth factor beta regulates tubular epithelial-myofibroblasts transdifferentiation in vitro. *Kidney Int* 1999; 56(4): 1455-1467
18. Border WA, Okuda S, Languino LR et al. Suppression of experimental glomerulonephritis by antiserum against transforming growth factor β 1. *Nature* 1990; 346: 371-374
19. Negri AL. Prevention of progressive fibrosis in chronic renal diseases: Antifibrotic agents. *J Nephrol* 2004; 17 (4): 496-503

Поступила в редакцию 02.10.2006 г.

© Э.К.Петросян, Т.В.Белянская, Л.И.Ильenko, А.Н.Цыгин, В.В.Носиков, Е.С.Камышова, 2006
УДК 616.611-002-036.12-053.2:612.6.05

Э.К. Петросян, Т.В. Белянская, Л.И. Ильенко, А.Н. Цыгин, В.В. Носиков, Е.С. Камышова

ПОЛИМОРФНЫЙ МАРКЕР 4G/5G ГЕНА PAI-1 У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

E.K. Petrosyan, T.V. Belyanskaya, L.I. Iliencko, A.N. Tsygin, V.V. Nosikov, E.S. Kamyshova

POLYMORPHIC MARKER 4G/5G OF GENE PAI-1 IN CHILDREN WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Кафедра госпитальной педиатрии московского факультета Российского государственного медицинского университета, нефрологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН, лаборатории молекулярной диагностики и геномной дактилоскопии ГосНИИ «Генетика», отдел нефрологии Научно-исследовательского центра Московской медицинской академии им.И.М. Сеченова

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определить полиморфизм гена PAI-1, связанного с делецией/инсерцией гуанина в – 675 положении от стартовой точки промотора, у больных с ХГН. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Изучение полиморфного маркера 4G/5G гена PAI проводилось у 170 больных с хроническим гломерулонефритом. Все пациенты были разделены на три группы исходя из данных морфологического исследования почек. Согласно морфологической классификации, в группе исследуемых было 86 детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями (НСМИ), 29 пациентов с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) и 55 больных мезангиопролиферативным нефритом (МезПГН). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлена достоверная ассоциация полиморфного маркера 5G5G и аллеля 5G с НСМИ и ФСГС ($\chi^2=9,85$; $p=0,002$ и $\chi^2=8,5$; $p=0,004$ соответственно) и ($\chi^2=10,53$; $p=0,001$ и $\chi^2=9,18$; $p=0,0025$ соответственно). МезПГН достоверно ассоциирован с генотипом 4G4G и аллелем 4G ($\chi^2=5,1$; $p=0,024$ и $\chi^2=5,34$; $p=0,02$). Наименьшая почечная выживаемость отмечалась у носителей генотипа 4G4G ($p=0,055$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Проведенное исследование продемонстрировало разницу между ассоциациями полиморфного маркера 4G/5G гена PAI-1 у детей с НСМИ, ФСГС и МезПГН. Наши результаты позволяют сделать вывод о влиянии аллеля 4G на развитие пролиферативных нефритов и прогрессирование заболевания.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, нефротический синдром с минимальными изменениями, фокально-сегментарный гломерулосклероз, мезангиопролиферативный гломерулонефрит, ген PAI-1.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to determine polymorphism of gene PAI-1 linked with deletion/insertion of guanine in -675 position from a starting point of the promoter in patients with CGN. **PATIENTS AND METHODS.** The polymorphic marker 4G/5G of gene PAI was investigated in 170 patients with chronic glomerulonephritis. The patients were divided into three groups by the data of morphological investigation. According to the morphological classification the first group included 86 children with nephrotic syndrome with minimal changes (NSMC), 29 patients of the second group had focal-segmental glomerulosclerosis (FSGS) and 55 patients of the third group had mesangioproliferative nephritis (MPN). **RESULTS.** A reliable association of the polymorphic marker 5G5G and allele 5G with NSMC and FSGC ($\chi^2=9,85$; $p=0.002$ and $\chi^2=8.5$; $p=0.004$ respectively) and ($\chi^2=10.53$; $p=0.001$ and $\chi^2=9.18$; $p=0.0025$ respectively). MPN is reliably associated with genotype 4G4G and allele 4G ($\chi^2=5.1$; $p=0.024$ and $\chi^2=5.34$; $p=0.02$). The least renal survival was found in genotype 4G4G ($p=0.055$) carriers. **CONCLUSION.** The investigation fulfilled has demonstrated a difference between the associations of the polymorphic marker 4G/5G of gene PAI-1 in children with NSMC, FSGS and MPN. The results have shown the influence of allele 4G on the development of proliferative nephrites and progression of the disease.

Key words: chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome with minimal changes, focal-segmental glomerulosclerosis, mesangioproliferative glomerulonephritis, gene PAI-1.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема гломерулонефрита у детей остается одной из ведущих в клинической нефрологии в связи с его склонностью к хронизации и развитием хронической почечной недостаточности.

В настоящее время известно, что нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза играют важную роль в механизмах развития и прогрессирования нефрита.

Образовавшийся при локальной внутрисосудистой коагуляции фибрин стимулирует пролиферацию эндотелиальных и мезангиальных клеток, ухудшает микроциркуляцию в клубочках, приводит к редукции капиллярного русла за счет замещения его участками гиалина и полями склероза, т.е. является реальным фактором прогрессирования нефрита с исходом в ХПН [1, 2].

Механизмы, приводящие к внутрисосудистой

коагуляции, с последующим образованием тромбов и отложением фибрина в клубочках почек при нефрите включают в себя нарушения пристеночных эффектов эндотелия, активацию тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза, дисфункцию фибринолиза [2–5].

Известно, что одним из маркеров дисфункции эндотелия является PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1). PAI-1 относится к семейству «серпинов», и его основной функцией является быстрая инактивация тканевого активатора плазминогена (t-PA).

Было выявлено, что PAI-1 по существу не является в здоровых почках и играет опережающую роль в патогенезе поражения почек [6]. Отложение PAI-1 было обнаружено в тканях почек, взятых при биопсии у пациентов, с очаговым некротическим гломерулонефритом, с установленным диагнозом СКВ [7] и тромботической микроангиопатией [8]. Уровень PAI-1 повышен при некоторых почечных заболеваниях, сопровождающихся фиброзом, таких как обструктивная [9–12] и лучевая нефропатии [13, 14], старение [15], гипертензивная нефропатия [16], поражение почек, вызванное липидами [17], волчаночный нефрит [18, 19], Thy-1 нефрит [20–23], ФСГС [24, 25], диабетическая нефропатия [26]. Хотя сообщалось о повышенном содержании в плазме PAI-1 у пациентов с болезнью Шенлейн-Геноха, пока еще неясно, является ли этот факт доказательством повреждения эндотелия или признаком патологического процесса [6].

Высказывается мнение о наличии связи между повышением уровня PAI-1 в сыворотке и полиморфизмом гена PAI-1.

Ген PAI-1 имеет размер около 12 т.п.н., имеет в своей структуре 9 экзонов и кодирует белок массой 50 кД. Среди нескольких полиморфизмов гена наиболее хорошо изученным к настоящему времени является обнаруженный в 1993 году 4G/5G полиморфизм в – 675 положении от стартовой точки промотора. В результате делеции/инсерции гуанин образует повтор из 4 или 5 оснований и соответственно, возможны 3 варианта сочетания аллелей – 5G/5G, 5G/4G и 4G/4G, причем первый считается «диким». В последние годы в ряде исследований было высказано предположение о возможной причинно-следственной связи между особенностями полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и проявлениями тромбофилии [27]. В частности, было показано, что среди лиц, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте, выше процент индивидов – гомозигот 4G/4G. В крупных популяционных исследованиях было показано, что носительство 4G аллеля ассоциирует-

ся с риском возникновения инфаркта миокарда [28]. Появились отдельные сообщения о том, что подобная картина имеет место и при тромбозах глубоких вен [29]. Некоторые последние исследования предполагают, что гомозиготность аллеля 4G может являться независимым фактором риска для развития атеросклероза и сердечно-сосудистого заболевания [11]. В двух независимых исследованиях по изучению полиморфного маркера 4G/5G гена PAI-1 у больных с волчаночным нефритом было обнаружено, что генотип 4G/4G может быть предиктором некротических очагов повреждения у пациентов с диффузным пролиферативным волчаночным нефритом [30, 31]. Напротив, Н. Suzuki и соавт. рассматривают генотип 4G/4G как фактор прогрессирования IgA-нефропатии [32]. Аналогичные результаты получены при исследовании отторжения трансплантата. Оказалось, что больные-носители генотипа 4G/4G в большей степени подвержены развитию отторжения почки, и К.М. Chow и соавт. рассматривают данный генотип в качестве «неблагоприятного» маркера раннего отторжения почки.

По данным Приходько Л.С. и др., выявленные различия полиморфизмов гена 4G/5G PAI-1 позволяют рассматривать в качестве возможных генетических факторов, предрасполагающих к прогрессированию почечных заболеваний. Наличие хотя бы одной 4G аллели гена PAI-1 может являться предиктором развития АГ и ХПН у детей с гормонорезистентным нефротическим синдромом [33].

По данным М. Margaglione и соавт., в популяционном исследовании люди с генотипом 5G/5G имели более низкий уровень PAI-1, чем с 4G/4G генотипом. Точный механизм повышения уровня PAI-1 неизвестен, однако в модельных опытах на культуре клеток было показано, что 4G аллель может связываться только с энхансером, что увеличивает синтез PAI-1, тогда как 5G аллель связывается как с энхансером, так и с супрессором, что обуславливает снижение скорости транскрипции при 5G генотипе [34].

Целью нашего исследования было – изучить связь полиморфного маркера 4G/5G гена PAI-1 с развитием, течением и прогрессированием хронического гломерулонефрита.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 170 детей от 1 года до 17 лет, 67 – мальчиков, 49 – девочек. Средний возраст пациентов составлял 10,9±5,6 лет. Из них почечной недостаточности достигли 19 детей (11 – девочек и 8 мальчиков), АГ (артериальная гипертензия) выявлена у 96 пациентов.

Всем детям диагностирован хронический гломерулонефрит на основании анализа клинико-лабораторных и морфологических данных. Чрескожная биопсия выполнена у 100 больных (58,8%). Согласно морфологической классификации ХГН среди обследуемых детей мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МезПГН) выявлен у 32,3% (n=55) пациентов, минимальные изменения – липоидный нефроз (НСМИ) диагностирован в 50,6 (n=86) случаях, фокально-сегментарный гломерулосклероз наблюдался у 17,1% детей (n=29).

Группы больных сформированы на базе нефрологического отделения 13 ДГКБ им.Филатова, нефрологического отделения НЦЗД РАМН и отделения ММА им.Сеченова, полиморфизм генов был исследован на базе лаборатории молекулярной диагностики и геномной дактилоскопии ГосНИИ «Генетика».

В качестве популяционного контроля использовали выборку из 80 человек (44 мужчины и 36 женщин) без хронических заболеваний почек.

Генотипирование полиморфного маркера 4C(-675)5C проводилось с помощью полимеразной цепной реакции с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов. Выделение ДНК из крови осуществлялось путем фенол-хлороформной экстракции. Амплификация проводилась на термоблокере Терцик (ДНК-технология) в 50 мкл амплификационной смеси, содержащей 67 мМ Трис-НС1 (рН 8,8), 1 мМ хлорида магния, 16,6 мМ сульфата аммония, 0,1% твин-20, 0,2 мМ каждого dNTP, 5 pmol каждого праймера, 100 нг геномной ДНК и 2,5 единицы Tag-полимеразы. Проводилось 35 циклов ПЦР по следующей схеме: 94°C – 30 с, 64°C – 30 с, 72°C – 20 с. Использовались праймеры: PAI4G5G-P 5'- CACAGAGAGAGTCTGGCCACGT – 3' и

PAI4G5G-K 5' – CCAACAGAGGACTCTTGGTCT – 3'

В прямой праймер была внесена точечная замена по сравнению с последовательностью геномной ДНК для создания сайта узнавания рестриктазы BseLI.

В результате амплификации получали фрагменты ДНК длиной 98 или 99 пар нуклеотидов, которые затем инкубировали с рестриктазой BseLI.

Фрагмент 99 п.н., амплифицируемый в случае вставки гуанина (аллель 5G), расщеплялся с образованием продуктов длиной 77 и 22 п.н., а фрагмент 98 п.н., амплифицируемый при делеции гуанина (аллель 4G), оставался нерасщепленным. Наличие продуктов с длинами 98 и 77 п.н., соответствующих аллелям 4G и 5G, определялось с помощью электрофореза в 8% полиакриламидном геле с последующей окраской нитратом серебра.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен анализ 4G/5G – полиморфизма гена PAI-1, связанного с делецией/инсерцией гуанина в – 675 положении от стартовой точки промотора. В результате выявлены 3 варианта сочетания аллелей – 5G/5G, 5G/4G и 4G/4G.

Генетическую предрасположенность к развитию ХГН оценивали путем сравнения распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена PAI-1 у 100 больных ХГН и 80 человек из контрольной группы.

Анализ 4G/5G – полиморфизма гена PAI-1 не показал достоверных различий в распределении частот аллелей и генотипов в группе больных ХГН по сравнению с контролем. Частота генотипа 4G/4G гена PAI-1 в группе больных ХГН в целом по сравнению с контролем – была ниже: 37,7% vs 36,25% ($\chi^2=0,03$, $p=0,86$), а частота генотипа 5G/5G наоборот несколько повышена 24,1 % vs 17,5% ($\chi^2=0,28$, $p=0,28$) (табл. 1). Не выявлено достоверных различий и в распределении аллелей в этих группах.

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного маркера 4G/5G гена PAI-1 у больных ХГН в сравнении с контрольной группой

Ген		Контрольная группа (n = 80), %	Больные ХГН (n = 86), %	p
PAI-1	Аллель 4G	59,35	56,8	нд
	Аллель 5G	40,65	43,2	
	Генотип 4G4G	36,25	37,7	нд
	Генотип 4G5G	46,25	38,2	нд
	Генотип 5G5G	17,5	24,1	нд

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного маркера 4G/5G гена PAI-1 у больных НСМИ в сравнении с контрольной группой

Ген		Контрольная группа (n=80), %	Больные НСМИ (n=86), %	p
PAI-1	Аллель 4G	59,35	41,8	0,01
	Аллель 5G	40,65	58,14	
	Генотип 4G4G	36,25	19,76	нд
	Генотип 4G5G	46,25	44,2	нд
	Генотип 5G5G	17,5	36,04	0,007

Таблица 3

Частота генотипов и аллелей полиморфного маркера 4G/5G гена PAI-1 у больных ФСГС в сравнении с контрольной группой

Ген		Контрольная группа (n=80), %	Больные ФСГС (n=29), %	p
PAI-1	Аллель 4G	59,35	36,2	0,0025
	Аллель 5G	40,65	63,8	
	Генотип 4G4G	36,25	17,24	
	Генотип 4G5G	46,25	37,93	
	Генотип 5G5G	17,5	44,82	

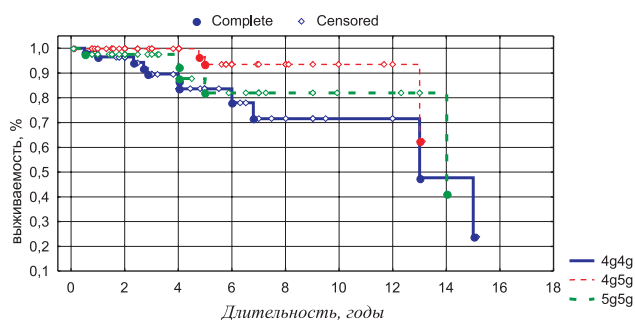
Таблица 4

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного маркера 4G/5G гена PAI-1 у больных МезПГН в сравнении с контрольной группой

Ген		Контрольная группа (n=80) %	Больные МезПГН (n=55)	p
PAI-1	Аллель 4G	59,35	72,75	0,024
	Аллель 5G	40,65	27,25	
	Генотип 4G4G	36,25	56,4	
	Генотип 4G5G	46,25	32,7	
	Генотип 5G5G	17,5	10,9	

При исследовании характера распределения полиморфного маркера 4G/5G при различных морфологических формах нами обнаружено выраженная ассоциация аллеля 5G с НСМИ и ФСГС ($\chi^2=10,53$; $p=0,001$ и $\chi^2=9,18$; $p=0,0025$ соответственно) и генотипа 5G5G ($\chi^2=9,85$; $p=0,002$ и $\chi^2=8,5$; $p=0,004$ соответственно) (табл. 2, 3). В то же время МезПГН был достоверно ассоциирован с аллелем 4G и генотипом 4G4G ($\chi^2=5,1$; $p=0,024$ и $\chi^2=5,34$; $p=0,02$) (табл. 4).

С помощью метода Каплан-Мейер мы определяли почечную выживаемость у ХГН, исходя из носительства генотипов (рис. 1). Как видно из рисунка, наибольшая скорость снижения функции почек отмечалась у детей-носителей генотипа 4G4G, эти данные приближались к достоверности ($p=0,055$).



Почечная выживаемость у больных ХГН в зависимости от генотипа полиморфного маркера 4G/5G гена PAI-1 (Kaplan-Meier $\chi^2=5,79$; $p=0,055$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы PAI-1 стал известен как определяющий медиатор гломерулосклероза и фиброза интерстиция почек [35]. Это было поистине удивительное открытие, поскольку, используя эти данные, можно было бы остановить развитие прогрессирования заболевания почек, а, возможно и, для регрессии патологического процесса, если лечение будет начато до того, как это приведет к накоплению матрикса, разрушающего клеточные структуры внутри почки. Однако исследований в этой области в настоящее время проведено недостаточно и результаты их носят весьма противоречивые данные.

Для оценки генетической предрасположенности к развитию ХГН мы использовали один из наиболее распространенных подходов: поиск ассоциации полиморфного маркера гена-кандидата с предрасположенностью или устойчивостью к развитию заболевания. При этом в качестве гена-кандидата был выбран полиморфный маркер 4G/5G гена PAI-1.

Проведенное нами исследование выявило высокую ассоциацию аллеля 5G и генотипа 5G5G с НСМИ и ФСГС. Наши данные расходятся с результатами, полученные Приходиной Л.С. и соавт. [33], предполагавшей, что носительство генотипа 5G5G может быть предиктором благоприятного течения нефрита. Поскольку мы понимаем, что такое заболевание, как ФСГС, имеет наименее благоприятное течение. В то же время схожий характер распределения частот аллелей и генотипов при НСМИ и ФСГС в определенной степени объединяет эти две морфологические формы. И мы считаем, что объединяющим для них является схожая морфологическая картина – диффузное сглаживание «ножек» подоцита и единый механизм развития – активация Т-клеточного звена. А выраженность коагуляционных изменений связано во многом с потерей профибринолитических белков – антитромбина III.

Противоположные результаты, наблюдаемые нами при определении частоты встречаемости полиморфного маркера гена PAI-1 у больных с МезПГН лишь подчеркнули различия, обнаруженные в патогенетических механизмах и в патоморфологической картине при МезПГН. Известно, что в процессе формирования МезПГН отмечается вовлечение эндотелия с нарушением его функции, в том числе и активацией системы коагуляции. Если принять во внимание, что у детей-носителей генотипа 4G4G концентрация прокоагулянтного белка PAI-1 несколько выше, то легко представить, что эти больные будут больше подвержены к разви-

тию пролиферативных нефритов, что было доказано в работах R. Gong и соавт. и A.Y. Wang и соавт. по развитию люпус-нефрита у больных красной волчанкой [30, 31].

Принимая во внимание роль PAI-1 в формировании нефросклероза, нами проведена оценка почечной выживаемости исходя из носительства различных генотипов. Данный анализ продемонстрировал, что генотип 4G4G влияет на снижение функции почек и может рассматриваться как предиктор прогрессирования нефрита, что сочетается с данными Н. Suzuki и соавт., рассматривающими генотип 4G4G как предиктор прогрессирования IgA-нефропатии [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало разницу между ассоциациями полиморфного маркера 4G/5G гена PAI-1 у детей с НСМИ, ФСГС и МезПГН. Выявлена достоверная ассоциация аллеля 5G и генотипа 5G5G с НСМИ и ФСГС. Тогда как МезПГН был достоверно ассоциирован с аллелем 4G и генотипом 4G4G. Более того, наименьшая почечная выживаемость отмечалась у детей-носителей генотипа 4G4G и эта ассоциация была практически достоверной. Наши результаты позволяют нам сделать вывод о влиянии аллеля 4G на развитие пролиферативных нефритов и прогрессирование заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ратнер МЯ, Серов ВВ, Томилина НА. Ренальные дисфункции. Медицина, М., 1977; 254
2. Тареева ИВ. Нефрология. Руководство для врачей. Медицина, М., 2000; 236-248
3. Чиж АС. Современные представления об этиологии и патогенезе диффузного гломерулонефрита. *Здравоохранение Белоруссии* 1972; 4: 2-6
4. Шахмалова МШ, Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Дедов ИИ. Вазоактивные факторы эндотелия сосудов у больных инсулин-независимым сахарным диабетом с поражением почек. *Тер архив* 1996; (6): 43-45
5. Feng L, Tang WW, Loskutoff DJ, Wilson CB. Dysfunction of glomerular fibrinolysis in experimental antiglomerular basement membrane antibody glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1753-1764
6. Besbas N, Erbay A, Saatci U et al. Trombomodulin, tissue plasminogen activator inhibitor-1 in Henoch-Scholein purpura. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 95-98
7. Allison A, Eddy. Plasminogen activator inhibitor -1 and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: 209-220
8. Xu Y, Hagege J, Mougenot B et al. Different expression of the plasminogen activator system in renal thrombotic microangiopathy and the normal human kidney. *Kidney Int* 1996; 50: 2011-2019
9. Duymelinck C, Dauwe SHE, De Greef KEJ et al. TIMP 1 gene expression and PAI_1 antigen after unilateral obstruction in the adult male rat. *Kidney Int* 2000; 58: 1186-1201
10. Duymelinck C, Dauwe SHE, De Greef KEJ et al. TIMP 1 gene expression and PAI_1 antigen after unilateral obstruction in the adult male rat. *Kidney Int* 2000; 58: 1186-1201
11. Guan L, Ji X, Wang J et al. Association of plasminogen activator inhibitor-1 gene 4G/5G polymorphism and coronary heart disease in Chinese patients. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2002; 19: 393-396
12. Oda T, Jung YO, Kim H et al. PAI-1 deficiency attenuates the fibrinogenic response to ureteral obstruction. *Kidney Int* 2001; 30: 587-596
13. Brooun NJ, Nakamura S, Ma L et al. Aldosterone modulates plasminogen activator, inhibitor -1 and glomerulosclerosis in vivo. *Kidney Int* 2000; 58:1219-1227
14. Oikawa T, Freeman M, Lo W et al. Modulation of plasminogen activator inhibitor-1 in vivo: a new mechanism for the anti-fibrotic effect of renin-angiotensin inhibitor. *Kidney Int* 1997; 51: 164-172
15. Ma LJ, Nakamura S, Whitsett JS et al. Regression of sclerosis in angiotensin by an angiotensin inhibitor-induced decrease in PAI-1. *Kidney Int* 2000; 58: 2425-2436
16. Tamaki K, Okuda S, Nakayama M et al. Transforming growth factor -beta 1 in hypertensive renal injury in Dahl salt-sensitive rats. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2578-2589
17. Eddy AA. Interstitial inflammation, and fibrosis in rats with diet-induced hypercholesterolemia. *Kidney Int* 1996; 50: 1139-1149
18. Keeton M, Eguchi Y, Sawadey M et al. Cellular localization of type 1 plasminogen activator inhibitor messenger RNA and protein in murine renal tissue. *Am J Pathol* 1993; 142: 59-70
19. Sugatani J, Igarashi T, Manucata M et al. Activator of coagulation in C57BL/6 mice given verotoxin 2 (VT 2) and the effect of co-administration of LPS with VT 2. *Tromb Res* 2000; 100: 61-72
20. Haraguchi M, Border WA, Huang Y, Noble NA. t-PA promotes glomerular plasmin generation and matrix degradation in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59: 2146-2155
21. Shihab FS, Andoh TF, Tanner AM et al. Role of transforming growth factor-β in experimental chronic cyclosporine nephropathy. *Kidney Int* 1996; 49: 1141-1151
22. Shihab FS, Bennett WM, Tanner AM, Andoh TF. Mechanism of fibrosis in experimental tacrolimus nephrotoxicity. *Transplantation* 1997; 64: 1829-1837
23. Tomooka S, Border WA, Marshall BC, Noble NA. Glomerular matrix accumulation is linked to inhibition of the plasmin protease system. *Kidney Int* 1992; 42: 1462-1469
24. Hamano K, Iwano M, Akai Y et al. Expression of glomerular plasminogen activator inhibitor type 1 in glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002; 30: 695-705
25. Yamamoto T, Noble NA, Cohen AH et al. Expression of transforming growth factor β isoforms in human glomerular diseases. *Kidney Int* 1996; 49: 461-469
26. Yamamoto T, Nakamura T, Noble NA et al. Expression of transforming growth factor β is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1814-1818
27. Stegnar M, Uhrin P, Peternel P et al. The 4G/5G sequence polymorphism in the promoter of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene: relationship to plasma PAI-1 level in venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998; 79: 975-979
28. Gilles P, Bosson JL, Golshayan D et al. The diamond alpin dialysis cohort study: Clinico-biological characteristics and cardiovascular genetic risk profile of incident patients. *J Nephrol* 2004; 17: 66-75
29. Grubic N, Stegnar M, Peternel P et al. A novel G/A and the 4G/5G polymorphism within the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 gene in patients with deep vein thrombosis. *Thromb Res* 1996; 15:431-443
30. Gong R, Liu Z, Chen Z, Li L. Genetic variations in plasminogen activator inhibitor-1 gene and beta fibrinogen gene associated with glomerular microthrombosis in lupus nephritis and the gene dosage effect. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2002; 19: 1-5
31. Wang AY, Poon P, Lai FM et al. Plasminogen activator inhibitor -1 gene polymorphism 4G/4G genotype and lupus nephritis in Chinese patients. *Kidney Int* 2001; 59: 1520-1528

32. Suzuki H, Sakuma Y, Kanesaki Y. Close relationship of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and progression of Ig-A nephropathy. *Clin Nephrol* 2004; 62: 173-179

33. Приходина ЛС, Заклязьминская ЕВ, Полтавец НВ и др. Полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена-1 у детей с гормонорезистентным нефротическим синдромом. VI Съезд науч.об-ва нефрологов. Сборник тезисов; 2005: 43

34. Margaglione M, Cappucci G, d'Addetta M et al. PAI-1 plasma levels in a general population without clinical evidence of atherosclerosis relation to environmental and genetic determinants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:562-567

35. Tang WW, Feng L, Xia Y, Wilson CB. Extracellular matrix accumulation in immune-mediated tubulointerstitial injury. *Kidney Int* 2003; 45: 1077-1084

Поступила в редакцию 06.09.2006 г.

© М.М.Волков, В.А.Добронравов, А.А.Кузнецов, Е.В.Шевякова, Я.Б.Быстров, 2006
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.71-008.9+616.11]

М.М. Волков, В.А. Добронравов, А.А. Кузнецов, Е.В. Шевякова, Я.Б. Быстров

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТЕЙ И ПАТОЛОГИЯ КЛАПАННОГО АППАРАТА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

М.М. Volkov, V.A. Dobronravov, A.A. Kuznetsov, E.V. Shevyakova, Ya.B. Bystrov

BONE MINERAL DENSITY AND PATHOLOGY OF THE HEART VALVE APPARATUS IN PATIENTS ON CHRONIC HEMODIALYSIS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Определить характер связи между минеральной плотностью костей различных отделов скелета и патологией клапанов левой половины сердца у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА) трех отделов скелета с оценкой по Z-критерию выполнена у 58 больных (мужчин и женщин по 29 человек, средний возраст 49,8±13,3 лет), получающих хронический бикарбонатный гемодиализ (ГД) в среднем 74,3±70,1 мес. Кроме общепринятых клинических и лабораторных показателей всем пациентам выполнено УЗИ сердца, у 40 пациентов – суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления (АД). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациентов с низкой минеральной плотностью костей (МПК) предплечья чаще наблюдались изменения митрального клапана (уплотнение и кальцификация; F=3,13, p_{anova}=0,035). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У пациентов с низкой МПК предплечья отмечаются более выраженные изменения митрального клапана, вероятно, из-за наличия общих факторов риска развития этих состояний: длительной гемодиализной терапии и гиперпаратиреоза.

Ключевые слова: гемодиализ, остеопатии, минеральная плотность костей, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, гиперпаратиреоз, кальцификация клапанов сердца.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to determine the character of the relationship between the bone mineral density in different parts of the skeleton and pathology of the valves of the left half of the heart in patients treated by chronic hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS.** Two-energy X-ray absorptiometry of 3 parts of the skeleton assessed by Z-criterion was performed in 58 patients (m/f – 29/29, mean age 49.8 ± 13.3 years) treated by chronic bicarbonate hemodialysis (HD) on average for 74.3 ± 70.1 months. In addition to general clinical and laboratory indices in all the patients USI was performed and in 40 patients - 24 hours' monitoring of ECG and of arterial pressure. **RESULTS.** Patients with low bone mineral density (BMD) of the forearm more often had alterations of the mitral valve (infiltration and calcification; F=3.13, p_{anova} = 0.035). **CONCLUSION.** More pronounced alterations of the mitral valve in patients with low BMD of the forearm appear to be due to general risk factors of the development of these conditions: prolonged hemodialysis therapy and hyperparathyroidism.

Key words: hemodialysis, osteopathies, bone mineral density, two-energy X-ray absorptiometry, hyperparathyroidism, calcification of the heart valves.

ВВЕДЕНИЕ

У пациентов с уреимией всегда развивается поражение костей, которое часто проявляется снижением МПК. Низкая МПК не только увеличивает риск переломов костей, но, по данным некоторых авторов, неблагоприятно влияет на выживаемость больных [1, 2]. Механизмы влияния остеопении и остеопороза при уремии на прогноз больных неясны. Предполагается связь между костной и сердечно-сосудистой патологией. Считается, что при тяжелой уремической остеопатии ускоряется сердечно-сосудистая кальцификация. Однако в доступной литературе очень мало сведений о связи между костной и сердечно-сосудистой патологией у пациентов с хронической болезнью почек.

Целью данной работы является определение характера связи между минеральной плотностью костей различных отделов скелета и состоянием клапанного аппарата левых отделов сердца.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 58 больных, получающих хронический бикарбонатный гемодиализ ГД, в среднем 74,31±70,09 мес. Средний возраст пациентов составлял 49,8±13,3 лет, мужчин и женщин было по 29 человек. Преобладали больные с хроническим гломерулонефритом (63,8%). ИБС диагностирована у 55,2%. Проявления сердечной недостаточности отмечались у 47,2% пациентов. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Показатели больных (n=58)	M±SD	Пределы колебаний
Возраст, годы	49,8±13,3	19-70
Масса тела, кг	69,1±15,0	41-123
Длительность ГД, мес.	74,3±70,1	1-264
КТ/V по Daugirdas	1,41±0,36	0,84-2,66
МПК позвонков, г/см ²	0,96±0,18	0,64-1,50
МПК позвонков, Z-критерий	-0,35±1,61	(-2,85)-(+4,39)
МПК бедра, г/см ²	0,82±0,17	0,50-1,13
МПК бедра, Z-критерий	-0,70±1,16	(-3,31)-(+1,16)
МПК предплечья, г/см ²	0,51±0,11	0,29-0,76
МПК предплечья, Z-критерий	-1,16±1,78	(-4,94)-(+1,82)
Фосфор до ГД, ммоль/л	1,92±0,63	0,72-3,42
Кальций до ГД, ммоль/л	2,22±0,25	1,50-2,90
Са x P, ммоль ² /л ²	4,30±1,46	1,74-7,59
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	136,0±119,9	45-705
Паратиреоидный гормон (ПТГ), пг/мл	532,3±437,9	29,8-2143,8

Помимо обычных клинических и биохимических показателей у всех пациентов была выполнена ДЭРА на аппарате Hologic QDR 4500C. Определена МПК трех отделов скелета: поясничного отдела позвоночника (I-IV поясничные позвонки), проксимального отдела бедра (шейка бедра, трохантер, межмышечное пространство и треугольник Варда) и предплечья (середина дистального отдела предплечья, средняя 1/3, ультрадистальный отдел). Мы использовали Z-критерий (число среднеквадратичных отклонений от МПК группы здоровых лиц с учетом возраста, пола), который не зависит от возраста и пола пациентов и отражает влияние на МПК уремических факторов. Значения МПК более -1 считались нормальными, от -1 до -2,5 – остеопенией (умеренное снижение МПК), менее -2,5 – остеопорозом (значительное снижение МПК).

У 52 больных было выполнено УЗИ сердца на аппарате Vivid 7Pro (GF). Определялись размеры и толщина стенок полостей. Диастолическая дисфункция 1 типа митрального клапана оценивалась по показателю Ve/Va (норма более 1,0). Систоллическая функция определялась фракцией выброса по Teinholtz (норма более 55%). Состояние митрального и аортального клапанов оценивались в В-режиме (2D) и классифицировались как норма, уплотнение, кальциноз клапанных структур без стеноза и с формированием стеноза.

Статистические методы. Математическую обработку данных проводили с использованием программы SPSS v11. Применяли методы параметрической (сравнение показателей по t-критерию, множественный линейный регрессионный анализ, однофакторный дисперсионный анализ) и непараметрической статистики (ранговые корреляции Спирмена, U-тест Манна-Уитни, χ^2 -критерий, точ-

ный метод Фишера (ТМФ). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявленные изменения аортального и митрального клапанов показаны на рис. 1 и 2.

Изменения аортальных клапанов встречались чаще, чем митральных ($\chi^2=9,23$; $p=0,024$: ТМФ $p=0,0021$). Чаще выявлялся стеноз аортального клапана по сравнению с митральным ($\chi^2=13,4$; $p=0,002$: ТМФ, $p=0,002$).

При изучении связи между МПК различных отделов скелета и состоянием клапанного аппарата обнаружено, что более тяжелые изменения митрального клапана (кальцификация и стеноз) наблюдались у больных с низкой МПК средней трети предплечья, оцениваемый по Z-критерию (рис. 3). Связи МПК с изменениями аортального клапана не выявлено.

Для уточнения причин взаимосвязи низкой МПК предплечья и патологии митрального клапана были определены факторы риска развития этих состояний. При проведении корреляционного анализа выявлено, что тяжесть изменений митрального кла-

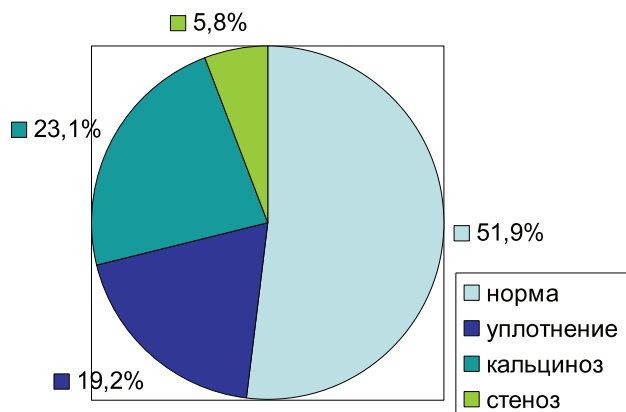


Рис. 1. Изменения митрального клапана.

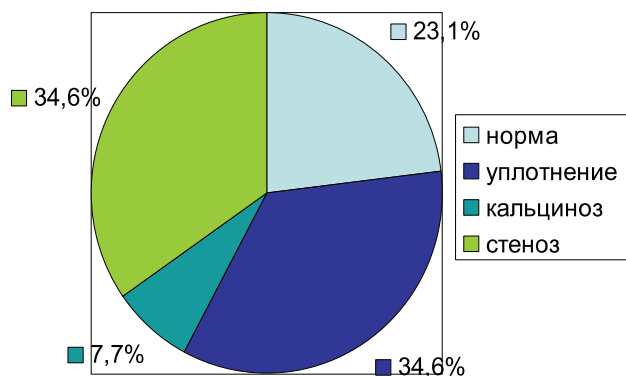


Рис. 2. Изменения аортального клапана.

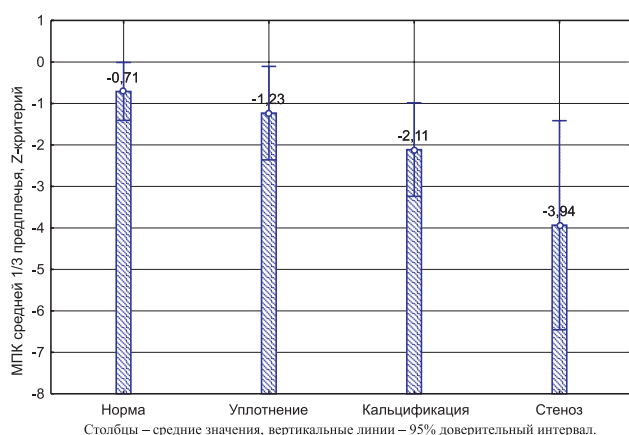


Рис. 3. Связь между МПК предплечья и состоянием митрального клапана ($F=3,13$, $p_{anova}=0,035$).

пана была прямо связана с возрастом пациентов ($R_s=0,28$; $p=0,046$), длительностью ГД ($R_s=0,31$; $p=0,028$) и уровнем ПТГ ($R_s=0,36$; $p=0,013$)

Низкая МПК предплечья наблюдалась при длительной терапии ГД ($R_s=0,49$; $p<0,001$) и высоком уровне ПТГ ($R_s=0,33$; $p=0,017$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Костная патология встречается у всех больных на заместительной почечной терапии и может проявляться снижением МПК. Было показано, что низкая МПК бедра является независимым предиктором общей смертности среди гемодиализных больных) даже после поправок на возраст и пол пациентов [1,2]. Однако механизмы неблагоприятного влияния остеопении и остеопороза на выживаемость пациентов требуют уточнения. Считается, что костная патология может способствовать ускоренной кальцификации сосудов и клапанов сердца за счет повышения уровней кальция и фосфора крови, что наблюдается как при гиперпаратиреозе, вследствие вымывания из костей кальция и фосфора, так и при адинамической болезни костей из-за потери буферных свойств кости. Кальцификация клапанов сердца увеличивает риск смерти у диализных пациентов [3,4] вследствие развития кардиальной дисфункции [5,6], сердечной недостаточности. Отмечено частое сочетание кальцификации сердечных клапанов с ИБС [7]). Литературные данные о связи МПК и сердечно-сосудистой кальцификации немногочисленны, а данные неоднозначны. В одних работах не было обнаружено связи между кальцификацией брюшной аорты, оцениваемой рентгенологически, и МПК, определяемой методом ДЭРА [8,9]. Но есть сведения о связи между костной и сердечно-сосудистой патологией. Так, N. Joki с соавт. [10] при проспективном наблюдении обнаружили прямую связь выраженности остеопении пяточной кости, определяемую

ультразвуковым методом, с частотой сердечно-сосудистых осложнений. У женщин в менопаузе без почечной патологии степень кальцификации митрального клапана коррелировала со снижением МПК [11]. В доступной литературе мы не нашли работ о связи между кальцификацией сосудов или клапанов сердца и МПК при хронической болезни почек.

Мы впервые обнаружили, что изменения митрального клапана (уплотнение, кальцификация) чаще наблюдались у пациентов с низкой минеральной плотностью костей предплечья. Следует отметить, что кости предплечья, особенно средняя треть, представлены в основном корковой костью. Для уточнения механизма связи между костной и сердечно-сосудистой патологией мы определили факторы риска низкой МПК предплечья и кальцификации митрального клапана. Были обнаружены общие факторы риска развития этих патологий – длительная гемодиализная терапия и гиперпаратиреоз. Вместе с тем не обнаружено роли фосфорно-кальциевого дисбаланса как в развитии остеопороза, так и кальцификации клапанов. Это позволяет предполагать, что связь между снижением МПК и кальцификацией клапанов обусловлена наличием общих факторов риска этих состояний у диализных больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Низкая МПК предплечья сочетается с более выраженными изменениями митрального клапана. Вероятная причина этой связи – наличие общих факторов риска снижения МПК и кальцификации митрального клапана – длительной гемодиализной терапии и гиперпаратиреоза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Taal MW, Roe S, Masud T et al. Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003;63(3):1116-1120
2. Matsubara K, Suliman ME, Qureshi RT et al. Bone mineral density is a predictor of survival in ESRD patients. *Nephrol Dial Transpl* 2005; 20 [suppl 5]: v84
3. Wang AY, Wang M, Woo J et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(1):159-168
4. Calvino J, Garcia R, Pena G et al. Cardiac valve calcification, QT interval and cardiovascular mortality in hemodialysis. *Nephrol Dial Transpl* 2006; 21 [suppl 4]: iv437
5. Huting J. Mitral valve calcification as an index of left ventricular dysfunction in patients with end-stage renal disease on peritoneal dialysis. *Chest* 1994;105(2):383-388
6. Ventura JE, Tavella N, Romero C et al. Aortic valve calcification is an independent factor of left ventricular hypertrophy in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(10):1795-1801
7. Ferramosca E, Bellas A, Muntner P et al. Aortic valve

calcification as a marker of coronary artery disease in prevalent hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2006; 21 [suppl 4]: iv438

8. Mansour J, Harbouche, Shahapuni et al. Vascular calcifications, oral calcium dose and mortality of hemodialysis patients: any causal relationship? *Nephrol Dial Transpl* 2005; 20 [suppl 5]: v101

9. Maouad B, Harbouche L, Said S et al. Calcium-oral phosphate binder (ca-opb) based treatment of dialysis hyperparathyroidism is not associated with the age-related

inverse link between vascular calcification and bone mineral density (bmd). *Nephrol Dial Transpl* 2005; 20 [suppl 5]:v100

10. Joki N, Hase H, Kishi N et al. Calcaneal osteopenia is a strong predictor for cardiovascular events independent of malnutrition inflammation status in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2005; 20 [suppl 5]: v102

11. Davutoglu V, Yilmaz M, Soydisc S et al. Mitral annular calcification is associated with osteoporosis in women. *Am Heart J* 2004;147 (6):1113-1116

Поступила в редакцию 15.08.2006 г.

© Т.Е.Ничик, И.Г.Каюков, А.М.Есаян, 2006
УДК 616.12-008.331.1+616.633.96]:616.61

Т.Е. Ничик, И.Г. Каюков, А.М. Есаян

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С УМЕРЕННОЙ ПРОТЕИНУРИЕЙ

T.E. Nichik, I.G. Kayukov, A.M. Essaian

MORPHOLOGICAL ALTERATIONS TO THE KIDNEYS IN ARTERIAL HYPERTENSION COMBINED WITH MILD PROTEINURIA

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Сравнительное описание почечных повреждений, выявленных у пациентов с АГ и умеренной протеинурией, у которых при изучении биоптатов почек был выявлен гипертонический нефроангиосклероз или же мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В разработку включен 81 пациент, у которых показанием к выполнению нефробиопсии служило наличие артериальной гипертензии (АГ) в сочетании с умеренной протеинурией. Были сформированы две группы сравнения – больные с эссенциальной гипертензией (ЭГ, n=42), у которых по морфологическим данным не было сомнений в наличии нефроангиосклероза, и пациенты с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом (МзПГН, n=39). Нефробиоптаты исследовались на уровне стандартной световой микроскопии. Дополнительно проводилась полуколичественная оценка ряда признаков повреждений почек. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Пациенты с ЭГ отличались большим возрастом, длительностью АГ и величинами артериального давления (АД). При ЭГ уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) был значимо ниже, чем у пациентов с МзПГН при сравнимых значениях протеинурии. Тяжесть неспецифических гломерулярных, сосудистых и тубулоинтерстициальных повреждений почек у больных с ЭГ также была выше, чем у пациентов с МзПГН. С уровнями АД в обеих группах наиболее четко коррелировали морфологические признаки, отражающие повреждения микроциркуляторного русла почек. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные подтверждают то, что гипертонический нефроангиосклероз нередко сопровождается протеинурией, а тяжесть морфологических изменений в почках при АГ разной природы связана с уровнем АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эссенциальная гипертензия, повреждения почек.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to comparatively describe renal lesions in patients with arterial hypertension (AH) and mild proteinuria who had hypertonic nephroangiosclerosis or mesangial- proliferative glomerulonephritis diagnosed when investigating the kidney biopates. **PATIENTS AND METHODS.** Under study there were 81 patients who had AH in combination with mild proteinuria that was considered as an indication to nephrobiopsy. The patients were divided into two groups of comparison: patients with essential hypertension (EH, n=42) in whom the morphological data had undoubtedly shown nephroangiosclerosis and patients with mesangial-proliferative glomerulonephritis (MPGN, n=39). Nephrobiopates were investigated at the level of standard light microscopy. Additional semi-quantitative assessment of some signs of lesions to the kidneys was made. **RESULTS.** Patients with EH of older age, had longer AH and higher values of arterial pressure (AP). Patients with EH had considerably lower glomerular filtration rate than patients with MPGN with comparable values of proteinuria. The degree of nonspecific glomerular, vascular and tubulointerstitial lesions of the kidneys in patients with EH was also higher than in patients with MPGN. More distinct direct correlation was noted between the levels of AP and morphological signs demonstrating lesions of the microcirculatory bed of the kidneys. **CONCLUSION.** The data obtained confirm that hypertonic nephroangiosclerosis is not infrequently accompanied by proteinuria and the degree of morphological alterations to the kidneys in patients with AH of different nature is associated with the level of AP.

Key words: arterial hypertension, essential hypertension, injury of the kidneys.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) остается ключевым звеном кардиоренального континуума [1]. Именно присутствие АГ во многом определяет тяжесть, течение и прогноз большинства вариантов хронической болезни почек (ХБП) [2]. Однако давно известно, что наличие АГ, в первую очередь эссенциальной гипертензии (ЭГ), само по себе становится причиной тяжелых повреждений почек [3]. Причем если ранее считалось, что поражения по-

чек характерны для тяжелых форм ЭГ, то в настоящее время такие представления существенно пересмотрены [3]. Показано, что даже сравнительно легкое течение ЭГ может стать причиной отчетливых повреждений почечной паренхимы [4,5]. Прижизненная нефробиопсия давно стала одним из основных диагностических методов в современной нефрологии. Ее широкое внедрение дает не только сугубо практические результаты, но имеет и существенное научное значение. Именно анализ

Таблица 1

**Некоторые клинические характеристики ($\bar{X} \pm m$) пациентов в группах сравнения
(однофакторный дисперсионный анализ)**

Группы	Возраст, г	Масса тела,	Площадь поверхности тела, м ²	Длительность АГ, г	Суточная протеинурия, г
ЭГ	48,4±1,5	75,2±1,7	1,87±0,02	13,6±1,5	1,05±0,18
МзПГН	39,6±2,04	74,9±1,7	1,89±0,02	5,9±0,7	0,78±0,10
F	12,3	0,01	0,37	18,3	1,5
p	0,007	0,8	0,54	0,00005	0,2

Таблица 2

**Распределение пациентов по полу
в группах сравнения**

Группы	М	Ж	Всего
ЭГ	22 (52,38%)	20 (47,62%)	42
МзПГН	23 (58,97%)	16 (41,03%)	39
Всего	45	36	81

$\chi^2=0,3$; $p=0,55$

прижизненных нефробиоптатов дал очень много новых представлений о путях и механизмах повреждений почечной ткани на относительно ранних стадиях различных вариантов ХБП. Однако нефробиопсия чаще выполняется при подозрении на гломерулярные заболевания и гораздо реже в других ситуациях. Наиболее редкими являются описания результатов исследования полученной при жизни почечной ткани у пациентов с нефропатией при ЭГ (гипертоническая нефропатия) [4]. Поэтому понятно, что многие представления о гипертонической нефропатии, в основном, выведены из морфологических наблюдений *post mortem* [6]. Поэтому целью данной работы является сравнительное описание почечных повреждений, выявленных у пациентов с АГ и умеренной протеинурией, у которых при изучении биоптатов почек был выявлен гипертонический нефроангиосклероз или же мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Результаты данной разработки основаны на результатах анализа обследований 81 пациента. Во всех случаях показанием к выполнению нефробиопсии служило наличие АГ в сочетании с умеренной протеинурией. Все больные давали соответствующим образом оформленное информированное согласие на выполнение данной манипуляции. Нефробиоптаты исследовались опытными морфо-

логами на уровне стандартной световой микроскопии. Помимо этого проводилась полуколичественная оценка ряда признаков повреждений почек. В конечном итоге устанавливались следующие морфологические характеристики. Доля (%) склерозированных клубочков в биоптате (по отношению к общему числу клубочков), доля клубочков (%) с перигломерулярным склерозом или утолщением капсулы, доля (%) сморщенных клубочков или клубочков с коллапсом гломерулярных капилляров. Кроме того, в баллах (0-отсутствие – 3 – максимальная выраженность) оценивались атрофия канальцев, интерстициальный фиброз, эластофиброз артериол и гиалиноз артериол. Как альтернативный признак рассматривалось наличие или отсутствие гиперплазии юкстагломерулярного аппарата (ЮГА; нет-0; есть-1). При этом морфологи до выдачи первичного заключения не информировались о результатах клинико-лабораторного обследования больных.

Основными критериями исключения было наличие клинической картины развернутого нефротического синдрома или протеинурии «нефротического» уровня (более 3,0 г/сут)..

В результате были сформированы две группы сравнения – пациенты с ЭГ (n=42), у которых по морфологическим данным не было сомнений в наличии нефроангиосклероза, и больные с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом (МзПГН, n=39 – табл. 1 и 2).

Пациенты с ЭГ характеризовались более старшим возрастом и большей длительностью АГ (см. табл. 1). В то же время, достоверных различий групп сравнения по половому составу и уровню суточной протеинурии выявлено не было (см. табл. 1 и 2).

Все больные наблюдались в нефрологическом стационаре и проходили общепринятое в нашей

Таблица 3

Уровни АД (мм рт. ст.) в группах сравнения, однофакторный дисперсионный анализ ($\bar{X} \pm m$)

Группы	АДСmax	АДДmax	САДmax	АДСп	АДДп	САДп	АДСб	АДДб	САДб	АДСв	АДДв	САДв
ЭГ	196±4	110±2	139±2	172±4	101±2	125±2	137±2	87±1	103±1	130±1	82±1	98±1
МзПГН	164±4	97±2	120±2	149±4	93±2	112±2	126±1	81±1	96±1	124±2	79±1	94±1
F	29,1	16,8	26,2	13,1	5,7	10,0	10,4	8,4	10,8	3,5	2,0	3,2
p	0,000001	0,00009	0,000002	0,0005	0,01	0,002	0,001	0,004	0,001	0,06	0,15	0,07

Таблица 4

**Клинико-лабораторные показатели (однофакторный дисперсионный анализ)
в группах сравнения ($\bar{X} \pm m$)**

Группы	Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Мочевина сыворотки, ммоль/л	Неорганический фосфор сыворотки, ммоль/л	Альбумин сыворотки, г/л	Общий холестерин сыворотки, ммоль/л	Относительная плотность мочи	Максимальная относительная плотность мочи (проба Зимницкого)
ЭГ	134±16	7,6±0,8	1,16±0,06	38,6±1,0	5,79±0,27	1008±1	1015±0,7
МзПГН	97±6	6,1±0,4	0,91±0,03	42,1±1,2	5,07±0,18	1014±1	1018±0,9
F	3,9	2,8	10,5	4,7	4,7	16,3	9,1
p	0,04	0,09	0,002	0,03	0,03	0,0001	0,003

Таблица 5

**Результаты ($\bar{X} \pm m$) морфо-морфологических сопоставлений в группах сравнения
(t-критерий Стьюдента для непарных сравнений)**

Группы	Доля полностью склерозированных клубочков (%)	Доля клубочков с перигломерулярным склерозом (%)	Выраженность атрофии канальцев (баллы)	Выраженность фиброза интерстиция (баллы)	Выраженность фиброэластоза интимы артериол (баллы)	Выраженность гиалиноза артериол (баллы)
ГБ	23,4±3,4	11,7±3,7	0,85	1,33	0,52	1,23
ХГН	8,1±2,1	0,00	0,38	0,87	0,13	0,38
t	3,81	3,11	2,67	2,34	2,50	4,24
p	0,0003	0,0026	0,009	0,02	0,01	0,00006

стране обследование. В качестве дополнительного метода оценки функционального состояния почек использовался расчет величины скорости клубочковой фильтрации по краткой формуле MDRD.

Уровни артериального давления (АД) измеря-

лись у пациентов методом Короткова во время их пребывания в стационаре. Поскольку величина данного параметра, естественно, достаточно лабильна, в расчет принимались величины систолического (АДС), диастолического (АДД) и среднего (САД)

АД, измеренные при поступлении больного в лечебное учреждение (АДСп, АДДп, САДп – соответственно), перед проведением нефробиопсии (АДСб, АДД, САДб – соответственно) и при выписке (АДСв, АДДв, САДв – соответственно). Кроме того в анализе использовались анамнестические сведения о максимально известных значениях АД (АДСмах, АДДмах, САДмах – соответственно).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональной ЭВМ с использованием пакета программ «STATISTICA 6,0». Применялись расчет t-критерия Стьюдента для непарных сравнений и коэффициентов ранговой корреляции Спирмена, однофакторный дисперсионный анализ и оценка таблиц сопряженности по критерию χ^2 .

Таблица 6

**Взаимосвязи между уровнями АД и признаками повреждений почек в общей когорте испытуемых
(коэффициент ранговой корреляции Спирмена)**

Коррелируемые показатели	r_s	t	p
АДСмах - Доля полностью склерозированных клубочков	0,36	3,45	0,0009
АДСмах - Доля клубочков с перигломерулярным склерозом	0,289	2,62	0,014
АДСмах - Выраженность фиброза интерстиция	0,27	2,47	0,016
АДСмах - Выраженность гиалиноза артериол	0,42	3,97	0,0002
АДДмах - Доля полностью склерозированных клубочков	0,27	2,51	0,014
АДДмах - Доля клубочков с перигломерулярным склерозом	0,29	2,63	0,01
АДДмах - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	0,310	2,81	0,006
АДДмах - Выраженность гиалиноза артериол	0,39	3,67	0,0005
АДСп - Доля полностью склерозированных клубочков	0,31	2,894	0,005
АДСп - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	0,26	2,37	0,02
АДСп - Выраженность гиалиноза артериол	0,36	3,29	0,002
АДСп - Доля полностью склерозированных клубочков	0,25	2,28	0,025
АДДп - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	0,23	2,07	0,042
АДДп - Выраженность гиалиноза артериол	0,36	3,30	0,001
САДп - Доля полностью склерозированных клубочков	0,30	2,78	0,007
САДп - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	0,27	2,49	0,01
САДп - Выраженность гиалиноза артериол	0,39	3,68	0,0004
АДСб - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	0,27	2,47	0,01
АДСб - Выраженность гиалиноза артериол	0,29	2,63	0,01
АДДп - Выраженность атрофии канальцев	-0,30	-2,75	0,007
АДДп - Выраженность гиалиноза артериол	0,266	2,37	0,025
САДб - Выраженность атрофии канальцев	-0,26	-2,33	0,02
САДб - Выраженность гиалиноза артериол	0,29	2,63	0,01
САДб - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	0,38	3,62	0,0005
АДСв - Выраженность гиалиноза артериол	0,34	3,12	0,003
АДДв - Выраженность гиалиноза артериол	0,30	2,67	0,009
САДв - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	0,34	3,17	0,002
САДв - Выраженность гиалиноза	0,35	3,26	0,002

**Взаимосвязи между уровнями АД и признаками
повреждений почек у пациентов с ЭГ
(коэффициент ранговой корреляции Спирмена)**

Коррелируемые показатели	r_s	t	p
АДСмах - Выраженность атрофии канальцев	-0,33	-2,19	0,03
АДСп - Выраженность атрофии канальцев	-0,411	-2,84	0,007
САДп - Выраженность атрофии канальцев	-0,37	-2,52	0,015
САДб - Выраженность атрофии канальцев	-0,34	-2,25	0,029
АДСб - Выраженность атрофии канальцев	-0,48	-3,38	0,0017
АДСв - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	0,41	2,82	0,007
АДДв - Выраженность гиалиноза артериол	0,32	2,09	0,043
САДв - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	0,37	2,47	0,02
САДб - Выраженность гиалиноза артериол	0,368	2,35	0,02

Таблица 7 во всей группе обследованных существует довольно много значимых связей между теми или иными признаками повреждений почечной паренхимы и величинами АД, измеренными в разное время. Большинство выявленных взаимосвязей согласуется с тезисом о том, что уровень АД ассоциируется с большей тяжестью повреждения почек (табл. 6).

Следует, однако, обратить внимание на интересный факт.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За рядом исключений значения изученных показателей АД у пациентов с ЭГ оказались выше, чем у пациентов с МзПГН (табл. 3). Стоит обратить внимание, что к моменту выписки величины АД уменьшались, в среднем приближаясь к рекомендованным в настоящее время целевым уровням (см. табл. 3). При этом межгрупповые различия в величинах этих параметров практически нивелировались (см. табл. 3).

Представители первой группы (ЭГ), также отличались от больных МзПГН достоверно большими уровнями сывороточного креатинина, неорганического фосфора и общего холестерина и меньшими средними значениями концентрации альбумина в сыворотке крови и относительной плотности мочи (табл. 4).

Выраженность большинства изученных морфологических признаков у пациентов с ЭГ также оказалась значимо больше, чем у больных с МзПГН. При этом стоит обратить внимание, что при МзПГН отсутствовали изменения в виде перигломерулярного склероза или утолщения боуеновой капсулы (табл. 5).

Результаты корреляционного анализа (коэффициент ранговой корреляции Спирмена) показали, что

Выраженность атрофии канальцев обратно коррелировала с исследованными уровнями АД. Любопытно, что эта же тенденция сохранялась и при корреляционном анализе группы пациентов с ЭГ, несмотря на то, что у них прослеживались и позитивные связи между уровнями АД и выраженностью ряда других морфологических признаков.

Больные с ЭГ в среднем достоверно уступали пациентам с МзПГН по величине СКФ (рисунок). Попытки поиска корреляций между уровнем СКФ и тяжестью повреждений почечной ткани дали, в общем, не очень много. В объединенной выборке пациентов наблюдались обратные взаимоотношения между величиной СКФ и рядом изученных морфологических параметров (табл. 9). Примерно аналогичный характер корреляций выявлялся и в группе пациентов с МзПГН (табл. 10). Однако в этой группе не обнаружена связь между уровнем СКФ и долей полностью склерозированных клубочков в биоптате (см. табл. 10). У пациентов с ЭГ вообще выявлена только одна значимая обратная корреляция: между величиной СКФ и долей клубочков с перигломерулярным склерозом или утолщением капсулы ($r_s = -0,47$; $t = 3,24$; $p = 0,0025$) в нефробиоптате.

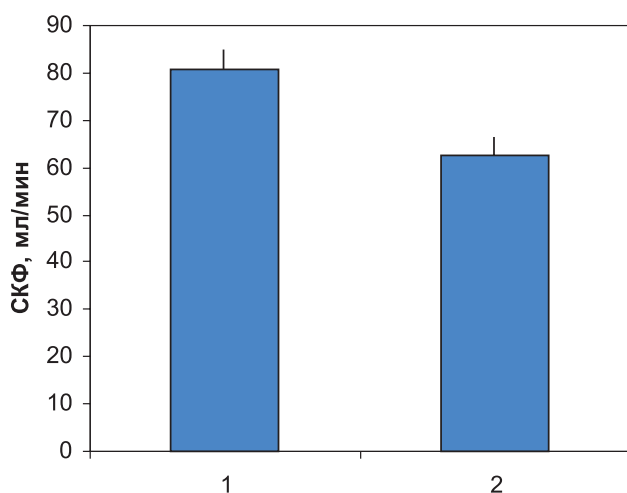
ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования, по-видимому, требуют дальнейшего более детального анализа, в частности, с использованием многомерных методов статистики. Однако даже сравнительно простые приемы статистической обработки, примененные в данном сообщении, позволяют прийти к ряду интересных, на наш взгляд, заключений. Во-первых, результаты работы свидетельствуют

**Взаимосвязи между уровнями АД и признаками
повреждений почек у пациентов с МзПГН
(коэффициент ранговой корреляции Спирмена)**

Коррелируемые показатели	r_s	t	p
АДСмах - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	0,33	2,14	0,04
АДСмах - Выраженность гиалиноза артериол	0,48	3,32	0,002
АДДмах - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	0,324	2,05	0,05
АДСп - Выраженность гиалиноза артериол	0,36	2,33	0,025
АДДп - Выраженность гиалиноза артериол	0,48	3,32	0,002
САДп - Выраженность гиалиноза артериол	0,42	2,80	0,008
АДСб - Выраженность гиалиноза артериол	0,49	3,36	0,002
АДДб - Выраженность гиалиноза артериол	0,38	2,44	0,019
САДб - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	0,33	2,08	0,04
САДб - Выраженность гиалиноза артериол	0,48	3,24	0,0025

Таблица 8



Уровни СКФ у обследованных больных (1-МЗПГН; 2-ЭГ; $p=0,004$).

о том, что наличие умеренной протеинурии в сочетании с АГ (по сути, хронический нефритический синдром) далеко не всегда признак первичного гломерулярного заболевания, что согласуется с данными В.Е. Виксе и соавт. [4]. Как показали полученные данные, одной из причин наличия таких клинико-лабораторных признаков может быть ЭГ.

К сожалению, на практике об этом нередко забывают, что может привести не только к неверному диагнозу, но (что более опасно) к выбору неправильной тактики лечения, направленного на терапию первичного гломерулярного заболевания. Поэтому во всех спорных случаях пациентам с наличием АГ и мочевого синдрома необходимо выполнение диагностической нефробиопсии. Во-вторых, представленные результаты укрепляют тезис о том, что при ЭГ, даже при сравнительно умеренной ее тяжести, могут развиваться доволь-

но существенные изменения в почках. Причем выраженность морфологических изменений в почечной ткани, как свидетельствуют представленные выше данные, может оказаться больше, чем даже при некоторых первично-почечных заболеваниях (см. табл. 5). Это, в свою очередь, может привести и к большему нарушению почечной функции, что и наблюдалось у обследованных нами больных (см. рисунок и табл. 4).

Полученные данные свидетельствуют о том, что при гипертонической нефропатии и при других вариантах заболеваний почек тяжесть морфологических изменений в паренхиме органа ассоциируется с высокими уровнями АД. Еще в 1992 г. J.M. Harvey и соавт. [7] также обнаружили существенные изменения в паренхиме почек у больных с ЭГ, проявлявшиеся сегментарным склерозом, преимущественно в области полюса клубочка. Такая картина характерна для состояния перегрузки объемом – внутриклубочковой гипертензии/гиперфльтрации. Косвенным подтверждением этого, по-видимому являлись более крупные размеры клубочков по сравнению с нормотензивными пациентами. Это позволило авторам высказать предположение о том, что АГ вызывает увеличение размеров клубочков, протеинурию, сегментарные повреждения клубочков вследствие уменьшения массы действующих нефронов в условиях ишемии почечной паренхимы. Однако, как показали наши данные, нарастание АД связано не только с безвозвратной потерей части нефронов, но признаками повреждений микроциркуляторного русла почек. Не исключено также, что связи между почечными повреждениями и величинами АД при гипертонической нефропатии все же менее строгие, чем

при первично-почечной патологии, в частности МЗПГН. Понятно, что для подтверждения данного тезиса хотелось бы иметь больше групп сравнения, состоящих из пациентов с разными нефропатиями. Нельзя обойти вниманием и уже отмеченный выше факт: выраженность атрофии канальцев обратно коррелировала с исследованными уровнями АД. Любопытно, что эта же тенденция сохранялась и при корреляционном анализе группы пациентов с ЭГ, несмотря на то, что у них прослеживались и позитивные связи между уровнями АД и выраженностью ряда других

Взаимосвязи между уровнями СКФ и признаками повреждений почек в общей когорте испытуемых (коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

Таблица 9

Коррелируемые показатели	r_s	t	p
СКФ - Доля полностью склерозированных клубочков	-0,42	-4,09	0,0001
СКФ - Доля клубочков с перигломерулярным склерозом	-0,41	-3,99	0,00015
СКФ - Выраженность интерстициального фиброза	-0,30	-2,77	0,007
СКФ - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	-0,29	-2,59	0,01
СКФ - Выраженность гиалиноза артериол	-0,30	-2,75	0,007

Взаимосвязи между уровнями СКФ и признаками повреждений почек у пациентов с МЗПГН (коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

Таблица 10

Коррелируемые показатели	r_s	t	p
СКФ - Доля полностью склерозированных клубочков	-0,39	-2,61	0,01
СКФ - Выраженность интерстициального фиброза	-0,41	-2,76	0,009
СКФ - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	-0,35	-2,30	0,03
СКФ - Выраженность гиалиноза артериол	-0,35	-2,26	0,03

морфологических признаков. Причины этого парадокса остаются для нас неясными. Не исключено, что он может быть следствием особенностей использованного методического подхода к полуколичественной оценке нефробиоптатов и нуждается в дальнейшей тщательной проверке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных с длительным течением ЭГ в почечной паренхиме развиваются достаточно серьезные морфологические изменения, отличающиеся от таковых при первичном гломерулярном заболевании и сопутствующей АГ. При этом у таких пациентов возможно наличие протеинурии, превышающей 1 г/сут., что часто является поводом для постановки диагноза гломерулярного заболевания со всеми вытекающими отсюда последствиями. Это позволяет рекомендовать выполнение нефробиопсии пациентам с умеренной протеинурией и АГ в первую очередь при рассмот-

рении вопроса о начале специфической иммуносупрессивной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15
2. Levey AS, Greene T, Beck GJ et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2426-2439
3. Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:207-221
4. Vikse BE, Aasarud K, Bostad L, Iversen BM. Clinical prognostic factors in biopsy-proven benign nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 517-523
5. Iseki K. The Okinawa Screening Program. *J Am Soc Nephrol* 2003; [Suppl 14]: S127-S130
6. Keller G, Zimmer G, Mall G et al. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 101-108
7. Harvey JM, Howie AJ, Lee SJ et al. Renal biopsy findings in hypertensive patients with proteinuria. *Lancet* 1992; 12, 340(8833):1435-1436

Поступила в редакцию 20.09.2006 г.

© Ю.В.Саенко, А.М.Шутов, Р.Х.Мусина, 2006
УДК 616.61-02:615.099:615.33.577]-092.4

Ю.В. Саенко, А.М. Шутов, Р.Х. Мусина

К МЕХАНИЗМУ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДОКСОРУБИЦИНА НА ПОЧКИ

Yu.V. Saenko, A.M. Shutov, R.Kh. Musina

ON THE MECHANISM OF TOXIC EFFECT OF DOXORUBICIN ON THE KIDNEYS

Кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, кафедра терапии и профессиональных болезней и кафедра лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии медицинского факультета Ульяновского государственного университета, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Механизмы токсического действия доксорубицина (ДОК) на почки остаются неясными, что послужило основанием для уточнения влияния ДОК на клетки с использованием в качестве клеточной эукариотической модели *Saccharomyces cerevisiae*. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В исследовании использовался штамм *S. cerevisiae* YPH499. Инкубацию клеток с различными концентрациями доксорубицина проводили в течение 24 часов. Степень повреждения ДНК оценивали по активности гена рибонуклеотидредуктазы-3 (RNR3). Определяли концентрацию восстановленного глутатиона (ГSH), окисленного глутатиона (GSSG), содержание малонового диальдегида (МДА). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** ДОК вызывал снижение клеточной пролиферации, приводил к росту концентрации ГSH, при этом отмечался достоверный рост концентрации GSSG, но выраженный в меньшей степени. В контрольных экспериментах отношение ГSH/GSSG было $7,33 \pm 0,28$, тогда как в экспериментах с 10, 20, 30, 40, 50 мкМ ДОК отношение ГSH/GSSG составляло $7,52 \pm 1,08$ ($p > 0,05$); $5,51 \pm 0,46$ ($p < 0,01$); $6,38 \pm 2,39$ ($p > 0,05$); $5,19 \pm 0,63$ ($p < 0,01$) и $5,05 \pm 0,70$ ($p < 0,01$), соответственно. ДОК вызывал увеличение экспрессии гена RNR3. Содержание малонового диальдегида существенно не изменялось. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При инкубации *S. cerevisiae* в среде, содержащей ДОК и глюкозу, увеличение ГSH, обусловленное экспрессией гена RNR3, компенсирует избыточное образование свободных радикалов и не ведет к свободно-радикальному повреждению биомолекул. В почках животных при введении ДОК не обеспечивается достаточной концентрации ГSH, и в этих условиях свободные радикалы индуцируют оксидативный стресс за счет редокс циклических реакций ДОК.

Ключевые слова: глутатион, доксорубин, оксидативный стресс, рибонуклеотидредуктаза, *Saccharomyces cerevisiae*.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to specify effects of doxorubicin (DOX) on renal cells using eukaryotic model *Saccharomyces cerevisiae* since the mechanisms of toxic effects of DOX on the kidneys still remain obscure. **MATERIALS AND METHODS.** The investigation was performed with strain *S. cerevisiae* YPH499. Incubation of the cells with different concentrations of DOX lasted 24 hours. The degree of injury of DNA was evaluated by activity of the ribonucleotide reductase -3 (RNR3). The concentration of reduced glutathione (G-SH), oxidized glutathione (G-SSG), contents of malonic dialdehyde (MDA) were determined. **RESULTS.** DOX caused a decrease of cell proliferation, resulted in growing concentration of G-SH and so a reliable growth of the concentration of G-SSG was noted, but in less degree. In control experiments the ratio G-SH/G-SSG was 7.33 ± 0.28 while in experiments with 10, 20, 30, 40, 50 мкМ DOX the ratio G-SH/G-SSG was 7.52 ± 1.08 ($p > 0.05$); 5.51 ± 0.46 ($p < 0.01$); 6.38 ± 2.39 ($p > 0.05$); 5.19 ± 0.63 ($p < 0.01$) and 5.05 ± 0.70 ($p < 0.01$) respectively. DOX induced expression of gene RNR3. The content of malonic dialdehyde did not substantially change. **CONCLUSION.** During the incubation of *S. cerevisiae* in the medium containing DOX and glucose an increase of G-SH due to expression of gene RNR3 compensates the redundant formation of free radicals and does not lead to free-radical damage of biomolecules. In the kidneys of animals administration of DOX fails to provide a sufficient concentration of G-SH and under these conditions free radicals induce oxidative stress at the expense of redox of cyclic reactions of DOX.

Key words: glutathione, doxorubicin, oxidative stress, ribonucleotide reductase, *Saccharomyces cerevisiae*.

ВВЕДЕНИЕ

Механизмы действия антрациклиновых антибиотиков на почки остаются неясными [1]. Ранее нами было показано, что в ответ на введение крысам доксорубицина (адриамицин) происходит снижение концентрации восстановленного глутатиона (ГSH) в почках крыс [2]. Это может свидетельствовать, что токсическое действие доксорубицина (ДОК) на почки обусловлено индукцией оксидативного стресса. Однако снижение concentra-

ции ГSH может быть также следствием внутриклеточных метаболических нарушений [3]. Более того, в литературе имеются данные, свидетельствующие, что ДОК может вызывать увеличение внутриклеточного содержания ГSH [4].

Среди возможных механизмов токсического действия ДОК на клетки обсуждается ДНК-повреждающее действие [5]. В результате повреждения ДНК запускается каскад событий, связанный с активацией внутриклеточных сигнальных и

метаболических путей, в том числе активируется ген рибонуклеотидредуктазы-3 (RNR3), активность которого коррелирует с концентрацией ГSH, что также косвенно свидетельствует о возможности влияния ДОК на внутриклеточную концентрацию ГSH [6,7].

Удобной моделью для изучения внутриклеточных сигнальных механизмов являются одноклеточные эукариотические организмы – *Saccharomyces cerevisiae* [8]. Это связано с тем, что многие внутриклеточные метаболические, генетические и сигнальные механизмы в общих чертах схожи у большинства эукариотических клеток различных видов. *S. cerevisiae* уже успешно использовались с целью изучения токсических эффектов лекарственных средств, в том числе и антрациклиновых антибиотиков [9].

Целью исследования явилось уточнение влияния ДОК на клетки с использованием в качестве клеточной эукариотической модели *Saccharomyces cerevisiae*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании использовался штамм YPH499 (*MAT α* , *ura3-52*, *lys2-801*, *ade2-101*, *trp1-delta63*, *his3-delta200*, *leu2-delta1*). Плазмиду pZZ2 (*YCp*, *URA3*, *RNR3-LacZ*) мы получили от д-ра С. Эледжа (Центр геномики и протеомики, Гарвардская школа медицины, Бостон, США) [6].

Инкубацию клеток с различными концентрациями доксорубина проводили в течение 24 часов при температуре 25°С в минимальной синтетической среде без урацила. Проводилось 5 опытов с одной и той же концентрацией ДОК. Инкубация осуществлялась в круглодонных колбах объемом 250 мл, объем среды – 30 мл, на качалке (250 об/мин). Для определения степени клеточной пролиферации определялась оптическая плотность клеток при 600 нм (OD_{600}) [10].

Начальная концентрация клеток во всех опытах была одинаковой и составляла $OD_{600} = 0,3$. Трансформацию клеток осуществляли с использованием ацетата лития по методу Р. Гейтца [11].

Для оценки степени повреждения ДНК использовали показатель экспрессии гена рибонуклеотидредуктазы-3 (RNR3), который кодирует большую субъединицу фермента рибонуклеотидредуктазы [6]. Степень генотоксического эффекта доксорубина мы оценивали с помощью генетической конструкции *RNR3-LacZ*, которая была включена в низкокопийную плазмиду pZZ2. В генетической конструкции *RNR3-LacZ* промотор гена рибонуклеотидредуктазы 3 сцеплен с ферментом бета-галактозидазы. Это дает возможность по величине

не активности β -галактозидазы судить о степени экспрессии гена рибонуклеотидредуктазы 3 [12].

Определение активности β -галактозидазы проводилось с использованием *o*-нитрофенилгалактопиранозид в качестве субстрата и выражалась в единицах Миллера [13].

Концентрация ГSH и ГССГ определялась по методу Баккера [14]. Количество ГSH и ГССГ выражали в (мМ х мл)/(10^7 клеток). Для этого перед лизисом клеток определялась их оптическая плотность при 600 нм. При оптической плотности $OD_{600} = 1,0$ ($L = 1,0$) количество клеток принималось равным 1×10^7 [10].

Результаты обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента для парных переменных. Показатели представлены как $M \pm SD$. Различия между сериями экспериментов считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 1 представлена выраженность клеточной пролиферации при разных концентрациях доксорубина. Как видно из графика, доксорубин вызывал замедление клеточной пролиферации *S. cerevisiae* при концентрациях от 10 до 50 мкМ.

Содержание ГSH и ГССГ при различных концентрациях доксорубина представлено на рис. 2. Доксорубин вызывал увеличение концентрации ГSH, при этом одновременно с ростом концентрации ГSH отмечался достоверный рост концентрации ГССГ, но выраженный в меньшей степени. Отношение ГSH/ГССГ с ростом концентрации доксорубина снижалось. Так, в контрольных экспериментах этот показатель составлял $7,33 \pm 0,28$, тогда как в экспериментах с 10, 20, 30, 40, 50 мкМ ДОК отношение

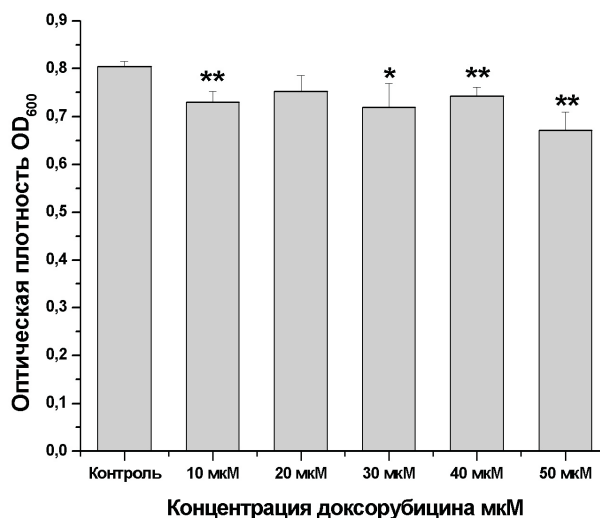


Рис. 1. Проплиферация клеток *S. Cerevisiae*, инкубированных в среде с разной концентрацией доксорубина. Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

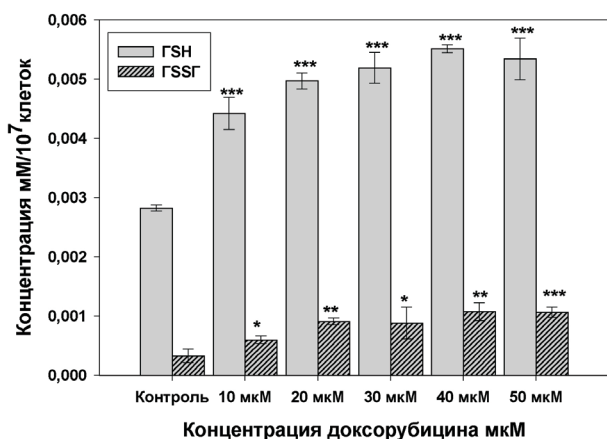


Рис. 2. Содержание GSH и GSSG в клетках *S. Cerevisiae*, инкубированных в среде с разной концентрацией доксорубина. Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

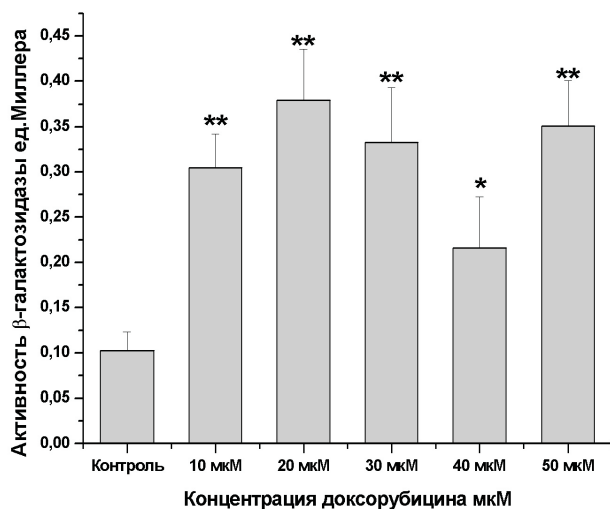


Рис. 3. Активность б-галактозидазы в клетках *S. Cerevisiae*, инкубированных в среде с разной концентрацией доксорубина. Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

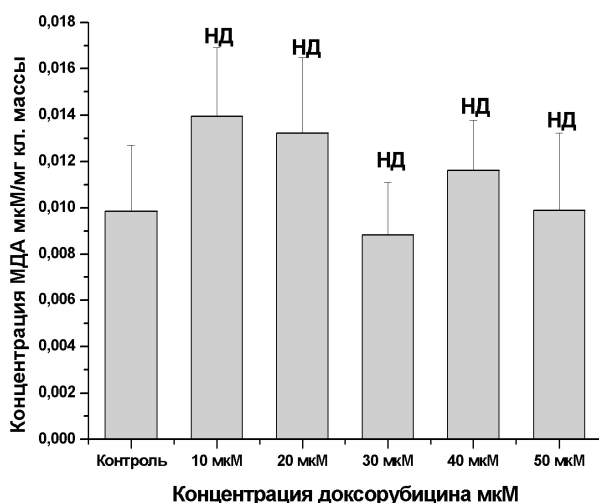


Рис. 4. Концентрация малонового диальдегида в клетках *S. Cerevisiae*, инкубированных в среде с разной концентрацией доксорубина. Примечание: НД – различие недостоверно.

GSH/GSSG составляло $7,52 \pm 1,08$ ($p > 0,05$); $5,51 \pm 0,46$ ($p < 0,01$); $6,38 \pm 2,39$ ($p > 0,05$); $5,19 \pm 0,63$ ($p < 0,01$) и $5,05 \pm 0,70$ ($p < 0,01$), соответственно.

Наибольшая активность β -галактозидазы и, соответственно, наибольшая экспрессия гена рибонуклеотидредуктазы-3 наблюдалась при концентрации доксорубина в ростовой среде равной 20 мкМ, а минимальная активность при концентрации доксорубина 40 мкМ (рис. 3).

Содержание малонового диальдегида при инкубации клеток в среде, содержащей ДОК, не отличалось от контроля (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют, что ДОК вызывает увеличение внутриклеточного содержания GSH у *S. cerevisiae*. Сам по себе факт роста концентрации GSH в ответ на добавление в ростовую среду доксорубина не является необычным и уже отмечался в экспериментах на культурах эукариотических клеток [4]. Однако наши данные не согласуются с многочисленными фактами, свидетельствующими о снижении концентрации GSH в ответ на введение доксорубина, в частности, в предыдущих работах мы отмечали, что в ответ на введение крысам доксорубина происходит снижение концентрации GSH в почках [2].

Расхождение данных, полученных на эукариотической модели *S. cerevisiae* с экспериментальными данными, полученными на животных, по нашему мнению, можно объяснить различной доступностью глюкозы. Окисление глюкозы в пентозо-фосфатных путях является основным источником НАДФН₂ для клетки, и следовательно, восстановленных эквивалентов в виде GSH. *S. cerevisiae* культивировались в среде с высоким содержанием глюкозы. В то же время клетки почек экспериментальных животных могли испытывать дефицит в глюкозе.

Глутатион восстановленный – низкомолекулярный содержащий серу трипептид, который может легко окисляться и быстро восстанавливаться, в этой связи он участвует во многих биохимических и фармакологических реакциях, регулирует экспрессию генов и апоптоз [15]. Показано, что отсутствие адаптивного адекватного увеличения GSH способствует большему повреждающему действию свободных радикалов [16]. Свободные радикалы могут вести к апоптозу, в частности, это показано при гентамициновой нефротоксичности [17]. При остром пуромидиновом нефрозе окислительный стресс ведет к развитию апоптоза, что коррелирует с уровнем протеинурии у Sprague-Dawley крыс [18].

Следует отметить значение полиморфизма генов, ответственных за реакцию организма на оксидативный стресс [15]. Кроме того, разные ткани одного и того же организма по-разному отвечают на введение ДОК [19,20]. Большую подверженность сердца токсическому действию ДОК объясняют низкой активностью антиоксидантных ферментов, в отличие от тканей печени и почек [21].

Доксорубин способен принимать электрон и восстанавливаться до семихинона [22]. Доксорубин в форме семихинона является свободным радикалом и способен восстанавливать кислород до супероксид анион-радикала. В ходе реакции с кислородом, кроме супероксид анион-радикала, генерируется исходная форма доксорубина (т.е. хинон). Такие свойства доксорубина делают возможным повреждение ДНК либо непосредственно свободными радикалами, либо их продуктами.

Полученные нами данные свидетельствуют, что экспрессия RNR3 достигала максимума при 20 мкмольях, при дальнейшем росте концентрации доксорубина степень экспрессии RNR3 несколько снижалась.

Интересно, что легкая острая гентамициновая нефротоксичность предохраняет почки от хронических структурных изменений у крыс с односторонней нефрэктомией и адриамициновым нефрозом [17]. Механизм протективного действия низких доз гентамицина не ясен, однако аминокликозиды в низких дозах при кратковременном применении могут увеличивать клеточную пролиферацию [23].

Увеличение экспрессии RNR3 происходило на фоне повышения концентрации GSH. Фермент рибонуклеотид редуктаза восстанавливает рибозу до дезоксирибозы, используя при этом в качестве доноров водорода глутаредоксин и тиоредоксин. Глутаредоксин, окисляясь в реакции восстановления рибонуклеотидов, сам восстанавливается за счет окисления глутатиона [24].

В процессе репарации ДНК также необходимы дополнительные количества рибозы, которая синтезируется в ходе реакций пентозо-фосфатных путей. Кроме образования рибозы, в ходе реакций пентозо-фосфатных путей происходит восстановление двух молекул НАДФ⁺ до НАДФН₂, что также может вызвать увеличение концентрации GSH [25]. Таким образом, увеличение экспрессии гена рибонуклеотид редуктазы сопровождается синтезом дополнительного количества GSH.

Несмотря на рост содержания GSH в ответ на увеличение концентрации доксорубина, отношение GSH/GSSG уменьшалось, что свидетельствует о снижении окислительно-восстановительного

потенциала [26]. Такой эффект является следствием редокс-циклической активности ДОК.

Таким образом, доксорубин вызывает рост внутриклеточной концентрации GSH в клетках *S. Cerevisiae*, что опосредуется через экспрессию гена RNR3. Одновременно с этим наблюдается рост концентрации GSSG, как результат редокс-циклической активности ДОК. Отмеченное в предыдущих наших работах снижение GSH в почках крыс в ответ на введение ДОК может быть связано с недостаточной обеспеченностью клеток почек глюкозой, в результате чего инициируемое ДОК повышение концентрации GSH через активацию экспрессии гена RNR3 не может реализоваться, тогда как редокс-циклическая активность доксорубина не снижается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При инкубации *S. cerevisiae* в среде, содержащей ДОК и глюкозу, увеличение GSH компенсирует избыточное образование свободных радикалов и не ведет к свободно-радикальному повреждению биомолекул. В почках животных при введении ДОК не обеспечивается достаточной концентрации GSH и в этих условиях наблюдается избыток свободных радикалов за счет редокс циклических реакций ДОК. Одной из возможных причин дефицита GSH в клетках почек животных при введении ДОК является дефицит или недостаточное поступление глюкозы в клетки. Представленные данные открывают перспективу новых подходов к профилактике токсического действия ДОК на почки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Gewirts DA. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol* 1999;57:727-741
2. Саенко ЮВ, Шутов АМ, Напалкова СМ, Селиванова ОС. Эритропоэтин снижает проявления оксидативного стресса, индуцированного доксорубином, в почках крыс. *Нефрология* 2005;9(2):96-100
3. Lu SC. Regulation of hepatic glutathione synthesis: current concepts and controversies. *FASEB J* 1999;13:1169-1183
4. Pinkus R, Weiner LM, Daniel V. Role of quinine-mediated generation of hydroxyl radicals in the induction of glutathione S-transferase gene expression. *Biochemistry* 1995;34: 81-88
5. Doroshow JH, Synold TW, Somlo G et al. Oxidative DNA base modifications in peripheral blood mononuclear cells of patients treated with high-dose infusion doxorubicin. *Blood* 2001;97:2839-2845
6. Elledge SJ, Davis RW. Two genes differentially regulated in the cell cycle and by DNA-damaging agents encode alternative regulatory subunits of ribonucleotide reductase. *Genes Dev* 1990;4:740-751
7. Miranda-Vizuete A, Rodri'guez-Ariza A, Toribio F, et al. The levels of ribonucleotide reductase, thioredoxin, glutaredoxin 1, and GSH are balanced in *Escherichia coli* K12. *J Biol Chem* 1996;271(32):19099-19103
8. Goffeau A, Barrell BG, Bussey B et al. Life with 6000 genes. *Science* 1996;274: 546-567
9. Buschini A, Poli P, Rossi C. *Saccharomyces cerevisiae*

as an eukaryotic cell model to assess cytotoxicity and genotoxicity of three anticancer anthraquinones. *Mutagenesis* 2003;18:26-36

10. Berlin V, Brill JA, Trueheart J et al. Genetic screens and selections for cell and nuclear fusion mutants. *Methods in Enzymology* 1991;194:774-792

11. Gietz RD, Woods RA. Transformation of yeast by lithium acetate/single-stranded carrier DNA/polyethylene glycol method. *Methods in Enzymology* 2002;350: 87-96

12. Jia X, Xiao W. Compromised DNA repair enhances sensitivity of the yeast *RNR3-LacZ* genotoxicity testing system. *Toxicological Science* 2003;75:82-88

13. Guarente L. Yeast promoters and *lacZ* fusions designed to study expression of cloned genes in yeast. *Methods Enzymol* 1983;101:181-191

14. Baker MA, Cerniglia GJ, Zaman A. Microtiter plate assay for the measurement of glutathione and glutathione disulfide in large numbers of biological samples. *Anal Biochem* 1990;190:360-365

15. Jefferies H, Coster J, Khalil A et al. Glutathione ANZ. *J Surg* 2003;73:517-522

16. Kannan K, Jain SK. Oxidative stress and apoptosis. *Pathophysiology* 2000;7:153-163

17. Martinez-Salvado C, Eleno N, Morales AI et al. Gentamicin treatment induced simultaneous mesangial proliferation and apoptosis in rats. *Kidney Int* 2004;65:2161-2171

18. Rincon J, Romero M, Viera N et al. Increased oxidative

stress and apoptosis in acute puromycin aminonucleoside nephrosis. *Int J Exp Path* 2004;85:25-33

19. Liu QY, Tan BK. Relationship between anti-oxidant activities and doxorubicin-induced lipid peroxidation in P388 tumour cells and heart and liver and mice. *Clinical and experimental pharmacology and Physiology* 2003;30:185-188

20. Liu QY, Tan BK. Dietary fish oil and vitamin E enhance doxorubicin effects in P388 tumor-bearing mice. *Lipids* 2002;37:549-556

21. Doroshow JH, Locker GY, Myers CE. Enzymatic defenses of the mouse heart against reactive oxygen metabolites: Alterations produced by doxorubicin. *J Clin Invest* 1980;65:128-135

22. Powis G. Free radical formation by antitumor quinones. *Free Rad Biol Med* 1989;6:63-101

23. Toubeau G, Laurent G, Carlier MB et al. Tissue repair in rat kidney cortex after short treatment with aminoglycosides at low doses. *Lab invest* 1986;54:385-393

24. Arner ESJ, Holmgren A. Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase. *Eur J Biochem* 2000; 267:6102-6109

25. Schafer QF, Buettner GR. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Rad Biol Med* 2001;30: 1191-1212

26. Klatt P, Lamas S. Regulation of protein function by S-glutathiolation in response to oxidative stress. *Eur J Biochem* 2000;267:4928-4944

Поступила в редакцию 14.06.2006 г.

© А.А.Пепанян, П.А.Казарян, А.У.Асоян, С.С.Дагбашян, 2006
УДК 616.61-092:614.876]-092.4

А.А. Пепанян, П.А. Казарян, А.У. Асоян, С.С. Дагбашян

МЕМБРАННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ПОЧЕЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ РАДИАЦИОННОМ ПОРАЖЕНИИ

A.A. Papanyan, P.A. Khazaryan, A.U. Asoyan, S.S. Dagbashyan

MEMBRANE ASPECTS OF PATHOGENESIS OF RENAL COMPLICATIONS CAUSED BY RADIATION INJURY

Научный отдел гематологического центра Министерства здравоохранения Республики Армения, г. Ереван

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить особенности изменения основных классов мембранных фосфолипидов и активности некоторых мембраносвязанных ферментов (Na/K-, Mg- и Ca-АТФаз, 5'-нуклеотидазы) при лучевой патологии. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследования проводились на белых крысах-самцах массой 140-160 г. Животных подвергали однократному общему облучению в дозе 3 Гр. Исследование проводилось на 10-й день после облучения в микросомальной фракции клеток почечной ткани. Фракционирование фосфолипидов осуществляли методом тонкослойной хроматографии. Изменение АТФазной и 5'-нуклеотидазной активности регистрировали по приросту неорганического фосфора. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено существенное активирование 5'-нуклеотидазы и усиление общей АТФазной и Mg-АТФазной активности в клетках почечной ткани на фоне статистически достоверного подавления деятельности как Na/K-, так и Ca-АТФазы. Отмеченные изменения сопровождаются значительным снижением содержания фосфатидилхолинов с одновременным повышением уровня фосфатидных кислот, дифосфоглицеринов и фосфатидилсеринов. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Ионизирующее облучение характеризуется нарушением деятельности мембраносвязанных ферментов и перераспределением качественного и количественного состава фосфолипидов мембран клеток почечной ткани. Наблюдающееся при этом изменение липид-липидных и липид-белковых взаимоотношений в мембранах клеток почечной ткани может привести к нарушению функционального состояния почек.

Ключевые слова: почки, ионизирующее облучение, мембрана, 5'-нуклеотидаза, Na/K-, Mg- и Ca-АТФазы, фосфолипиды.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study specific changes of the main classes of membrane phospholipids and activity of some membrane-bound enzymes (Na/K-, Mg- and Ca-ATPases, 5'-nucleotidase) in radiation pathology. **MATERIALS AND METHODS.** The investigation was performed in white male rats with body mass 140-160 g. The animals were exposed to a single 3 Gr dose of general irradiation. On the 10th day after irradiation a microsomal fraction of the renal tissue cells was studied. The phospholipids fraction was performed by the method of thin-layer chromatography. Changes to the ATPase and 5'-nucleotidase activity were registered by the growth of non-organic phosphorus. **RESULTS.** Essential activation of 5'-nucleotidase and enhancement of total ATPase and Mg-ATPase activities in the renal tissue cells was established against the background of statistically reliable inhibition of Na/K-ATPase, as well as Ca-ATPase activities. The changes observed were accompanied by a significant decrease of the content of phosphatidylcholines with a simultaneous increase of the level of phosphatide acids, diphosphoglycerides and phosphatidylserines. **CONCLUSION.** Ionizing irradiation is characterized by a disturbance of the function of membrane-bound enzymes and redistribution of the qualitative and quantitative contents of phospholipids of the renal tissue cell membranes. The changes observed in the lipid-lipid and lipid-protein interrelations in the membranes of the renal tissue cells can cause a disturbance of the functional state of the kidneys.

Key words: kidney, ionizing irradiation, 5'nucleotidase, membrane, Na/K-, Mg- and Ca-ATPases, phospholipids.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы резко повысилось внимание исследователей к нарушениям, возникающим в стабильных (в цитокинетическом отношении) высокодифференцированных тканях, не ответственных за непосредственный исход лучевого поражения. При этом изучается их роль как в процессах восстановления, так и в развитии отдаленных последствий облучения [1, 2]. К числу таких тканей относится и почечная ткань.

Показано, что почка как полифункциональный орган, участвующий в обеспечении гомеостаза внут-

ренней среды организма, кроветворении и обмене веществ, играет важную роль в развитии постлучевой реакции. Хорошо растворимые радиоактивные вещества из крови и тканевой жидкости достаточно быстро фильтруются в почках и выводятся из организма с мочой. При этом происходит облучение ткани почек с последующим развитием в ней перитубулярного некроза, повреждения сосудов, глинизации клубочков, что в итоге приводит к гипертензии и атрофии почек. Между тем нефросклероз и артериолосклеротические повреждения играют важную роль в патогенезе опухолей почек [3-7].

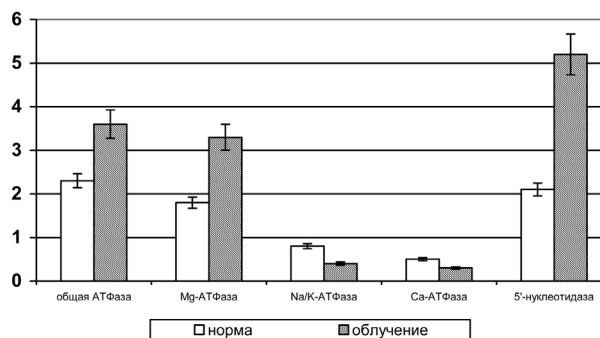
Известно, что в выполнении основных функций почек важное значение имеет состояние мембранных структур почечных клеток. С другой стороны, мембранам на основании их многосторонних функциональных и регуляторных взаимосвязей с клеточным метаболизмом отводится роль одной из мишеней действия радиации на организм [8–11]. В связи с этим для выяснения возможных механизмов нарушения работы почек при лучевом воздействии, равно как и для обоснованного подхода к выбору фармакологических средств терапии, были исследованы мембранные аспекты поражения почечной ткани при данной патологии путем изучения особенностей изменения основных классов мембранных фосфолипидов (ФЛ) и активности некоторых мембраносвязанных ферментов (Na/K-, Mg- и Ca-АТФаз, 5'-нуклеотидазы).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на белых крысах-самцах массой 140–160 г. Животные подвергались однократному общему облучению в дозе 3 Гр с помощью установки РУМ-17 при силе тока – 18 мА, напряжении – 187 кВ, мощности дозы – 0,26 Гр/мин и кожно-фокусном расстоянии – 60 см. Животных забивали на 10-й день после облучения (в разгар лучевой патологии). В исследованиях использовали микросомальные фракции клеток почечной ткани, полученные общепринятым методом дифференциального центрифугирования при 17 000 g.

Активность Na/K- и Ca-АТФаз определяли по разнице между общей и Mg-АТФазной активностями. При этом в случае Na/K-АТФазы измерение проводили в присутствии и отсутствии 0,1 мМ убаина, а в случае Ca-АТФазы – в присутствии и отсутствии 0,1 мМ CaCl_2 [12]. Оценку 5'-нуклеотидазной активности осуществляли по методу L. Muszbek et al. [13]. Изменение АТФазной и 5'-нуклеотидазной активности регистрировали по приросту неорганического фосфора в инкубационной среде, а активности выражали в микромолях $\Phi_{\text{н}}/\text{ч}/\text{мг}$ белка. Содержание белка в пробах определяли по методу О.Н. Lowry et al. [14].

Общие липиды экстрагировались из ацетоновых порошков почечной ткани в смеси растворителей метанол: хлороформ. Фракционирование ФЛ осуществляли методом одномерной тонкослойной хроматографии [15] в модификации П.А. Казаряна [16] на закрепленном слое силикагеля марки ЛС (Чехия). Для разделения использовали систему растворителей хлороформ – метанол – вода. В каждой фракции определяли содержание липидного фосфора [17], а количество ФЛ выражали в мг $\Phi/\text{г}$ ткани.



Изменение активности мембраносвязанных ферментов в почечной ткани при облучении (в микромолях $\Phi_{\text{н}}/\text{мг}$ белка). По горизонтальной оси: общая АТФаза, Mg- АТФаза, Na/K-АТФаза, Ca-АТФаза и 5'-нуклеотидаза. По вертикальной оси: активность мембраносвязанных ферментов в микромолях неорганического фосфора на мг белка. Белые столбики – активность ферментов в норме. Заштрихованные столбики – активность на 10-й день после ионизирующего облучения.

Цифровой материал подвергался статистической обработке с учетом критерия достоверности Фишера-Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о существенном изменении активности некоторых мембраносвязанных ферментов в почечной ткани при радиационном воздействии (рисунок). Так, показано заметное (на 48,5 %) повышение общей АТФазной активности на 10-й день облучения. На этом фоне отмечается двукратное усиление деятельности Mg-АТФазы.

Согласно полученным данным (рисунок), при облучении наблюдается статистически достоверное подавление активности Na/K- и Ca-АТФаз (на 59,2% и 42,3% соответственно), выступающих в роли ферментных эквивалентов Na-евого и Ca-евого насосов.

Установлено, что наиболее существенным изменениям подвергается активность 5'-нуклеоти-

Таблица 1
Абсолютное содержание индивидуальных и общих фосфолипидов почечной ткани при облучении (в мг $\Phi_{\text{н}}/\text{г}$ ткани)

Фосфолипиды	Норма	Облучение
Лизофосфатидилхолины	27,1 ± 1,2	49,2 ± 1,8 ***
Фосфоинозитиды	45,8 ± 1,2	64,4 ± 1,7 **
Сфингомиелины	102,3 ± 8,5	97,6 ± 3,6
Фосфатидилхолины	337,1 ± 10,0	92,0 ± 4,0 ***
Фосфатидилэтаноламины	209,5 ± 13,1	224,3 ± 5,1
Фосфатидилсерины	41,4 ± 1,7	124,0 ± 3,5 ***
Фосфатидные кислоты	12,1 ± 0,7	92,4 ± 3,9 ***
Дифосфатидилглицерины	15,3 ± 0,5	74,9 ± 5,7 ***
Суммарные фосфолипиды	726,9 ± 28,9	881,9 ± 18,4 *

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; без обозначений – данные статистически недостоверны.

Фосфолипид-фосфолипидные соотношения в почечной ткани при облучении

Фосфолипид-фосфолипидные соотношения	Норма	Облучение
Нейтральные ФЛ / кислые ФЛ	5,9 ± 0,8	1,30 ± 0,1**
Холинсодержащие ФЛ / аминсодержащие ФЛ	1,8 ± 0,2	0,5 ± 0,06*
Лизофосфатидилхолины / фосфатидилхолины	0,1 ± 0,02	0,5 ± 0,07**
Фосфатидилхолины / фосфатидные кислоты	27,9 ± 2,5	1,0 ± 0,2***
Фосфатидилэтаноламины / фосфатидилхолины	0,6 ± 0,08	2,4 ± 0,1***
Фосфатидилхолины / сфингомиелины	3,3 ± 0,1	0,9 ± 0,04**

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; без обозначений – данные статистически не достоверны.

дазы: она увеличивается более чем в 2,5 раза по сравнению с нормой ($P < 0,001$).

Выраженные изменения регистрируются и в фосфолипидном спектре почечных клеток облученных крыс (табл. 1). Так, 10-й день радиационного поражения характеризуется увеличением общего пула ФЛ, преимущественно за счет резкого повышения уровней фосфатидных кислот (ФК) (в 7,6 раз), дифосфатидилглицеринов (ДФГ) (в 4,9 раз) и фосфатидилсеринов (ФС) (в 3 раза) по сравнению с контролем. Одновременно наблюдается заметное понижение доли фосфатидилхолинов (ФХ) на фоне увеличения концентрации лизофосфатидилхолинов (ЛФХ) (в 1,8 раза по сравнению с контролем). В этих условиях не отмечено статистически достоверных изменений в абсолютном содержании сфингомиелинов (СФМ) и фосфатидилэтаноламинов (ФЭ). Наблюдается лишь тенденция к увеличению уровня этих соединений.

Согласно полученным данным, наиболее информативными являются изменения коэффициентов ФЛ – ФЛ соотношений в почечной ткани (табл. 2). Ионизирующее облучение сопровождается значительным уменьшением коэффициентов отношений нейтральных ФЛ к кислым; холинсодержащих ФЛ (ФХ + СФМ), дислоцирующихся преимущественно в наружном слое мембраны, к аминсодержащим (ФЭ + ФС), локализованным в ее внутреннем слое; резким снижением коэффициентов отношений ФХ/ФК и ФХ/СФМ с одновременным заметным повышением величины отношений ФЭ/ФХ и ЛФХ/ФХ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований указывают на выраженное подавление активного транспорта ионов натрия, калия и кальция через мембрану почечных клеток при облучении. Как было показано в предыдущих работах [18], это в первую очередь связано с внутриклеточным дефицитом АТФ, ведь на активный транспорт ионов расходуется около 40% последнего. Одним из механизмов

Таблица 2

нарушения активности АТФазы при облучении может явиться и окисление SH-групп ферментов, приводящее к изменению структуры активного центра [19]. Ввиду того, что Mg-АТФаза считается причастной к пассивным транспортным процессам, становится очевидным, что резкое повышение ее активности при облучении обуславливает нарушение соотношения активного и пассивного транспорта в почечных мембранах. В свою оче-

редь накопление ионов кальция в цитоплазме (вследствие угнетения Са-АТФазы) может служить стимулирующим фактором для активации перекисного окисления липидов и фосфолипаз на уровне мембранных структур клеток, способно модулировать проницаемость мембран, приводя к внутриклеточным потерям физиологически важных ионов калия.

Резкое возрастание активности 5'-нуклеотидазы в почечной ткани при радиационном воздействии, возможно, происходит в результате передислокации фермента в поверхностную мембрану. Согласно некоторым данным [20], увеличение активности 5'-нуклеотидазы сопровождается канцерогенез и старение клетки.

Одной из существенных причин пострадиационного нарушения активности ферментов является трансформация их липидного окружения [8, 21]. Известно, что физиологическая роль липидной фазы мембранных структур заключается в создании микроокружения, обеспечивающего конформационную стабильность мембраносвязанных белков-ферментов.

Резкое снижение уровня ФХ (превалирующих в почечной ткани) при облучении, сопровождающееся одновременным повышением доли ЛФХ, приводит к увеличению величины отношения ЛФХ/ФХ, указывая на активирование процессов деградации мембранных ФЛ-глицеролипидов. ЛФХ, жирные кислоты и продукты перекисидации, образующиеся в процессе деградации ФЛ, принимают участие в патологических механизмах ряда заболеваний, в том числе и нефрологических, вызывая главным образом нарушение проницаемости сосудистых стенок. Они могут осуществлять ингибирование окислительного фосфорилирования, подавление активности Na/K- и Са-АТФаз, стимуляцию аденилатциклазы, усиление пассивного входа кальция в цитоплазму и другие метаболические нарушения.

В механизме уменьшения количества ФХ не исключается и возможность ингибирования его синтеза из ФК. Отмечающееся при этом значи-

тельное накопление ФК – промежуточных продуктов биосинтеза ФЛ, обусловленное, по-видимому, активацией фосфолипазы Д, может привести к нарушению структуры почечных мембран. ФК, как известно, являются природными ионофорами кальция и вместе с фосфоинозотидами (ФИ) играют существенную роль в мобилизации ионов кальция в клетке, что вызывает нарушение проницаемости и приводит к деструкции мембран.

Обращает к себе внимание достаточно высокое содержание ДФГ в патологически измененной почечной ткани, что, на наш взгляд, является компенсаторным и направлено на поддержание стабильности клеточных мембран за счет взаимодействия ДФГ с белковыми компонентами.

В результате качественных и количественных перестроек отдельных представителей мембранных фосфатидов-глицеридов обеспечивается определенная текучесть мембраны, изменение которой приводит к развитию конформационных нарушений мембранных протеинов. Вследствие этого наблюдаются существенные отклонения в активности как мембраносвязанных ферментов, так и рецепторных белков, утрачивающих свою эффективность в отношении раздражителей.

Одним из показателей повышения микровязкости в условиях патологии считается увеличение соотношения ФЭ/ФХ [22]. По нашим данным, коэффициент этого соотношения в почечной ткани резко возрастает при лучевом поражении (см. табл. 2). Примечательно, что эти результаты коррелируют с полученными нами данными по уменьшению активности мембраносвязанных Na/K- и Ca-АТФаз. Возможно, повышение микровязкости приводит к устранению кооперативных взаимодействий между АТФ-связывающими центрами и предотвращает «сшивание» α -субъединиц исследуемых ферментов, что обуславливает отрицательную кооперативность по субстрату и приводит к снижению их активности.

Необходимо отметить, что несмотря на подавление активности Na/K-АТФазы наблюдается заметное возрастание количества ФС (липидов-эффекторов Na/K-АТФазы). Как известно, для нормального функционирования Na/K- и Ca-АТФаз необходимы также стабильные концентрации ФХ и ФИ [23]. Регистрируемая в этих условиях относительно стабильная концентрация ФЭ позволяет предположить, что последние выступают в роли регулирующего, лимитирующего фактора в реакциях трансформации $ФС \leftrightarrow ФЭ \leftrightarrow ФХ$ в обоих направлениях, что, по всей вероятности, не лишено определенного биологически оправданного значения в процессах регуляции функционального состо-

яния мембран в условиях радиационного поражения. Важно отметить, что ФЭ являются также реактивирующими липидами Mg-АТФазы, в свою очередь играющей немаловажную роль в регуляции проницаемости мембран.

Активность 5'-нуклеотидазы регулируется состоянием текучести наружной половины мембранного бислоя (СФМ/ФХ). Многократное повышение активности фермента в нашем эксперименте, несомненно, обусловлено повышением величины отношения СФМ/ФХ за счет резкого снижения уровня ФХ.

Примечательно, что содержание СФМ в нашем эксперименте не подвергается статистически достоверным изменениям. Вероятно, это обусловлено их относительно меньшей, чем у других ФЛ, степенью обмениваемости. СФМ в мембране играют важную роль в обеспечении гомеостаза холестерина, выступая в клетке в качестве его акцептора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно констатировать, что ионизирующее облучение характеризуется нарушением деятельности мембраносвязанных ферментов и перераспределением качественного и количественного состава ФЛ мембран клеток почечной ткани. Наблюдающиеся при этом изменения липид-липидных и липид-белковых взаимоотношений сопровождаются существенными пертурбациями со стороны важнейших функций мембранных образований, включая транспортные и мессенджерные процессы, рецепцию эндогенных метаболически активных соединений, механизмы клеточных контактов и др. Это, в свою очередь, может явиться серьезной предпосылкой для нарушения функционального состояния почек при облучении, и следовательно – всего организма в целом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kholodova NB, Kuznetsova GD, Zubovskii GA. The late sequale of radiation exposure of the nervous system. *Zh Nevropatol Psykhiatr Imm SS Korsakova* 1996; 96(5): 29
2. Geraci IP, Jackson KL, Mariano MS et al. Kidney and lung injury in irradiated rats protected from acute death by partial-body shielding. *Rad Res* 1990; 122(1): 95-100.
3. Демин ВБ. Морфометрическая оценка реакции нефронов почки на различные дозы облучения. В: *Клеточно-тканевые механизмы адаптации к действию повреждающих факторов*, Омск, 1990; 74-76
4. Law NP, Ahier RG, Coultas PG. The role of vascular injury in the radiation response of mouse kidney. *Brit J Cancer* 1986; 53[Suppl 7]: 327-329
5. Williams MV. The cellular basis of renal injury by radiation. *Brit J Radiol* 1986; [Suppl 19]: 61-64
6. Prescott DM, Hoopes PJ, Thrall DE. Modification of radiation damage in the canine kidney by hyperthermia: a histologic and functional study. *Radiat Res* 1990; 124(3): 317-325

7. Krochak RJ, Baker DG. Radiational nephritis. Clinical manifestation and pathophysiological mechanisms. *Urologia* 1986; 27(5): 389-396
8. Бурлакова ЕБ, Шишкина ЛР. Роль липидов мембран в пострadiационной модификации лучевого поражения клеток. *Инф Бюл Научн Совещ АН СССР по пробл радиобиол* 1989; 35: 11-12
9. Бездробный ЮВ. Современное состояние вопроса о роли плазматической мембраны в лучевом повреждении клеток млекопитающих. Мат Всес Конф «Актуальные проблемы радиационной биологии и радиационной генетики», Обнинск, 1990: 19-21
10. Кожемякин ЛА, Краевой СА. Молекулярные механизмы воздействия ионизирующих излучений. *Военно-мед журнал* 1993; 4: 33-37
11. Bulanova KJa, Gerasimovich NN, Milyutin AA et al. The effect of low doses g-radiation on membrane structure of cells with various functional specialization. Xth IntCong. of Radiation Research, Abstr., Wizzburg, Germany 1995; 1: 12-13
12. Ratbun WB, Betlach MV. Estimation of enzymically produced orthophosphate in the presence of cysteine and adenosine triphosphate. *Analyt Biochem* 1969; 28(1): 436-445
13. Muszbek L, Szabo T, Fesus L. *Analyt Biochem* 1977; 77: 286-288
14. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL et al. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193(1): 265-270
15. *Хроматография в тонких слоях*. Под ред. Э.Шталя, Москва, 1965; 508
16. Казарян ПА, Элоян ДВ. *Хроматографические методы*. Москва: ЦОЛИУВ, 1982; 40
17. Светашев ВИ. *Микротехника анализа липидов и ее использование*. Автореф дис ... канд хим наук, Владивосток, 1973; 25
18. Пепанян АА, Казарян ПА, Аветисян АА и др. Нарушение биоэнергетических процессов и возможность их коррекции при радиационном поражении. *Нейрохимия* 2002; 19: 235-238
19. Дворецкий АИ, Айрапетян СН, Шаинская АМ, Чеботарев ЕЕ. *Трансмембранный перенос ионов при действии ионизирующей радиации на организм*. Киев, Наукова думка, 1990; 110
20. Нагиев ЭР. Влияние ионизирующей радиации и физической нагрузки на активность 5'-нуклеотидазы печени крыс. *Укр Биохим Журн* 1995; 119(6): 631-633
21. Рыскулова СТ. *Радиационная биохимия плазматических мембран*. Москва, Энергоатомиздат, 1986; 127
22. Karageuzyan KG. Oxidative stress in the molecular mechanism of pathogenesis at different diseased states of organism in clinics and experiment. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005 Feb; 4(1): 85-98
23. Дагбашян СС, Пепанян АА, Казарян ПА и др. Оценка липид-белковых и липид-липидных взаимоотношений при агрессивных неходжкинских лимфомах. *Новое в гематологии и трансфузиологии*, Киев, 2006; 5: 165-169

Поступила в редакцию 19.07.2006 г.

© В.А.Кашуро, С.И.Глушков, А.И.Карпищенко, Т.М.Новикова, Т.И.Глушкова, Л.В.Минаева, С.А.Сибирев, 2006
УДК 616-002.16-08:577.152.1]-092.4

*В.А. Кашуро, С.И. Глушков, А.И. Карпищенко, Т.М. Новикова,
Т.И. Глушкова, Л.В. Минаева, С.А. Сибирев*

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА В ТКАНЯХ ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ПОВТОРНОМ ВВЕДЕНИИ ЦИКЛОФОСФАНА

*V.A. Kashuro, S.I. Glushkov, A.I. Karpishchenko, T.M. Novikova,
T.I. Glushkova, L.V. Minaeva, S.A. Sibirev*

THE STATE OF THE GLUTATHIONE SYSTEM IN PARENCHYMAL ORGAN TISSUES OF LABORATORY ANIMALS AFTER REPEATED ADMINISTRATION OF CYCLOPHOSPHAMIDE

Кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Комплексное изучение состояния системы глутатиона и интенсивности процессов перекисного окисления липидов в тканях печени и почек белых беспородных крыс при повторных введениях циклофосфана (ежедневно в течение 3-10 дней в дозах 20 и 40 мг/кг массы на каждое введение). **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Спектрофотометрическое определение концентрации восстановленного глутатиона, сульфгидрильных групп белков, малонового диальдегида, диеновых конъюгатов и активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы, каталазы в тканях 50 животных. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показано, что данная форма интоксикации сопровождается выраженными изменениями состояния системы глутатиона в тканях печени и почек отравленных животных (снижение содержания сульфгидрильных групп белков, нарушения активности глутатионредуктазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы), активацией процессов перекисного окисления липидов. Обсуждены причины возникновения данных биохимических сдвигов, их межтканевые отличия и их роль в реализации цитотоксического действия циклофосфана. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Установлена патогенетическая роль истощения функциональных возможностей системы глутатиона и активации свободнорадикальных процессов в реализации цитотоксического действия алкилирующих препаратов.

Ключевые слова: циклофосфан, глутатион, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа, глутатионредуктаза, глутатионтрансфераза, малоновый диальдегид.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to carry on a complex study of the state of the glutathione system and intensity of lipid peroxidation processes in the liver and kidney tissues in white rats after repeated administration of cyclophosphamide (daily during 3-10 days, in doses 20 and 40 mg/kg in each injection). **MATERIAL AND METHODS.** The concentration of reduced glutathione, sulfhydryl groups of proteins, malondialdehyde, diene conjugates and activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase, glutathionereductase, glutathioneperoxidase, glutathione-S-transferase, catalase was determined spectrophotometrically in tissues of 50 animals. **RESULTS.** It was shown that this form of intoxication was accompanied by pronounced changes in the state of the glutathione system in the liver and kidney tissue of the poisoned animals (lower content of sulfhydryl groups of proteins, impaired activity of glutathionereductase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, glutathione-S-transferase, glutathioneperoxidase), activation of lipid peroxidation processes. The causes of the appearance of these biochemical shifts, their tissue distinctions were discussed as well as their role in realization of the cytotoxic effect of cyclophosphamide. **CONCLUSION.** The pathogenetic role of a depletion of functional possibilities of the glutathione system was established as well as activation of free radical processes in realization of the cytotoxic effect of alkylating drugs.

Key words: cyclophosphamide, glutathione, glucose-6-phosphate dehydrogenase, malondialdehyde, glutathionereductase, glutathionetransferase.

ВВЕДЕНИЕ

Циклофосфан (ЦФ) является широко используемым противоопухолевым препаратом, который, обладая супрессивной активностью (в отношении как пролиферирующих, так и «покоящихся» иммунокомпетентных клеток – В-лимфоцитов, Т-хелпер-

ных лимфоцитов, предшественников Т-супрессорных лимфоцитов, зрелых Т-супрессорных лимфоцитов, предшественников эффекторных клеток), активно применяется в нефрологии при лечении гломерулонефрита и других заболеваний почек [1]. В то же время препарат не лишен ряда побочных

эффектов, связанных с токсическим поражением тканей паренхиматозных органов [2].

В организме человека и животных, преимущественно в гепатоцитах, под действием микросомальных монооксигеназ происходит метаболическая активация ЦФ, сопровождающаяся повышенной нагрузкой активных форм кислорода, что и приводит к повреждениям различных макромолекулярных структур клетки (нуклеиновых кислот, ферментов, липидов биомембран) за счет алкилирования реакционно-способными метаболитами и запуска процессов свободнорадикального окисления [3]. Роль системы глутатиона в детоксикации ЦФ заключается в конъюгации некоторых его метаболитов [4, 5], в защите клетки от повреждающего действия свободных радикалов [6], а также в виде участия в процессах репарации поврежденных макромолекул.

Учитывая, что в клинической практике применяется курсовая терапия ЦФ, изучение закономерностей ответа системы глутатиона на токсическое воздействие ЦФ при повторных введениях экспериментальным животным представляет несомненный интерес.

Целью работы явилось изучение показателей системы глутатиона и интенсивности перекисного окисления липидов в тканях печени и почек белых беспородных крыс (самцов) при повторном введении циклофосфана.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 50 белых беспородных крысах-самцах массой 190–210 г, приобретенных в питомнике Рапполово РАМН. Цитотоксическое действие циклофосфана моделировали введением препарата в дозе 20 мг/кг и 40 мг/кг массы животного (при внутрибрюшинном введении в виде 2% водного раствора). Длительность введения составила до 10 дней.

Животным контрольной группы по такой же методике внутрибрюшинно вводили физиологический раствор (0,5 мл/100 г массы). Количество животных в каждой группе составляло 5 особей.

После введения токсиканта через 1, 3, 5, 7, 10 суток животные были декапитированы. Извлеченные печень и почки отмывали холодным физиологическим раствором от крови в течение 35–50 сек. после декапитации и замораживали в жидком азоте, в котором они хранились до момента исследования.

В гомогенатах тканей печени и почек, приготовленных на 0,1 М калий-фосфатном буфере с pH 7,4, проводили определение концентрации восстановленного глутатиона (ВГ), сульфгидрильных

групп белков (СГ), малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК). Общую активность глутатионредуктазы (ГР), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-Ф-ДГ), глутатионпероксидазы (ГП) и глутатион-S-трансферазы (ГТ) определяли в цитозольной фракции, полученной методом дифференциального центрифугирования.

Концентрацию ВГ определяли методом G.L.Ellman [7] в модификации, заключающейся в осаждении белка 20% раствором сульфосалициловой кислоты; содержание СГ – по методике G.Bellomo [8]; концентрацию МДА – по методу M.Uchiyama [9], определение концентрации ДК осуществляли по методике И.Д.Стальной (1977) в нашей модификации. Активность ГР определяли по методу I.Carlborg, B.Mannervik [10], Г-6-Ф-ДГ – по A.Kornberg [11], ГП – по методу А.Н.Гавриловой, Н.Ф.Хмары [12] с использованием в качестве субстрата гидроперекиси трет-бутила, ГТ – по W.H.Nabig, W.B.Jakoby [13]. Расчет активности ферментов производили на грамм белка. Концентрацию белка определяли методом Лоури в модификации G.L.Peterson [14]. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Microsoft Excel» с использованием t критерия Стьюдента для двух несвязанных величин.

Одномоментно с биохимическими исследованиями проводилось морфологическое исследование образцов тканей печени и почек, для чего образцы этих органов помещались в нейтральный 10% раствор формалина. Гистологические препараты окрашивались гематоксилином-эозином.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное исследование позволило установить, что повторное введение циклофосфана длительностью от 1 до 10 дней в дозах 20 мг/кг, 40 мг/кг сопровождаются существенными изменениями состояния показателей системы глутатиона в тканях печени и почек отравленных животных.

При определении концентрации сульфгидрильных групп тканевых белков наиболее значимые изменения отмечались в тканях печени (табл. 1). Так, при введении дозы 20 мг/кг начало существенного снижения концентрации СГ приходилось на 3-й день эксперимента и по сравнению с интактной группой составило 8,5%, на 10-й день – 14,5%. При дозе 40 мг/кг концентрация СГ снизилась на 16,3% на 7-й день введения. В тканях почек изменение концентрации СГ было несколько иным: на 5-е сутки после введения циклофосфана в дозе 20 мг/кг концентрация СГ увеличилась в 1,3 раза, с последующим снижением при дальнейших введениях препарата.

**Динамика изменений концентрации
сульфгидрильных групп тканевых белков в тканях
различных органов белых беспородных крыс при
повторных введениях циклофосфана в дозах
20 мг/кг и 40 мг/кг (мкмоль/г ткани)**

Таблица 1

Группа исследования	Сроки исследования	Исследуемый орган	
		печень	почки
Контроль		18,61±0,43	11,40±0,94
Циклофосфан, 20 мг/кг	1 сут	18,85±0,74	12,50±0,69
	3 сут	17,03±0,45*	12,95±0,75
	5 сут	17,03±0,63*	14,85±0,81*
	7 сут	16,63±0,35*	14,35±2,18
	10 сут	15,91±0,69*	13,84±1,93
Циклофосфан, 40 мг/кг	1 сут	17,30±0,50*	12,80±0,67
	3 сут	17,15±0,34*	10,94±1,53
	5 сут	15,84±0,49*	10,31±0,67
	7 сут	15,57±0,31*	9,81±1,12

* – достоверность отличия $p<0,05$ по сравнению с группой контроля.

Сравнительная оценка влияния двух исследуемых доз при различной длительности введения ЦФ на активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в тканях отравленных животных позволила выявить дозозависимый характер угнетения активности фермента (табл. 2). Во всех исследуемых тканях использование ЦФ в дозе 40 мг/кг вызывало наиболее длительное и глубокое снижение глюкозо-6-фосфатдегидрогеназной активности. Наиболее раннее и значительное снижение активности исследуемого фермента происходило в тканях печени, тогда как в тканях почек падение активности Г-6-Ф-ДГ отмечалось лишь на 7-е сутки эксперимента.

Проведенное исследование показало, что при повторном введении ЦФ отмечаются выраженные сдвиги со стороны активности ферментов антиоксидантной защиты – глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы.

Длительное введение ЦФ в невысоких дозах

сопровождается усилением ферментативной активности ГП в паренхиматозных тканях лабораторных животных, выраженность которого нивелируется по мере увеличения используемой дозы токсиканта. Наибольшее усиление активности ГП наблюдалось в тканях почек. Так, при отравлении ЦФ в дозе 20 мг/кг через 1 сутки отмечалось выраженное усиление активности фермента, которое достигало максимума через 3 дня введения препарата и увеличение по сравнению с контрольной группой составило в 1,42 раза ($p<0,05$). В тканях печени наблюдалось достоверное, но более умеренное по сравнению с почками усиление активности ГП с максимумом через 5 суток после введения токсиканта в дозе 20 мг/кг – на 36,6% ($p<0,05$), а затем появление тенденции к ее частичному снижению до значений ниже контрольных.

На направленность изменений активности ГТ в тканях отравленных животных существенно влияла величина вводимой дозы токсиканта: в тканях печени после введения токсиканта в дозе 20 мг/кг активность ГТ прогрессивно нарастала и через 7 суток в 2 раза ($p<0,05$) превышала значения интактного контроля. При введении дозы ЦФ 40 мг/кг первоначальное повышение активности ГТ через 1 сутки на 44,8% ($p<0,05$) сменялось ее угнетением на 28,2% ($p<0,05$) ниже значений контроля через 7 суток. Такая же зависимость направленности изменений активности ГТ от величины вводимой дозы ЦФ отмечалась в тканях почек, хотя в этом органе сдвиги были менее выраженными.

Повторное введение ЦФ в дозах 20 мг/кг и 40 мг/кг сопровождаются активацией процессов перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует накопление как начальных продуктов ПОЛ – ДК, так и конечных – МДА (табл. 3). При этом отчетливый дозозависимый характер накопления продуктов ПОЛ отчетливо проявлялся во всех тканях отравленных животных.

Так, введение ЦФ в дозе 40 мг/кг вызывало достоверное ($p<0,05$) повышение содержания как МДА, так и ДК в тканях печени в течение всего периода исследования с максимальным накоплением через 10 суток – в 1,61 и 1,99 раза, соответственно выше значений контроля. Накопление продуктов ПОЛ в тканях почек происходило менее выражено. Через 10 суток после введения ЦФ в дозе 20 мг/кг в тканях почек максимально возрастало ($p<0,05$) со-

**Динамика изменений активности глюкозо-6-фосфат-
дегидрогеназы в тканях различных органов
белых беспородных крыс при повторных
введениях циклофосфана в дозах
20 мг/кг и 40 мг/кг (мкмоль/(мин·г белка))**

Таблица 2

Группа исследования	Сроки исследования	Исследуемый орган	
		печень	почки
Контроль		56,71±5,40	12,56±1,03
Циклофосфан, 20 мг/кг	1 сут	37,36±8,73*	10,44±0,83
	3 сут	31,98±6,12*	14,09±2,22
	5 сут	38,38±3,67*	13,86±1,84
	7 сут	31,03±2,23*	13,98±0,76
	10 сут	21,92±2,77*	10,19±0,67*
Циклофосфан, 40 мг/кг	1 сут	34,34±5,80*	11,48±0,99
	3 сут	34,23±7,91*	15,01±1,74
	5 сут	32,90±3,75*	10,61±0,82
	7 сут	23,55±2,48*	9,59±1,04*

* – достоверность отличия $p<0,05$ по сравнению с группой контроля.

Динамика изменений концентрации малонового диальдегида в тканях различных органов белых беспородных крыс при повторных введениях циклофосфана в дозах 20 мг/кг и 40 мг/кг (нмоль/г ткани или нмоль/г гемоглобина)

Таблица 3

Группа исследования	Сроки исследования	Исследуемый орган	
		печень	почки
Контроль		166,31±8,68	377,69±10,10
Циклофосфан, 20 мг/кг	1 сут	188,88±8,39*	459,34±5,31*
	3 сут	242,94±18,50*	485,90±20,75*
	5 сут	248,03±5,68*	496,66±12,86*
	7 сут	254,28±16,45*	517,04±17,90*
	10 сут	267,93±14,14*	614,37±55,61*
Циклофосфан, 40 мг/кг	1 сут	199,93±10,71*	432,22±13,87*
	3 сут	218,88±17,64*	455,27±34,78*
	5 сут	339,14±7,11*	477,77±13,55*
	7 сут	353,42±8,49*	495,93±15,25*

* – достоверность отличия $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

держания продуктов липопероксидации: ДК – на 30,5 % выше нормы, а МДА – на 62,7%.

При морфологическом исследовании в гепатоцитах в ранние сроки исследования отмечались признаки гипоксического воздействия на клетку, что проявлялось зернистой дистрофией гепатоцитов. В более поздние сроки в гепатоцитах определялась мелкокапельная и среднекапельная жировая дистрофия, гиперхромия ядер, расширение синусоид и увеличение в размерах эндотелиоцитов (набухание). Данные изменения соответствовали проявлениям выраженного острого (мелкокапельная жировая дистрофия) и несколько протяженного во времени (наличие среднекапельной жировой дистрофии) токсического воздействия на гепатоциты. В тканях почек на протяжении всего срока исследования определялась зернистая дистрофия эпителия проксимальных канальцев нефрона, в части эпителиоцитов на фоне зернистой дистрофии в части клеток наблюдались явления вакуольной дистрофии. Данные изменения соответствовали проявлениям гипоксического воздействия на клетку.

ОБСУЖДЕНИЕ

Цитотоксические эффекты при повторном введении ЦФ отчетливо проявлялись в виде существенных нарушений состояния системы глутатиона и активации ПОЛ в тканях печени и почек отравленных животных: падения концентрации сульфгидрильных групп тканевых белков; угнетения активности ферментов, принимающих участие в восстановлении глутатиона из окисленной формы (глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы); падения активности антиоксидантных энзимов (глутатионпероксидазы, глутатион-S-

трансферазы); нарушение конъюгирующей функции системы глутатиона в результате падения активности глутатион-S-трансферазы; увеличения концентрации МДА.

В ходе эксперимента было установлено нарушение одной из функций изучаемой биохимической системы, связанной с поддержанием тиол-дисульфидного равновесия – ведущего регулирующего фактора активности ряда ферментативных систем. Нарушение функции системы глутатиона по поддержанию тиол-дисульфидного равновесия может лежать в основе реализации ряда цитотоксических эффектов действия ЦФ, так как сохранение в клетке динамического равновесия между белковыми тиолами и дисульфидами необходимо для осуществления практически всех процессов жизнедеятельности клеток, таких как работа мембранных структур, деятельность цитоскелета, клеточное деление и т.д.

Угнетение активности Г-6Ф-ДГ и ГР, особенно определяемое в тканях печени после использования ксенобиотика в дозе 40 мг/кг, говорит об истощении резервов исследуемой биохимической системы в условиях интоксикации ЦФ, что может свидетельствовать о глубоких нарушениях функции ее саморегуляции. Снижение глутатионредуктазной активности может стать в дальнейшем причиной падения уровня ВГ и угнетения активности ферментов, использующих его для утилизации продуктов пероксидации, – глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы.

Применение ЦФ в нашем эксперименте вызвало выраженную интенсификацию свободнорадикальных процессов, при этом активность системы антирадикальной защиты оказывается недостаточной для прерывания этих процессов, что подтверждается накоплением продуктов ПОЛ в тканях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных сведений о динамике изменений показателей системы глутатиона и ПОЛ показывает, что повторное введение ЦФ в дозе 20 мг/кг, в основном, сопровождается адаптивными сдвигами со стороны ферментативного звена антиперекисной защиты в тканях (сохранение или даже рост активности энзимов). Введение препарата в дозе 40 мг/кг сопровождается предельным напряжением, а затем и срывом приспособительных возможностей системы антирадикальной защиты в виде снижения концентрации сульфгидрильных групп белков и падения активности ее ферментативного звена. Наиболее выраженное снижение

показателей системы глутатиона и интенсификация процессов перекисного окисления липидов происходили на 7–10-е сутки исследования, что может свидетельствовать о кумулятивном эффекте повторного введения ЦФ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Винькова ЕМ, Баталин ВА. Пульстерапия цитостатиками больных гломерулонефритом. *Сборн трудов III нефрол семинара*. СПб, 1995: 225–226
2. Машковский МД. *Лекарственные средства*. Вильнюс, 1993; 2: 528
3. Проценко ЛД, Булкина ЗП. *Химия и фармакология синтетических противоопухолевых препаратов*. Наук думка, Киев, 1985; 286
4. Тиунов ЛА. Механизмы естественной детоксикации и антиоксидантной защиты. *Вестник РАМН* 1995; (3):9–13
5. Gurtoo HL, Hipkens JH, Sharma SD. Role of glutathione in the metabolism-dependent toxicity and chemotherapy of cyclophosphamide. *Cancer Res* 1981; 41 (9): 3584-3591
6. Yuan ZM, Smith PB, Brundrett RB et al. Glutathione conjugation with phosphoramidate mustard and cyclophosphamide.

A mechanistic study using tandem mass spectrometry. *Drug Metab Dispos* 1991; 19 (3): 625-629

7. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959; 82(1): 70-77

8. Bellomo G, Thor H, Orrenius S. Modulation of cellular glutathione and protein thiol status during quinone metabolism. *Meth. Enzymol* 1990; 186: 627-635

9. Uchiyama M, Michara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 1978; 86 (1): 271-278

10. Carlberg I, Mannervik B. Glutathione reductase. *Meth Enzymol* 1985; 113:484-490

11. Kornberg A, Horecker BL, Smyrniot PZ. Glucose-6-phosphate dehydrogenase – 6-phosphogluconic dehydrogenase. *Meth Enzymol* 1955; 1.1:323-327

12. Гаврилова АН, Хмара НФ. Определение активности глутатионпероксидазы эритроцитов при насыщающих концентрациях субстратов. *Лаб дело* 1986; (12): 21- 24

13. Habig WH, Jakoby WB. Assay for differentiation of glutathione S-transferases. *Meth Enzymol* 1981; 77: 398-405

14. Peterson GL. Simplification of protein assay method of Lowry et al. Which is more generally applicable. *Anal Biochem* 1977; 83 (2): 346-356

Поступила в редакцию 19.05.2006 г.

© Р.Э.Амдий, 2006
УДК 616.65-007.61:616.62

Р.Э. Амдий

СОКРАТИМОСТЬ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

R.E. Amdy

CONTRACTILITY OF THE BLADDER IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. оценка сократимости детрузора у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Для определения сократимости детрузора, 540 больным ДГПЖ, средний возраст 64,1±0,7 лет, было проведено комплексное урологическое обследование, включавшее уродинамическое исследование с выполнением урофлоуметрии и микционной цистометрии (исследование «давление-поток»). Интерпретацию результатов микционной цистометрии проводили по номограмме W. Shafer, также был определен индекс опорожнения мочевого пузыря как процентное отношение объема мочеиспускания к максимальной цистометрической емкости мочевого пузыря. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Снижение сократимости детрузора было выявлено у 61,7% обследованных больных ДГПЖ. Результаты определения сократимости мочевого пузыря по номограмме Шафера зависят от степени инфравезикальной обструкции (ИВО). Индекс опорожнения мочевого пузыря не зависит от наличия и степени ИВО и характеризует как степень опорожнения мочевого пузыря так и длительность сокращения. Наличие такой сопутствующей патологии, как остеохондроз поясничного отдела позвоночника и сахарный диабет, ухудшают опорожнение мочевого пузыря. Оценка сократимости достоверно может быть проведена только на основе уродинамического исследования, т.к. при оценке сократимости детрузора результаты общепринятого обследования больных ДГПЖ малоинформативны. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У значительного количества больных ДГПЖ нарушение функции нижних мочевых путей обусловлено не наличием инфравезикальной обструкции, а снижением сократимости мочевого пузыря, что следует учитывать при определении тактики лечения.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, уродинамические исследования, сократимость детрузора.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess the detrusor contractility in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). **PATIENTS AND METHODS.** Complex urological examination was performed in 540 BPH patients (mean age 64.1±0.7 years) in order to determine the detrusor contractility. It included urodynamic investigation with uroflowmetry and urination cystometry (investigation «pressure-flow»). Interpretation of the results of urination cystometry was made by the W. Shafer nomogram, the index of the bladder emptying was determined as a percent ratio of the urination volume to maximal cytometric bladder capacity. **RESULTS.** Decreased detrusor contractility was detected in 61.7% of BPH patients examined. Results of the determination of bladder contractility by W. Shafer nomogram depend on the degree of infravesical obstruction (IVO). The bladder emptying index does not depend on IVO or its degree and characterize both the bladder emptying degree and the duration of contraction. Such coexisting pathologies as osteochondrosis of the lumbar part of the spine and diabetes mellitus make the bladder emptying worse. The contractility can be reliably estimated but on the basis of a urodynamic investigation because the results of the generally used examination of BPH patients for the estimation of detrusor contractility are insufficiently informative. **CONCLUSION.** In a considerable number of BPH patients the impaired function of the lower urinary tracts is dependent on decreased contractility of the bladder rather than on infravesical obstruction, that must be taken into account in the decision on the treatment strategy.

Key words: benign prostatic hyperplasia, urodynamic investigations, detrusor contractility.

ВВЕДЕНИЕ

Тактика лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) во многом зависит не только от наличия и степени инфравезикальной обструкции (ИВО), но и от сократимости детрузора. A.W. Thomas и соавт. [1] обнаружили, что у пациентов со сниженной сократимостью детрузора после трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРП) не наблюдалось улучшения симптоматики, показателей

урофлоуметрии, снижения количества остаточной мочи. У пациентов ДГПЖ со сниженной сократимостью детрузора, получавших консервативное лечение, не было обнаружено различий в симптоматике по сравнению с пациентами со сниженной сократимостью детрузора после ТУРП, а количество остаточной мочи и показатели сократимости детрузора при консервативном лечении были даже лучше.

Таким образом, оперативное лечение больных ДГПЖ со сниженной сократимостью детрузора не

приводит к улучшению симптоматики, объективных и уродинамических показателей.

В то же время на настоящий момент нет общепризнанных методик определения сократимости детрузора. В своем последнем докладе по стандартизации терминологии функции нижних мочевых путей, опубликованном в 2002 году, Комитет по стандартизации Международного общества по недержанию мочи (ICS) определил снижение сократительной активности детрузора как сокращение сниженной силы и/или длительности, приводящее к удлинению времени опорожнения мочевого пузыря и/или невозможности полного опорожнения мочевого пузыря в течение нормального промежутка времени [2].

В отличие от диагностики ИВО Комитетом по стандартизации ICS не предложено никаких, даже вспомогательных, методик для определения сократимости детрузора.

В настоящее время сократимость детрузора наиболее часто определяют с помощью номограммы Шафера [3], индекса сократимости и индекса опорожнения мочевого пузыря [4].

Целью настоящей работы является оценка сократимости детрузора у больных ДГПЖ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для уточнения особенностей изменения функции НМП, в том числе и сократимости детрузора, 540 больным ДГПЖ, средний возраст $64,1 \pm 0,7$ лет, было проведено комплексное урологическое обследование, включавшее оценку жалоб по шкале IPSS, ультразвуковое исследование мочевого пузыря и предстательной железы с определением количества остаточной мочи и уродинамическое исследование с выполнением урофлоуметрии и микционной цистометрии (исследование «давление-поток»).

Микционная цистометрия проводилась на уродинамической установке DANTEC «MENUET» (Дания). При выполнении исследования P/F в положении больного стоя мочевой пузырь наполняли стерильной жидкостью со скоростью 50 мл/с через двухходовой трансуретральный катетер N 7 по шкале Шарьера, при этом автоматически измерялось давление в мочевом пузыре (Pves), объем введенной в него жидкости (V), давление в брюшной полости (Pabd) через ректальный катетер. В момент максимально возможного для данного больного наполнения мочевого пузыря (достижения максимальной цистометрической емкости, MCC) больному предлагали помочиться. В фазу опорожнения мочевого пузыря, помимо Pves, Pabd и Pdet, также измерялась скорость тока мочи (Q). Терминология, оборудование и методы проведения

уродинамических исследований, используемые в нашей работе, соответствуют рекомендациям ICS [2,5].

Интерпретацию результатов микционной цистометрии для определения сократимости детрузора и ИВО проводили по методике W. Shafer (1990) с использованием предложенной автором номограммы. Номограмма Шафера позволяет наряду с определением степени ИВО определять и сократимость детрузора. В зависимости от силы сокращения номограмма разделена на 4 области. Сила сокращения детрузора определяется по положению точки, соответствующей детрузорному давлению при максимальном потоке мочи в одной из этих областей. Область VW соответствует очень слабому сокращению детрузора, область W – слабому сокращению, область N – нормальному и область ST сильному. Также определялся индекс сократимости мочевого пузыря по формуле: индекс сократимости мочевого пузыря = детрузорное давление при максимальной скорости мочеиспускания (см.вод.ст.) + $5 \times$ максимальная скорость мочеиспускания (мл/с) [4]. При сильной сократимости этот индекс более 150, при нормальной сократимости он находится в промежутке от 100 до 150 и при слабой сократимости значение индекса менее 100.

Следует отметить, что линии номограммы Абрамса, разделяющие области сильной, нормальной и слабой сократимости, полностью совпадают с линиями номограммы Шафера, ограничивающие аналогичные зоны. Вследствие этого при использовании индекса сократимости P. Abrams заключение о сильной и нормальной сократимости полностью совпадает с таковым при применении номограммы Шафера, а о слабой – слабой или очень слабой номограммы Шафера [4].

Также нами был определен индекс опорожнения мочевого пузыря по методу P. Abrams как процентное отношение объема мочеиспускания к максимальной цистометрической емкости мочевого пузыря [4].

При статистической обработке для анализа межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента. Для оценки взаимозависимости признаков пользовались методами корреляционного анализа и использовали ранговый критерий корреляции Спирмена (r_s). При сравнении относительных величин пользовались биномиальным тестом, сложных таблиц распределения – хи-квадрат критерием Пирсона (χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При определении сократимости детрузора по номограмме Шафера у 30 (5,6%) больных ДГПЖ

**Симптоматика заболевания согласно шкале IPSS
у больных ДГПЖ с различной сократимостью детрузора**

Таблица 1

	Сократимость детрузора по номограмме Шафера			
	очень слабая (WV) n=30	слабая (V) n=303	нормальная (N) n=180	сильная (ST) n=27
Сумма обструктивных симптомов, баллы	9,1±0,6	10,1±1,3	7,5±1,3	9,7±2,9
Сумма ирритативных симптомов, баллы	7,2±1,2	8,2±0,8	8,0±0,9	10,0±1,4
Сумма баллов по шкале IPSS	16,3±1,5	18,3±1,7	15,3±1,9	19,7±2,9
Индекс качества жизни, баллы	3,5±0,4	4,1±0,3	3,6±0,3	4,3±0,8

Стрессовое недержание мочи у больных ДГПЖ

Таблица 2

Стрессовое недержание мочи	Сократимость детрузора по номограмме Шафера			
	очень слабая (WV) n=30	слабая (V) n=303	нормальная (N) n=180	сильная (ST) n=27
нет	18 (60%)	273 (90,1%)	180 (100%)	27 (100%)
иногда	6 (20%)	22 (7%)	0	0
часто	6 (20%)	8 (2,3%)	0	0

$\chi^2=13,86$; $p=0,032$; критерий Пирсона

была диагностирована очень слабая сократимость детрузора (WV), у 303 (56,1%) больных – слабая, у 180 (33,3%) – нормальная (N) и у 27 (5%) – сильная (ST).

Группы больных с разной сократимостью детрузора не различались по возрасту ($p>0,1$; t – критерий Стьюдента). Так, средний возраст больных с очень слабой сократимостью мочевого пузыря составил $64,2\pm2,1$ года, со слабой – $65,3\pm0,8$ лет, нормальной – $63,7\pm1,1$ года и сильной – $62,8\pm2,1$ года.

Длительность заболевания у этих групп пациентов также не различалась ($p>0,1$; t – критерий Стьюдента). Так, у больных с очень слабой сократимостью длительность заболевания составила $32,2\pm9,8$ месяцев, со слабой – $51,3\pm8,3$ месяцев, нормальной – $38,2\pm5,9$ месяцев и сильной – $59,2\pm19,2$ месяцев.

Пациенты с очень слабой или слабой сократимостью детрузора чаще по сравнению с больны-

ми с нормальной и сильной сократимостью страдали сахарным диабетом ($rs=-0,22$; $t=-2,3$; $p=0,02$). Так, сахарный диабет был у 10 (30,0%) пациентов с очень слабой сократимостью, у 31 (10,2%) больного со слабой сократимостью, у 4 (2,2%) пациентов с нормальной сократимостью детрузора. Пациенты с сильной сократимостью детрузора сахарным диабетом не страдали.

У больных ДГПЖ не было обнаружено различий в симптоматике заболевания и качестве жизни, которые оценивались по анкете IPSS. Причем также не было различий как в сумме

обструктивных, так и ирритативных симптомов этой анкеты (табл. 1).

Стрессовое недержание мочи, эпизодически или часто, отмечали только 6 пациентов после оперативного лечения ДГПЖ со сниженной сократимостью детрузора: слабой или очень слабой (табл. 2). Мы полагаем, что после оперативного лечения (ТУРП или открытой аденомэктомии) из-за снижения сократительной способности шейки мочевого пузыря, возникало нарушение функции сфинктерного аппарата детрузора.

При анализе результатов обследования больных ДГПЖ с различной сократимостью детрузора нами не было обнаружено достоверных различий по такому клиническому показателю, как объем остаточной мочи (табл. 3).

Достоверные различия были обнаружены по размерам и объему предстательной железы при сравнении пациентов со слабой сократимостью с группами больных с очень слабой и сильной сократимостью детрузора (см. табл. 3).

Таблица 3

Клинический показатель	Сократимость детрузора по номограмме Шафера			
	очень слабая (WV) n=30	слабая (V) n=303	нормальная (N) n=180	сильная (ST) n=27
Объем предстательной железы, мл	26,5±3,9*	42,5±1,8	48,7±3,1	62,6±8,3**
Максимальный размер предстательной железы, см	4,0±0,2***	4,8±0,1	4,9±0,9	5,2±0,2
Минимальный размер предстательной железы, см	3,3±0,1*	3,8±0,1	4,0±0,1	4,5±0,2***
Средний размер предстательной железы, см	3,6±0,2**	4,2±0,1	4,5±0,1	4,9±0,2**
Объем остаточной мочи, мл	125,6±51,1	65,6±11,8	62,2±13,1	111,4±32,6

Примечание: * – достоверные различия по сравнению с больными ДГПЖ со слабой сократимостью детрузора ($p<0,05$); ** – достоверные различия по сравнению с больными ДГПЖ со слабой сократимостью детрузора ($p<0,01$); *** – достоверные различия по сравнению с больными ДГПЖ со слабой сократимостью детрузора ($p<0,001$).

Следует принимать во внимание, что основными причинами нарушения функции нижних мочевых путей является ИВО или нарушение сократимости детрузора. При небольших размерах предстательной железы наличие ИВО мало-

Основные показатели урофлоуметрии у больных ДГПЖ с различной сократимостью детрузора

Таблица 4 весьма важно в клинической практике (табл. 4).

Показатель урофлоуметрии	Сократимость детрузора по номограмме Шафера			
	очень слабая (WV) n=30	слабая (V) n=303	нормальная (N) n=180	сильная (ST) n=27
Максимальная скорость мочеиспускания, мл/с	13,1±3,5	12,5±0,6	13,9±1,1	12,6±1,7
Средняя скорость мочеиспускания, мл/с	7,8±2,4	6,8±0,4	7,3±0,6	6,4±0,7
Объем мочеиспускания, мл	313,8±134,1*	195,9±12,5	241,3±25,9**	213,4±47,8
Время задержки перед началом мочеиспускания, с	4,0±2,0	4,1±1,2	4,1±1,0	5,1±2,6
Время мочеиспускания, с	34,4±8,3	34,7±1,9	36,6±3,3	36,9±7,0
Время мочеотделения	34,1±6,9	29,5±1,6	33,0±3,3	34,1±7,5
Время достижения максим. скорости мочеиспускания, с	7,0±2,1	10,7±1,6	7,8±1,3**	8,0±2,2

Примечание: * – достоверные различия по сравнению с больными ДГПЖ со слабой сократимостью детрузора ($p<0,05$); ** – достоверные различия по сравнению с больными ДГПЖ со слабой сократимостью детрузора ($p<0,01$); *** – достоверные различия по сравнению с больными ДГПЖ со слабой сократимостью детрузора ($p<0,001$).

вероятно и в этом случае причиной нарушения функции нижних мочевых путей будет являться нарушение сократимости детрузора.

Обращает на себя внимание, что не обнаружено различий по таким важным показателям урофлоуметрии, как максимальная и средняя скорость мочеиспускания у больных ДГПЖ со слабой и нормальной сократимостью детрузора, что

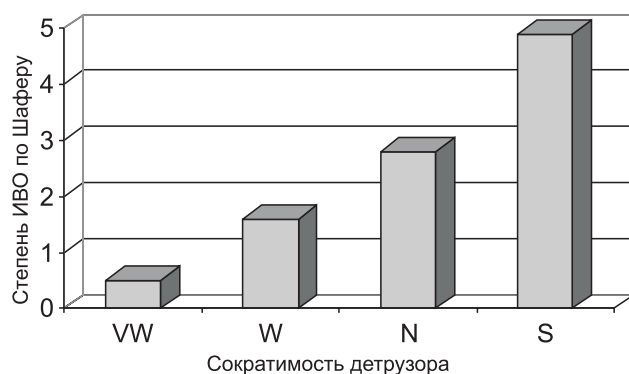


Рис. 1. Степень инфравезикальной обструкции и сократимость детрузора по номограмме Шафера у больных ДГПЖ.

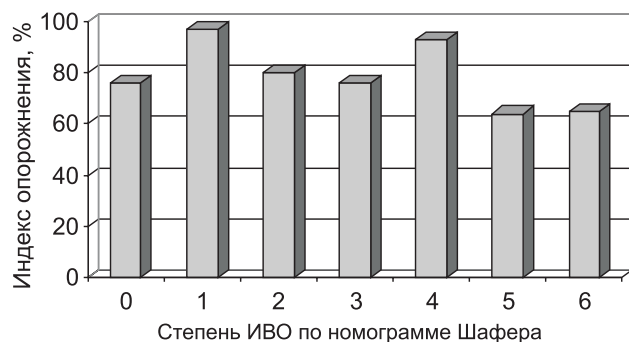


Рис. 2. Индекс опорожнения мочевого пузыря и степень ИВО по номограмме Шафера.

связь между степенью ИВО и сократимостью детрузора, ($r_s=0,47$; $p<0,0001$; $n=540$), что иллюстрирует рис. 1.

Таким образом, при отсутствии или невыраженной ИВО сильное сокращение детрузора не может развиваться, т.к. для опорожнения мочевого пузыря достаточно несильного сокращения детрузора.

Полагаем, что определение у 303 (56,1%) больных слабого сокращения детрузора по номограмме Шафера обусловлено не только патологией детрузора, а отсутствием или слабой ИВО. 0-я и 1-я степень ИВО была диагностирована у 152 (28,1%) обследованных больных ДГПЖ, а 2-я степень – у 167 (30,9%) , что сопоставимо с частотой обнаружения слабой сократимости детрузора.

При анализе другого показателя сократимости мочевого пузыря, индекса опорожнения, нами было обнаружено, что этот показатель не зависит от наличия и степени ИВО ($r = -0,032$; $p=0,7$; $n=540$) (рис. 2).

На индекс опорожнения мочевого пузыря влияют сопутствующие заболевания: неврологическая патология ($r=-0,18$; $p=0,03$) и прежде всего остеохондроз поясничного отдела позвоночника ($r=-0,17$; $p=0,04$), сахарный диабет ($r_s=-0,16$; $p=0,09$).

Не обнаружено зависимости индекса опорожнения мочевого пузыря от размеров и объема предстательной железы. Следует отметить, что при использовании номограммы Шафера обнаружена выраженная взаимосвязь между размерами предстательной железы и сократимостью мочевого пузыря. Это обусловлено зависимостью степени ИВО от размеров предстательной железы.

Индекс опорожнения мочевого пузыря весьма

выражено зависит от количества остаточной мочи ($r=-0,42$; $p=0,0001$) и в меньшей степени от таких показателей урофлоуметрии, как максимальная и средняя скорость мочеиспускания ($r=0,16$; $p=0,04$; $r=0,19$; $p=0,01$), время мочеиспускания ($r=-0,17$; $p=0,02$) и достижение максимальной скорости мочеиспускания.

Весьма интересным представляется факт, что существует выраженная взаимосвязь между индексом опорожнения мочевого пузыря и средней скоростью мочеиспускания при цистометрии ($r=0,46$; $p=0,0001$; $r=0,47$; $p=0,0001$). Средняя скорость мочеиспускания при цистометрии характеризует длительность сокращения мочевого пузыря в зависимости от объема выделенной жидкости.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование выявило снижение сократимости детрузора у 61,7% обследованных больных ДГПЖ. Следует отметить, что в отечественной литературе нам не удалось обнаружить работ, посвященных оценке сократимости мочевого пузыря у больных ДГПЖ.

Результаты нашего исследования показали, что нарушение функции нижних мочевых путей у больных ДГПЖ обусловлено не только ИВО, но и снижением сократимости детрузора.

Наличие такой сопутствующей патологии, как остеохондроз поясничного отдела позвоночника и сахарный диабет, ухудшают опорожнение мочевого пузыря. Влияние сахарного диабета и неврологической патологии на сократимость детрузора отмечали S.A. Kaplan и соавт. [6] и T. Yamamoto и соавт. [7]. В то же время этими авторами не выявлено влияния остеохондроза поясничного отдела позвоночника на сократимость детрузора.

При нарушении сократимости детрузора возникают симптомы расстройств мочеиспускания, однако они не специфичны для пациентов с различной сократимостью мочевого пузыря и на основе их оценки невозможно определить сократимость мочевого пузыря. Результаты нашей работы схожи с таковыми M.B. Chancellor и соавт. [8], не обнаружившими взаимосвязи между симптоматикой ДГПЖ и функциональным состоянием нижних мочевых путей.

При оперативном лечении больных ДГПЖ со сниженной сократимостью детрузора существует намного больший риск развития такого осложнения, как стрессовое недержание мочи.

R.G. Hindley и соавт. [9] полагают, что при нарушении сократимости мочевого пузыря объем остаточной мочи всегда более 300 мл. Однако согласно нашим результатам у больных с очень сла-

бой и слабой сократимостью детрузора по номограмме Шафера средний объем остаточной мочи был от 13 до 350 мл и в среднем составил 95,6 мл. По нашему мнению это связано с развитием механизмов компенсации, так и с погрешностью определения больших количеств остаточной мочи по данным ультразвукового обследования.

Весьма интересным представляется факт, что у больных с небольшими размерами предстательной железы (объем простаты менее 30 мл) чаще наблюдалось снижение сократимости детрузора. Мы полагаем, что данные различия обусловлены наличием взаимосвязи между размерами простаты и степенью ИВО [10]. В свою очередь сократимость детрузора при определении по номограмме Шафера также зависит от наличия и степени ИВО. Сильное сокращение детрузора развивается при наличии ИВО, в отсутствие ИВО же достаточно несильного сокращения для опорожнения мочевого пузыря.

Основными причинами нарушения функции нижних мочевых путей является ИВО или нарушение сократимости детрузора. При небольших размерах предстательной железы наличие ИВО маловероятно и в этом случае причиной нарушения функции нижних мочевых путей будет являться нарушение сократимости детрузора.

Обращает на себя внимание, что не обнаружено различий по таким важным показателям урофлоуметрии, как максимальная и средняя скорость мочеиспускания у больных ДГПЖ со слабой и нормальной сократимостью детрузора. Мы, как и M.B. Chancellor и соавт. [11] и G.E. Van Venrooij и соавт. [12], не обнаружили различий по этим показателям урофлоуметрии у больных ДГПЖ со сниженной и нормальной сократимостью.

Таким образом, по показателям урофлоуметрии невозможно определить наличие нарушений сократимости детрузора.

Индекс опорожнения мочевого пузыря не зависит от наличия и степени ИВО (в отличие от определения сократимости по номограмме Шафера) и характеризует как степень опорожнения мочевого пузыря, так и длительность сокращения. Учитывая, что результаты определения сократимости мочевого пузыря по номограмме Шафера зависят от степени ИВО и характеризуют только один из аспектов сократимости детрузора – силу сокращения, использование индекса опорожнения мочевого пузыря во многих случаях предпочтительней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение сократимости детрузора весьма часто встречается у больных ДГПЖ. Во многих слу-

чаях нарушение функции нижних мочевых путей обусловлено не наличием инфравезикальной обструкции, а снижением сократимости мочевого пузыря. Оценка сократимости достоверно может быть проведена на основе уродинамического исследования, т.к. результаты общепринятого обследования больных ДГПЖ малоинформативны при оценке сократимости детрузора.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Thomas AW, Cannon A, Bartlett E et al. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: the influence of detrusor underactivity on the outcome after transurethral resection of the prostate with minimum 10-year urodynamic follow-up. *BJU International* 2004; 93:745-750
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21 (2): 167-178
3. Schafer W. Basic principles and clinical application of advanced analysis of bladder voiding function. *Urol Clin North Am* 1990; 17 (2): 553-566
4. Abrams P. Bladder outlet obstruction index, bladder contractility index and bladder voiding efficiency: three simple indices to define bladder voiding function. *BJU International* 1999; 84: 745-750
5. Schafer W, Abrams P, Liao L et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn* 2002; 21(3): 261-74
6. Kaplan SA, Te AE, Blaivas JG. Urodynamic findings in patients with diabetic cystopathy. *J Urol* 1995; 153: 342-344
7. Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T et al. Neurological diseases that cause detrusor hyperactivity with impaired contractile function. *Neurourol Urodyn* 2006; 25 (2): 119-123
8. Chancellor MB, Rivas DA, Keeley F et al. Similarity of the American Urological Association symptom index among men with benign prostatic hyperplasia, urethral obstruction not due to BPH and detrusor instability without bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 1994; 74 (2): 200-203
9. Hindley RG, Brierly RD, McLarty E et al. A qualitative ultrastructural study of the hypocontractile detrusor. *J Urol* 2002;168(1): 126-131
10. Steele GS, Sullivan MP, Sleep DJ, Yalla SV. Combination of symptom score, flow rate and prostate volume for predicting bladder outflow obstruction in men with lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2000; 164 (2): 344-348
11. Chancellor MB, Blaivas JG, Kaplan SA, Axelrod S. Bladder outlet obstruction versus impaired detrusor contractility: the role of outflow. *J Urol* 1991; 145(4): 810-812
12. Van Venrooij GE, Eckhardt MD, Boon TA. Data from frequency-volume charts versus maximum free flow rate, residual volume, and voiding cystometric estimated urethral obstruction grade and detrusor contractility grade in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn* 2002; 21(5): 450-456

Поступила в редакцию 26.05.2006 г.

© И.В.Кузьмин, 2006
УДК 616.62-008.22:616.092.12

И.В. Кузьмин

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

I.V.Kuzmin

ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH OVERACTIVE BLADDER

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить влияние гиперактивности мочевого пузыря на качество жизни больных. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведен анализ анкет качества жизни KHQ у 349 больных с гиперактивностью мочевого пузыря и исследовано влияние выраженности симптомов заболевания и результатов уродинамических исследований на отдельные составляющие качества жизни пациентов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных с гиперактивностью мочевого пузыря происходит существенное снижение качества жизни, проявляющееся в ухудшении всех ее составляющих – социальной, семейной, эмоциональной и профессиональной. Степень снижения качества жизни зависит от выраженности симптоматики гиперактивности мочевого пузыря и различна в зависимости от пола и возраста больных. Наибольшее влияние на показатели качества жизни оказывали учащение мочеиспускания и наличие императивных позывов на мочеиспускание. Связь между степенью ухудшения качества жизни больных и результатами уродинамических исследований не выявлена. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Степень ухудшения качества жизни больных с гиперактивностью мочевого пузыря зависит от выраженности симптоматики, а также пола и возраста пациентов.

Ключевые слова: гиперактивность мочевого пузыря, качество жизни, анкета KHQ, ургентное недержание мочи.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the influence of overactive bladder on the quality of life of patients. **PATIENTS AND METHODS.** Using an analysis of questionnaires of quality of life KHQ in 349 patients with overactive bladder, the investigation concerned the degree of symptoms of the disease and the results of urodynamic examinations on certain components of the quality of life of the patients. **RESULTS.** Patients with overactive bladder have substantially worse quality of life, influencing the worsening of all its components – social, familial, emotional and professional. The degree of the worsening depends on the intensity of the symptoms of overactive bladder and is different in different age and gender. The greatest influence on the quality of life had more frequent urinations and imperative urges to urinate. No relationship was found between worsening quality of life and results of urodynamic investigation. **CONCLUSION.** The degree of worsening quality of life of patients with overactive bladder depends on the intensity of the symptoms and age and gender of the patients.

Key words: overactive bladder, quality of life, questionnaire KHQ, urgent incontinence.

ВВЕДЕНИЕ

Под гиперактивным мочевым пузырем (ГАМП) в настоящее время понимают синдром, характеризующийся наличием императивных позывов на мочеиспускание и учащенного мочеиспускания с или без ургентного недержания мочи [1]. Частота ГАМП велика и в общей популяции взрослых достигает 16-22% [2, 3].

На сегодняшний день признано, что симптомы ГАМП значительно ухудшают качество жизни больных, влияя практически на все стороны жизни пациента – социальную, семейную, профессиональную и сексуальную [4-9]. Вследствие этого оценку качества жизни рассматривают как одно из важных направлений при обследовании больных с ГАМП [5]. В последние годы данной проблеме было посвящено значительное число исследований, однако их ре-

зультаты во многом противоречивы. Отсутствует единое мнение относительно того, какие симптомы ГАМП в наибольшей степени ухудшают качество. В качестве таковых указывают частое мочеиспускание [10], наличие императивных позывов на мочеиспускание [1] и наличие ургентного недержания мочи [11]. S. Paranicolaou и соавт. (2005) указывают, что помимо выраженности симптоматики на качество жизни больных с ГАМП оказывают влияние пол, возраст и наличие сопутствующих болезней [11]. G. Kobelt и соавт. (1999) полагают, что при прочих равных условиях в большей степени снижается качество жизни у молодых больных с ГАМП, объясняя этот факт наличием у пациентов старшего возраста определенных адаптивных реакций [12].

Задачами настоящего исследования явились изучение связи выраженности отдельных симпто-

мов ГАМП со степенью ухудшения качества жизни пациентов, а также анализ влияния ГАМП на качество жизни больных в зависимости от их пола и возраста, а также результатов уродинамических исследований.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В клинике урологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова проведено изучение качества жизни 349 больных с симптомами ГАМП, среди которых было 218 (62,5%) женщин и 131 (37,5%) мужчина. Из 349 больных у 176 (50,4%) выявлено ургентное недержание мочи. Всем наблюдавшимся больным проведено комплексное урологическое обследование, включавшее в себя также уродинамическое исследование – цистометрию. Перед началом цистометрии путем катетеризации определяли количество остаточной мочи. Уродинамические исследования выполняли на уродинамической установке «DANTEC-Menuet» (Дания). Методика выполнения цистометрии была стандартной и соответствовала рекомендациям Комитета по стандартизации Международного общества по удержанию мочи [13]. Выраженность симптомов ГАМП оценивали на основании данных дневников мочеиспускания, которые больные заполняли в течение 3-х суток.

Оценку качества жизни больных проводили с использованием анкеты КНҚ (King's Health Questionnaire), разработанной группой английских урогинекологов в 1997 году специально для применения у больных с ГАМП [14]. Валидность, чувствительность и воспроизводимость анкеты КНҚ неоднократно подтверждена, а сама анкета рекомендована к широкому использованию [15]. Анкета КНҚ состоит из 21 вопроса, сгруппированных в 8 блоков, отражающих отдельные аспекты жизни больного. Эти блоки условно обозначаются как «общая оценка здоровья» (1 вопрос), «оценка влияния нарушений мочеиспускания на здоровье» (1 вопрос), «ограничения в повседневных занятиях» (2 вопроса), «ограничение в физической и социальной активности» (4 вопроса), «личные отношения» (3 вопроса), «эмоциональное состояние» (3 вопроса), «сон» (2 вопроса) и «оценка тяжести нарушений мочеиспускания» (5 вопросов). На все вопросы анкеты предусмотрено несколько вариантов ответа, которые оцениваются в баллах. Большой балл в ответе на вопрос анкеты указывает на более выраженное нарушение того аспекта качества жизни, которому посвящен вопрос.

Мы не включали в исследование больных с ГАМП, сочетающейся с выраженной инфравезикальной обструкцией, а также пациентов с неврологическими заболеваниями, инфекционно-воспалительными

болезнями нижних мочевых путей и другими заболеваниями, сопровождающимися нарушением акта мочеиспускания (камни или опухоли мочевого пузыря, рак предстательной железы и т.д.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенного исследования показали, что ГАМП ухудшает качество жизни больных, влияя на все стороны жизни пациентов (рис. 1). В наибольшей степени снижается общая оценка пациентом своего здоровья. Далее, в порядке убывания влияния ГАМП, следуют ограничения в повседневных занятиях, нарушение сна, ограничения в физической и социальной активности, ухудшение эмоционального состояния и личных (семейных) отношений. Незначительное влияние ГАМП на личные отношения связано с наличием среди ответов на вопросы этого блока варианта «не относится ко мне», который отмечали пациенты, не ведущие половой жизни или не имеющие семьи.

Для выявления факторов, ухудшающих в наибольшей степени качество жизни больных с ГАМП, изучена связь между ответами больных на вопросы анкеты КНҚ и выраженностью симптомов заболевания. К последним относятся учащение мочеиспускания, императивные позывы на мочеиспускание и ургентное недержание мочи. Частоту проявлений ГАМП оценивали по дневникам мочеиспускания, которые пациенты заполняли в течение 3-х дней. Связь между выраженностью симптомов ГАМП и показателями качества жизни больных исследовали с помощью корреляционного анализа. В качестве интегрального показателя качества жизни использовали сумму баллов ответов пациента на вопросы анкеты КНҚ (табл. 1).

Результаты проведенного анализа позволили выявить связь между качеством жизни пациентов с ГАМП и частотой мочеиспускания и императивных позывов. Эта связь высоко достоверна ($p < 0,001$) и свидетельствует о том, что чем чаще пациент мочился и чем чаще у него возникали императивные позывы, тем хуже он оценивал свое качество

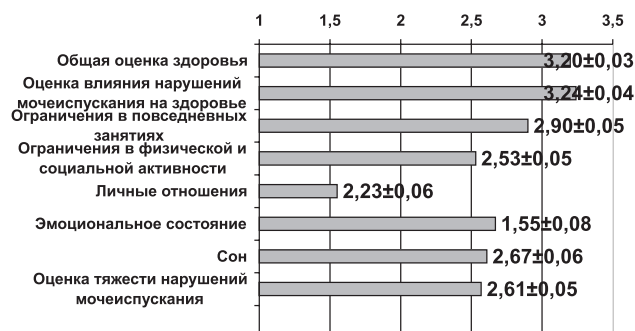


Рис. 1. Качество жизни больных с ГАМП по оценке с помощью анкеты КНҚ (n=349).

Таблица 1
Влияние выраженности симптомов ГАМП на качество жизни больных (n=349)

Показатель	r	P
Количество мочеиспусканий в сутки	0,43	<0,001
Количество мочеиспусканий ночью	0,31	<0,001
Количество императивных позывов в сутки	0,30	<0,001
Частота императивных позывов ночью	0,12	0,081
Частота ургентного НМ в сутки	0,12	0,067
Частота ургентного НМ ночью	0,11	>0,1

Примечание: r – коэффициент корреляции.

жизни. Связь между частотой ургентного недержания мочи и ответами больных на вопросы анкеты оказалась недостоверной.

Для уточнения характера влияния симптомов ГАМП на определенные аспекты жизни больных проведено исследование связи между ответами пациентов на вопросы отдельных блоков анкеты КНҚ с выраженностью симптоматики заболевания. Результаты проведенного анализа, представленные в табл. 2, свидетельствуют, что наибольшее влияние на качество жизни больных оказывало учащение мочеиспускания. Частота мочеиспускания достоверно коррелировала с ответами больных на вопросы всех блоков анкеты КНҚ. Императивные позывы также вносят весомый вклад в ухудшение качества жизни больных с ГАМП, влияя на все стороны жизни пациента, за исключением личных (семейных) отношений. Влияние ургентного недержания мочи оказалось менее значимым и проявилось в ухудшении эмоционального состояния пациента и ограничениях в его повседневных занятиях.

Изучено влияние возраста на ухудшение качества жизни больных с ГАМП. Выявлена связь между возрастом больных с ГАМП и их ответами на два вопроса анкеты, относящихся к блоку «личные отношения». При анализе ответов на вопрос 10, касающийся влияния нарушений мочеиспускания на половую жизнь больных, выявлена отрицательная обратная связь баллов ответа с возрастом пациента ($r=-0,22$; $p<0,001$) – чем моложе пациент, тем сильнее симптомы ГАМП ухудшают его

половую жизнь. Анализ ответов на вопрос 11, относящийся к оценке нарушений в семейной жизни, выявил противоположную тенденцию – наличие положительной корреляционной связи между влиянием симптомов ГАМП на семейную жизнь и возрастом ($r=0,16$; $p=0,013$). Чем пациент старше, тем нарушения мочеиспускания оказывали большее воздействие на его семейную жизнь. При анализе ответов пациентов на вопросы других блоков анкеты КНҚ выявлена корреляционная связь только между возрастом пациента и ответами на вопросы блока «сон» ($r=0,16$; $p=0,016$), свидетельствующая о более выраженном влиянии ГАМП на сон у больных старшего возраста.

Изучено качество жизни больных с ГАМП в зависимости от пола пациентов. Среди опрошенных больных с ГАМП женщины составляли большинство – 218 (62,5%) из 349 пациентов. Анализ ответов больных в зависимости от пола показал достоверное различие в ответах на 9 из 21 вопроса анкеты КНҚ, причем во всех случаях у женщин ухудшение качества жизни оказывалось более выраженным. Среди тех сторон жизни, влияние ГАМП на которые у женщин оказалось большим, чем у мужчин, отмечены работа по дому ($t=2,97$; $p=0,003$) и занятия физической культурой ($t=4,80$; $p<0,001$). Кроме того, у женщин симптомы ГАМП в большей степени увеличивают тревожность и раздражительность ($t=2,44$; $p=0,015$) и ухудшают сон ($t=2,35$; $p=0,019$).

Проведено исследование влияния на качество жизни выраженности отдельных симптомов ГАМП в зависимости от пола пациента. С этой целью выполнен корреляционный анализ между ответами на вопросы анкеты КНҚ и частотой мочеиспускания, императивных позывов на мочеиспускание и эпизодов ургентного недержания мочи. Результаты проведенного исследования показали наличие как сходных, так и различающихся тенденций у мужчин и женщин с ГАМП (табл. 3).

У представителей обоего пола наибольшее влияние на различные аспекты качества жизни оказывали учащение мочеиспускания и наличие им-

Таблица 2
Результаты корреляционного анализа отдельных блоков анкеты КНҚ с выраженностью симптомов ГАМП (n=349)

Блок анкеты КНҚ	Частота мочеиспусканий	Частота императивных позывов	Частота ургентного НМ
Общая оценка здоровья	$r=0,26$; $p<0,001$	$r=0,22$; $p=0,001$	$r=0,07$; $p>0,1$
Влияние нарушений мочеиспускания на повседневную жизнь	$r=0,36$; $p<0,001$	$r=0,24$; $p=0,001$	$r=0,10$; $p>0,1$
Ограничения в повседневных занятиях	$r=0,33$; $p<0,001$	$r=0,23$; $p<0,001$	$r=0,14$; $p=0,036$
Ограничения в физической и социальной активности	$r=0,41$; $p<0,001$	$r=0,34$; $p<0,001$	$r=0,12$; $p=0,066$
Личные отношения	$r=0,22$; $p=0,001$	$r=0,11$; $p=0,1$	$r=0,04$; $p>0,1$
Эмоциональное состояние	$r=0,37$; $p<0,001$	$r=0,27$; $p<0,001$	$r=0,14$; $p=0,032$
Сон	$r=0,44$; $p<0,001$	$r=0,25$; $p<0,001$	$r=0,11$; $p>0,1$

Таблица 3

Наличие корреляционных связей между выраженностью симптомов ГАМП и нарушением качества жизни у мужчин и женщин с ГАМП (n=349)

Блок анкеты KHQ	Частота мочеиспусканий		Частота императивных позывов		Частота ургентного НМ	
	жен	муж	жен	муж	жен	муж
Общая оценка здоровья	–	+	–	+	–	–
Влияние нарушений мочеиспускания на повседневную жизнь	+	+	–	+	–	–
Ограничения в повседневных занятиях	+	+	+	+	+	–
Ограничения в физической и социальной активности	+	+	+	+	+	–
Личные отношения	–	+	–	–	–	–
Эмоциональное состояние	+	+	+	+	+	–
Сон	+	+	+	+	+	–

Примечание: + – наличие достоверной корреляционной связи между парой признаков ($p < 0,05$), – отсутствие достоверной корреляционной связи между парой признаков.

перативных позывов. У мужчин обнаружены корреляционные связи между частотой мочеиспускания и частотой императивных позывов и ответами на вопросы соответственно семи и шести блоков анкеты KHQ, а у женщин – соответственно пяти и четырех блоков вопросов. Таким образом, связь этих двух основных симптомов ГАМП с ухудшением качества жизни у мужчин более выражена. В свою очередь у женщин, по сравнению с мужчинами, роль ургентного недержания мочи в ухудшении качества жизни оказалась более значимой. На это указывает наличие положительной корреляционной связи частоты ургентного недержания мочи с ответами на вопросы 4 блоков анкеты KHQ, в то время как у мужчин не получено такой корреляционной связи с ответами ни на один вопрос анкеты.

Анализ влияния симптомов ГАМП на отдельные аспекты качества жизни выявил сходные тенденции у мужчин и женщин. В наибольшей степени у представителей обоих полов выраженность симптомов ГАМП коррелировала с нарушениями эмоционального состояния и сна, а в наименьшей степени – с нарушениями в личных и семейных отношениях.

Анализ половых различий в ответах на вопросы далее был дополнен за счет выявления связи между ответами на вопросы анкеты KHQ и факторами, оказывающими влияние только на представителей одного пола. Оказалось, что у женщин в постменопаузе ответы на 10 из 21 вопроса анкеты указывали на большее ухудшение качества жизни по сравнению с пациентами в репродуктивном возрасте. Другим фактором, снижающим качество жизни больных с ГАМП, оказалось опущение тазовых органов. Женщины с пролапсом тазовых органов указывали на более выраженное снижение качества жизни в ответах на 4 вопроса анкеты. Другие факторы, которые могли бы ухудшить качество жизни женщины с ГАМП, такие как количество родов, давность последних родов, возраст женщины к последним

родам, возраст наступления менопаузы, наличия миомы матки, экстирпация матки в анамнезе, а также наличие операций по поводу стрессового недержания мочи в анамнезе, оказались менее важными. У мужчин не выявлено значимых факторов анамнеза, которые усиливали бы влияние симптомов ГАМП на их качество жизни.

С помощью корреляционного анализа проведено изучение связи между качеством жизни больных с ГАМП и результатами уродинамического исследования – цистометрии. Полученные результаты свидетельствовали об отсутствии статистически значимой корреляционной связи между цистометрическими показателями фазы наполнения и выделения цикла мочеиспускания и ответами пациентов на вопросы анкеты KHQ.

ОБСУЖДЕНИЕ

С использованием анкеты KHQ показано существенное снижение качества жизни больных с ГАМП. Степень ухудшения качества жизни напрямую связана с выраженностью симптомов заболевания. Чем чаще пациент мочится и чем чаще у него возникают императивные позывы, тем хуже его оценка качества жизни. Частота ургентного недержания мочи менее тесно связана со степенью ухудшения качества жизни больных с ГАМП, чем указанные выше два симптома. Результаты проведенного исследования подтверждают мнения других исследователей о наличии связи между частотой мочеиспускания и императивных позывов, с одной стороны, и степенью ухудшения качества жизни больных – с другой [10, 16, 17].

При анализе роли каждого из симптомов ГАМП в ухудшении отдельных составляющих качества жизни больных обращает на себя внимание существенный вклад императивных позывов и значительно меньший у ургентного недержания мочи. Объяснение такого на первый взгляд несоответствия может быть следующим. Больные с ГАМП организуют

свою жизнь таким образом, что все время вынуждены находиться поблизости от туалетов, чтобы не допустить непроизвольного выделения мочи при возникновении императивного позыва. Из-за этого пациенты специально выбирают маршруты передвижения, чтобы была возможность помочиться, избегают посещения мест с затрудненным доступом к туалетам и выполняют другие соответствующие действия. У таких больных основное внимание уделяется предотвращению ургентного недержания мочи при возникновении императивного позыва. Вероятность недержания мочи у пациентов в большой мере определяется даже не столько силой императивного позыва, сколько доступностью для пациента туалета в конкретный момент времени. Поэтому именно частота императивных позывов, а не собственно ургентное недержание мочи, сильнее влияет на качество жизни больных.

Возраст больных с ГАМП также оказывает определенное влияние на качество жизни больных. В старшем возрасте при одинаковой выраженности симптоматики ГАМП пациенты отмечают большее ухудшение сна и влияние на семейную жизнь, тогда как для молодых пациентов более значимым оказывается влияние на половую жизнь.

Характер влияния симптомов ГАМП на качество жизни больных также зависит от пола пациентов. Проведенный анализ показал, что у мужчин ухудшение качества жизни связано главным образом с частым мочеиспусканием и императивными позывами, у женщин роль этих симптомов несколько меньшая, однако весьма велико значение ургентного недержания мочи. Определенную роль в усилении влияния симптомов ГАМП на качество жизни играют также постменопаузальный возраст женщины и наличие у нее пролапса тазовых органов.

Связь между результатами уродинамических исследований и снижением качества жизни больных с ГАМП не выявлена. Полученные нами данные совпадают с результатами исследований V.Kalsi и соавт., также не обнаруживших корреляционной связи между уродинамическими показателями и качеством жизни больных [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Симптомы ГАМП значительно ухудшают качество жизни больных. Степень ухудшения качества жизни зависит в основном от выраженности симптоматики болезни, а также от возраста и пола пациента. Среди симптомов ГАМП наиболее важную роль играют императивные позывы и учащенные мочеиспускания, в то время как значение ур-

гентного недержания мочи несколько меньшее. Полученные в настоящем исследовании результаты исследования качества жизни представляются достаточно важными для выбора индивидуальной тактики лечения больных с ГАМП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardization of terminology in lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-Committee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61 (1): 37-49
2. 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 (9): 760-766
3. Wein AJ, Rackley RR. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol* 2006; 175 (3): 5-10
4. Jackson S. The patient with an overactive bladder – symptoms and quality of life issues. *Urology* 1997; 57 (6A): 18-22
5. Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA, Rogers RG. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care* 2000; 6: 580-590
6. Samuelsson E, Victor A, Tibblin G. A population study of urinary incontinence and nocturia among women aged 20-59 years. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 74-80
7. Wyman JF, Fantl JA, McClish DK et al. Quality of life following bladder training in older women with urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 1997; 8: 223-229
8. O'Connor RM, Johannesson M, Hass SL, Kobelt-Nguyen G. Urge incontinence: quality of life and patient's valuation of symptom reduction. *Pharmacoeconomics* 1998; 14: 531-539
9. Bushnell DM, Martin ML, Summers KH et al. Quality of life of women with urinary incontinence: cross-cultural performance of 15 language versions of the I-QOL. *Qual Life Res* 2005; 14 (8): 1901-1913
10. Kobelt G. Economic considerations and outcome measurement in urge incontinence. *Urology* 1997; 50 (6A): 100-107
11. Papanicolaou S, Hunskaar S, Lose G, Sykes D. Assessment of bothersomeness and impact on quality of life of urinary incontinence in women in France, Germany, Spain and the UK. *BJU Int* 2005; 96 (6): 831-838
12. Kobelt G, Kirchberger I, Malone-Lee J. Quality-of-life aspects of the overactive bladder and the effect of treatment with tolterodine. *BJU Int* 1999; 83 (6): 583-590
13. Schafer W, Abrams P, Liao L et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn* 2002; 21 (3): 261-274
14. Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, Salvatore S. A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 (9): 1374-1379
15. Donovan JL, Badia X, Corcos J et al. Symptom and Quality of life assessment. In: *Incontinence: 2nd International Consultation on Incontinence*. Ed. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. Plymouth, 2002; 267-316
16. Rajkumar GN, Small DR, Mustafa AW, Conn GA. Prospective study to evaluate the safety, tolerability, efficacy and durability of response of intravesical injection of botulinum toxin type A into detrusor muscle in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int* 2005; 96 (6): 848-852
17. Kalsi V, Apostolidis A, Popat R et al. Quality of life changes in patients with neurogenic versus idiopathic detrusor overactivity after intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A and correlations with lower urinary tract symptoms and urodynamic changes. *Eur Urol* 2006; 49 (3): 528-535

Поступила в редакцию 20.04.2006 г.

© В.Г.Сиповский, В.А.Титова, И.К.Клемина, А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, И.Г.Каюков, А.М.Есаян, 2006
УДК 616.5-003.871:612.383-07

*В.Г. Сиповский, В.А. Титова, И.К. Клемина, А.В. Смирнов,
В.А. Добронравов, И.Г. Каюков, А.М. Есаян*

СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ АНДЕРСОНА–ФАБРИ (ANGIOKERATOMA CORPORIS DIFFUSUM UNIVERSALE)

*V.G. Sipovsky, V.A. Titova, I.K. Klemina, A.V. Smiornov, V.A. Dobronravov,
I.G. Kayukov, A.M. Essaian*

A CASE OF THE DIAGNOSIS OF ANDERSON–FABRY DISEASE (ANGIOKERATOMA CORPORIS DIFFUSUM UNIVERSALE)

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

Ключевые слова: болезнь Андерсона–Фабри, глобтризилцерамиды, нефробиопсия, миелинодобные тела.

Key words: Anderson–Fabry disease, globtrizilceramides, myelin-like bodies.

Болезнь впервые описана в 1898 году Джоном Фабри в Германии и Вильямом Андерсоном в Великобритании [1,2].

Точных статистических данных о частоте встречаемости болезни Андерсона–Фабри (БАФ) мы не имеем, однако есть информация о том, что например в США 0,5–1% пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе страдают данной патологией. По данным педиатров, новорожденные с болезнью накопления из-за дисфункции лизосом, куда входит БАФ, встречаются с частотой 1:50 000–1:4 000 000 [3].

Болезнь Андерсона–Фабри – наследственное заболевание, связанное с дисфункцией лизосомального аппарата клеток, в частности с дефицитом активности специфического лизосомального фермента альфа-галактозидазы А (GALA). Результатом блокады гликофинголипидного метаболизма является нарушение обмена гликофинголипидов и накопление в различных типах клеток (эндотелиоциты, миоциты, эпителиоциты, периневральные клетки и др.) нейтральных гликофинголипидов из группы глобтризилцерамидов (ГЛ), таких как глоботриаозилцерамид, галабиозилцерамид, гликофинголипиды Б-группы крови.

Избыток в клетках и тканях ГЛ, вызывает нарушение их структуры и функции и соответственно определенные клинические проявления. Поскольку накопление ГЛ происходит в клетках ряда тканей, болезнь имеет мультисистемные проявления [2, 4]. В частности для БАФ характерно развитие патологических процессов в коже (анги-

оцератомы), нервной системе (акропарестезия), глазах (cornea verticillata), сердечно-сосудистой, цереброваскулярной системе (тромбозы, геморрагии и др.) и почках [4, 6].

БАФ наследуется с дефектным геном X – хромосомы (X g 22) [1]. Наблюдаются как внутрисемейные так и межсемейные варианты клинических проявлений дефекта фермента [1,7].

Вместе с тем у некоторых гомо-и гетерозиготных пациентов болезнь может протекать асимптоматически, практически на протяжении всей жизни, или клинические признаки могут быть лабильными вследствие резидуальной активности GALA.

Из вышеизложенного становится очевидным, что своевременная диагностика и назначение адекватного эффективного лечения данной группе больных, уже разработанного в современной клинической практике [2, 8], до настоящего времени вызывает порой ряд затруднений. В связи с чем нами приводится случай диагностики БАФ в НИИ нефрологии Санкт-Петербургского медицинского университета им акад. И.П. Павлова.

Больной М., 29 лет, инвалид 2 группы, поступил в клинику 28.01.98 с жалобами на общую слабость, эпизодические боли в пояснице. До 1994 года считал себя здоровым, проходил военную службу в ракетных войсках.

Семейный анамнез – родной брат больного умер от хронической почечной недостаточности.

В 1994 году – многооскольчатый перелом бедра, по поводу которого перенес операцию остеосинтеза. Во время пребывания в травматологическом отделении были выявлены изменения в моче. В 1996 году после

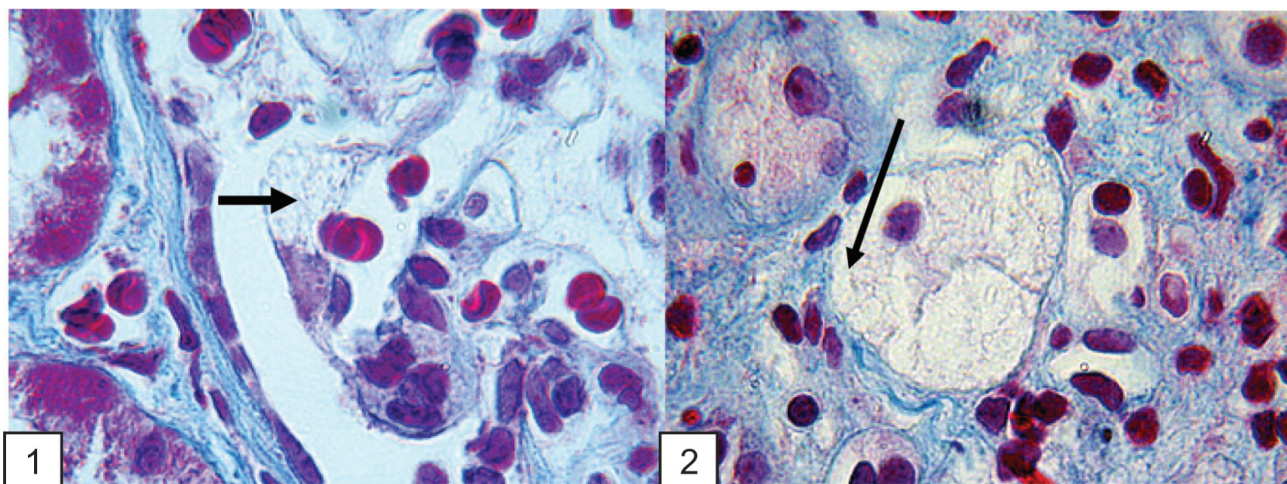


Рис. 1, 2. Световая микроскопия клеток клубочка и тубулярного эпителия. Мелковакуолярная цитоплазма подоцитов и тубулярного эпителия (черные стрелки), содержащая множество небольшого размера прозрачных Шифф-негативных гранул, которые напоминают «пенистое» перерождение клеток (окраска трихром X600).

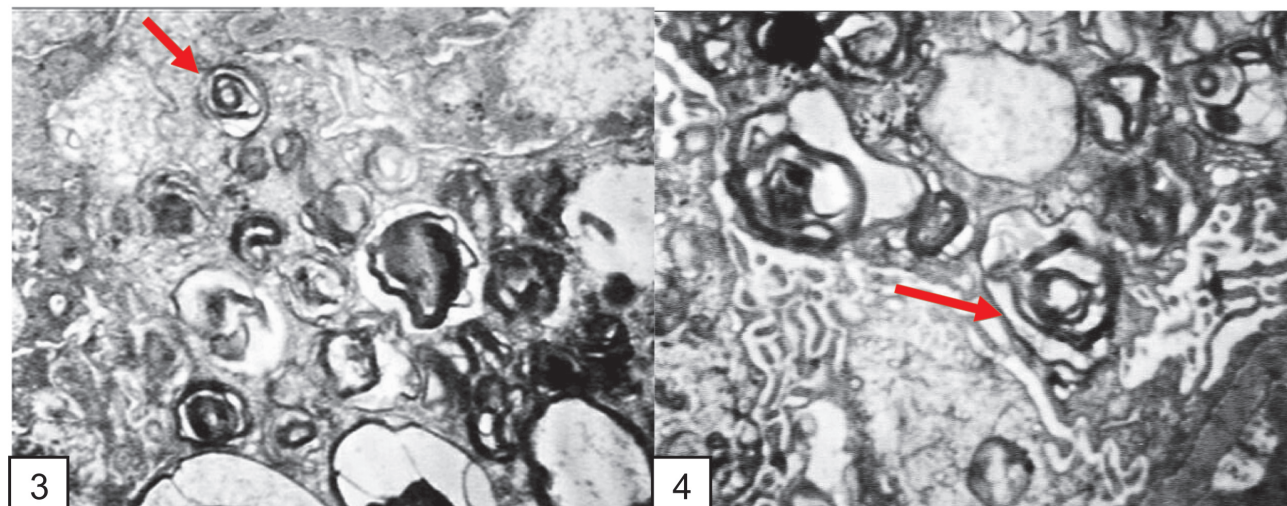


Рис. 3, 4. Электронограммы клеток висцерального гломерулярного эпителия. В цитоплазме клеток выявляются округлые «миелиноподобные» лизосомальные ультраструктуры различного размера (красные стрелки), содержащие осmioфильные, слоистые, мембраноподобные, концентрические включения, чередующиеся с электроннегативными зонами (периодичность 35-50 Е). Увеличение 10 и 15 тыс. соответственно.

физической нагрузки впервые возник приступ сильной головной боли и головокружение, АД поднялось до 180/120, в моче белок 1,6 г/л. Больной был госпитализирован в нефрологическое отделение б-цы N 26, где была произведена нефробиопсия. **По данным нефробиопсии был поставлен диагноз: хронический интерстициальный нефрит.** Получал лечение преднизолоном по 120 мг через день, затем 60 мг ежедневно с постепенным снижением и поддерживающей дозой в течение 14 месяцев. На фоне лечения сохранялась протеинурия, отеков не было. АД периодически поднималось до 170/100. В декабре 1997 года преднизолон был отменен. С января 1998 года наступило ухудшение самочувствия в виде слабости, потливости, появления болей в пояснице.

При поступлении состояние удовлетворительное, сознание ясное, кожные покровы чистые, суставы не изменены, Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно, отеков нет.

Пульс 80 уд./мин., ритмичный, обычных свойств. Границы абсолютной и относительной сердечной тупости не изменены. Тоны сердца чистые. Артериальное давление 140/90 мм. рт. ст. При перкуссии ясный легоч-

ный звук, границы легких не изменены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена.

Клинический анализ крови: Hb – 153 г/л, Eг – 4.6×10^9 /л, цветовой показатель – 1,0.

Тромбоциты 63% – 286,0. L – $7,6 \times 10^9$ /л (палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 59 %, эозинофилы – 4%, лимфоциты – 29%, моноциты – 7%), СОЭ – 24 мм/час.

Биохимическое исследование сыворотки крови. Общий белок крови – 57 г/л (альбумины 61 %, глобулины – 39 %, α_1 – 3,3%, α_2 глобулины 10,0, β – глобулины 17,0, γ – глобулины 10,0. А/Г коэффициент 1,5.

K – 5,1мм/л, Na – 147,5 мм/л, Ca^{2+} – 1,15ммоль/л, АЛТ – 0,35 мм/л, АСТ – 0,2 мм/л, билирубин 8,3 мкмоль/л.

Креатинин 0,12 мм/л, глюкоза 3,7 мм/л, мочевиная кислота 0,32 г/л, амилаза 17,1г/л, щелочная фосфатаза 1,91 мм/л, тимоловая проба 1,6 ед.

Протромбиновый индекс 85%, фибриноген 2,66 г/л.

Пробы на HCVAb и HbsAg отрицательные, форма 50 отрицательная. Иммунологическое исследование крови.

Комплексное иммунологическое исследование; Т –

лимфоциты – 20 % , В – лимфоциты 11% , циркулирующие иммунные комплексы 0,025.

Исследование мочи. Клинический анализ мочи; белок 3,1 г/л . сахар –нет. Л- 0-1 в п/зр. Эр 3-5 в п/зр. Цилиндры гиалиновые – 0 – 1 в п/зр. Проба Реберга – креатинин мочи 9,4мм/л, концентрационный индекс 85.5, клубочковая фильтрация 68,4мл/мин, канальцевая реабсорбция воды 98,8%. Суточная потеря белка с мочой – 2,6 г/24 часа.

КФО; Гомеостатическая функция почек существенно не нарушена. Обращает на себя внимание, что креатининемия находится на верхней границе нормы, однако концентрационный индекс креатинина на нижней границе нормы, а индекс креатинина снижен. Отмечается нерезкое снижение экскреции К и Са со снижением расчетных клиренсовых показателей. Кислотно-выделительная функция почек, суточная экскреция Н⁺-ионов снижены.

УЗИ почек: почки обычных размеров, признаков отека паренхимы не определяется.

ФГДС – хронический повехностный гастрит.

Осмотр окулиста. Глазное дно – артерии нормально-го калибра, вены слегка расширены, очаговых изменений нет.

ЭКГ: нормальное положение электрической оси сердца. Начальное проявление гипертрофии левого желудочка.

Результаты исследования нефробиопсии:

СВЕТОВАЯ МИКРОСКОПИЯ: В срезах мозговой и корковый слой с числом клубочков до 21. В одной части среза представлено 10 полностью склерозированных клубочков и 2 клубочка, уменьшенные в размерах, с перигломерулярным склерозом, сморщенными петлями капилляров, сегментарным склерозом, а также выраженный фиброз интерстиция с атрофией канальцев, очаговыми мононуклеарными инфильтратами, очаги фиброза с отсутствием канальцев. Артерио- и артериолосклероз с сужением просветов. В другой части среза представлено 9 увеличенных в размерах клубочков, без гиперклеточности, с тонкими развернутыми петлями капилляров, тонкими базальными мембранами, без фуксинофильных отложений. В ряде клубочков отмечалось пенообразное набухание цитоплазмы подоцитов с мелкогранулярной цитоплазмой, имевшей фуксин-отрицательную реакцию (рис. 1). В канальцах клетки тубулярного эпителия имели признаки выраженной зернистой и гиалиново-капельной дистрофии эпителия. Кроме того наблюдались участки фокального «вспенивания» цитоплазмы клеток (рис. 2) Реакция с конго-рот отрицательная.

ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ: В срезах до 5 клубочков. IgG не выявлено, IgM (++) незначительные, мелкогранулярные, редколежащие в мезангии (по типу «звездного неба»). Имеются белковые цилиндры, содержащие IgM (+++), IgA – в клубочках отсутствуют. В канальцах – белковые цилиндры, содержащие IgA (+++).

ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ: Исследованы 2 клубочка. 1-й клубочек был большой, частично склерозированный. Капсула слоиста. Определяется участок пролиферации клеток капсулы. Мочевое пространство сужено. Определяются коллабированные петли. Базальные мембраны капиллярных петель утолщены, извилисты. 2-й

клубочек сохранный, капиллярные петли свободны, ножковые отростки подоцитов преимущественно утрачены. Подоциты клубочков содержат множество миелиноподобных структур. Умеренное количество подобных образований содержат также клетки капсулы, мезангиоциты, эндотелий капилляров клубочка, эндотелий перитубулярных капилляров и в единичных наблюдениях – клетки канальцевого эпителия (рис. 3, 4).

Заключение: обнаруженные в нефробиопсии большого патоморфологические изменения характерны для болезни Андерсона–Фабри.

Обычно клинические проявления БАФ имеют три стадии. Первая – развивается в детстве, юности и наиболее часто манифестации БАФ [9] проявляются повреждением кожи в виде появления красновато-пурпурных пятен величиной от нескольких микрометров до нескольких миллиметров, которые локализуются в области живота, ягодиц, бедер и гениталий. В ряде случаев определяются менее характерные находки в виде подошвенной эритемы, геморагий и щечных телеангиоэктазий. Кроме того, у пациентов отмечается артралгия, миалгия, акропарестезия, помутнение роговицы. Вторая клиническая фаза характеризуется вовлечением почек в патологический процесс с развитием протеинурии, липидурии и нарушении основных функций почечной паренхимы. Обычно у больных выявляются признаки гиперфильтрации, аналогичные диабетической нефропатии. На третьей фазе развития заболевания ренальные расстройства прогрессируют от минимальной гематурии, нефритического синдрома и гипертензии к нарастающему падению ренальной функции [5], вплоть до (end-stage) терминальной хронической болезни почек (ХБП) с вовлечением в процесс сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем. В частности, у пациентов находят неврологические нарушения [2, 7] включая парестезии, гипогидроз, сужение зрачков, изменения слюно- и слезоотделения, расстройства кишечной моторики, сосудистые повреждения, миокардиальная ишемия и гипертрофическая необструктивная кардиомиопатия [1,10]. Достаточно часто наблюдаются офтальмологические нарушения в виде отека ретины и глазных век, развитие катаракты задней капсулы, изменения конъюнктивальных сосудов. Кроме того, описано появление анемии, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, асептических некрозов костей, миопатии, гипогаммаглобулинемии и гипоальбуминурии [2].

Таким образом, обнаруживаемые различные клинические формы манифестации БАФ в виде так называемых «масок» часто не позволяют клиницисту заподозрить и своевременно диагностиро-

вать данное заболевание, при том, что на сегодняшний день существуют клиничко-лабораторные тесты для определения дефицита GALA в сыворотке, лейкоцитах крови, а также наличия глобтриаозилцерамида в моче или ультраструктурного анализа слущенных нефроцитов [5]. В связи с тем, что повреждение почек является одним из ведущих проявлений БАФ существенное значение в клиничко-диагностическом процессе приобретает прижизненная нефробиопсия.

Проведение углубленного исследования клеточных структур с помощью светооптической и электронной микроскопии при нефробиопсии позволяет выявить характерные изменения, обусловленные накоплением гликофинголипидов, и классифицировать обнаруженные изменения как БАФ. В частности это является актуальным при ренальной форме течений БАФ.

При исследовании ренальной биопсии методами световой микроскопии на препаратах, как правило, обращает на себя внимание увеличение клубочков в размерах. В цитоплазме клеток, главным образом подоцитов, определяется большое число светлых, мелких, одинаковой формы вакуолей, в связи с чем в целом морфологическая картина напоминает характерные изменения клеток при пенном перерождении (см. рис. 1, 2) [5]. На парафиновых срезах вакуоли не окрашиваются реактивом Шиффа либо другими красителями. Однако если ткань исследуется до погружения в жирорастворяющие реагенты, в вакуолях выявляются липиды, которые выявляются при использовании поряризационного метода, а также при окраске Суданом черным [6, 11].

Аналогичные структурные признаки могут наблюдаться в эндотелиальных и мезангиальных клетках клубочка. Тубулярные эпителиальные клетки проксимальных канальцев часто бывают интактны. Дистальные тубулы и клетки петли Генле чаще вовлечены в процесс, чем проксимальные. Причина, по которой клетки нефрона повреждаются избирательно, остается неясной [1, 6].

Эндотелиальные и гладкомышечные клетки артерий также могут иметь признаки накопления липидов. У гетерозиготных индивидуумов изменения те же самые, но, как правило, менее выражены.

Иммунофлюоресцентное исследование в целом мало информативно за исключением случаев с сегментарным склерозом., когда сегментарно определяется IgM и отложения комплемента. В литературе описано выявление IgA, что, однако, рассматривается авторами как сочетанная патология.

Ультраструктурные находки наиболее характерны и в связи с этим особенно диагностически

информативны [11]. Определяющиеся при световой микроскопии вакуоли выглядят как отдельные окруженные мембраной плотные миелиновые тела различной величины (1-3 мкм). Наиболее часто они имеют округлую форму с признаками структурной ламинизации. В этих ультраструктурах видны концентрические слои, подобные «луковой шелухе» (см. рис. 3, 4). Реже эти образования имеют овоидную форму с параллельным расположением слоев (миелиноподобные либо зебро-подобные тела), а иногда с аморфным содержимым. Однако при больших увеличениях и в этих структурах определяется слоистость материала в виде чередования светлых и темных полос периодичностью 35-50 Е.

При электронномикроскопическом исследовании наиболее достоверно определяется вовлечение в процесс всех клеток нефрона – висцерального и париетального гломерулярного эпителия, мезангиальных клеток, эндотелиальных клеток в гломерулярных почечных капиллярах, а также эндотелия гладкомышечных артерий. Клетки интерстиция также могут вовлекаться в процесс. В ряде случаев, когда при световой микроскопии специфической патологии не выявлялось, при ультраструктурном исследовании находили характерные признаки болезни [5, 10]. Кроме липидных накоплений часто определяется слияние ножковых отростков подоцитов. Поскольку патология со стороны подоцитов выявляется рано и, как правило, совпадает с началом развития протеинурии, это дает основание расценивать накопление липидов в качестве причины повреждения гломерулярного фильтра [4, 10]. Подоцитарные повреждения, сопровождающиеся вовлечением в процесс гломерулярного эндотелия [4], являются причиной сегментарного склероза. Вовлеченные в патологический процесс мезангиоциты могут за счет экспансии уменьшать площадь фильтрационного поля, что в свою очередь ведет к изменению клубочковой фильтрации. Диффузное и прогрессирующее вовлечение ренальных венул и артериол в связи с отложением ГЛ в эндотелии также ведет к прогрессирующей дисфункции почек [4]. Прогрессирование болезни характеризуется развитием ишемических повреждений, включая утолщение и коллапс базальной мембраны. Ишемическое повреждение как гломерул, так и интерстиция является причиной развития терминальной ХБП.

У нашего пациента отмечались клинические признаки, характерные для 1–2 стадии развития БАФ. Причем, учитывая анамнестические данные, можно предположить, что болезнь имела внутрисемейный вариант течения. Светооптическое и ультраструктурное исследование позволили обнаружить патогномичные изменения структуры почек: пенная цитоп-

лазма клеток клубочка и канальцев, миелиновые тельца в цитоплазме клеток при ультраструктурном исследовании и др., что в конечном итоге дало возможность диагностировать болезнь Андерсона–Фабри. Особенностью данного случая, на наш взгляд, можно считать: во-первых, отсутствие мультисистемности клинических проявлений с преобладанием почечной симптоматики; во-вторых – светооптические методы позволили выявить определенные клеточные изменения, которые потенцировали проведение ультраструктурного анализа, что позволило прецизионно диагностировать казуистическую патологию. Отсюда следует заключить, что подозрение на болезнь Андерсона–Фабри является одним из показаний для проведения биопсии у пациентов с протеинурией неясной этиологии и требует обязательного ультраструктурного исследования.

Следует отметить, что своевременная диагностика БАФ позволяет назначить пациенту соответствующую энзимозамещающую терапию с очищенным GALA, полученным от генетически модифицированной человеческой линии клеток и ооцитов китайских хомяков. Альтернативными методами современного лечения БАФ могут быть использование стволовых гематопоетических клеток или стимуляция выработки GALA in vivo.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13 [Suppl 2]:134-138
2. Desnick RJ, Brady R, Barranger J et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003;138 (4):338-346
3. Meikle P, Panieri E, Simonson H et al. Newborn screening for lysosomal disorders: clinical evaluation of two-tier strategy. *Pediatrics* 2004;114:909-916
4. Kang DH, Kamellis J, Hugo C et al. Role of microvascular endothelium in progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 806-816
5. Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal pathology in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 [suppl 2]: 134-138
6. Sessa A, Meroni MG, Battini G et al. Renal involvement in Anderson- Fabry disease. *J Nephrol* 2003;16(2): 310-313
7. Whybra C, Kampmann C, Willers I et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 715-724
8. Kotanko P, Kramar R, Devrnja D et al. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1323-1329
9. Karen JK, Hale EK, Ma L. Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry disease). *Dermatology online J* 2005;11: 8
10. Peters FP, Vermeulen A, Kho TL. Anderson-Fabry's disease: alpha-galactosidase deficiency. *Lancet* 2001; 375:138-140
11. Sessa A, Tosoni A, Nebuloni M et al. Renal ultrastructural findings in Anderson-Fabry disease. *J Nephrol* 2002;15:109-112

Поступила в редакцию 19.04.2006 г.

© А.В.Смирнов, И.Г.Каюков, 2006
УДК 616.6:616.9]-08:546.173

А.В. Смирнов, И.Г. Каюков

МЕСТО НИТРОФУРАНОВ В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

A.V. Smirnov, I.G. Kayukov

PLACE OF NITROFURANES IN MODERN THERAPY OF INFECTIONS OF THE URINARY TRACTS

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

Ключевые слова: инфекции мочевых путей, лечение, нитрофураны.

Key words: infections of urinary tracts, treatment, nitrofuranes.

Введение. Инфекции мочевых путей (ИМП) довольно разнородная группа заболеваний, которая встречается весьма часто и по некоторым данным по распространенности уступает только острым респираторным инфекциям. Несмотря на успехи современной медицины, проблема терапии этих заболеваний далека от разрешения. Основу лечения ИМП составляют различные противомикробные средства как сравнительно новые, так и известные весьма давно. Современное место одной из таких групп противобактериальных химиотерапевтических средств – нитрофуранов, вошедших в арсенал медицины еще в середине прошлого века мы и предполагаем обсудить в настоящей лекции.

Определение и медико-социальная значимость ИМП. Моча здорового человека, находящаяся в мочевыводящих путях (за исключением нижней трети уретры у женщин) стерильна. Поэтому инфекция мочевыводящих путей (ИМП) может быть определена как состояние, при котором бактерии вне зависимости от их количества размножаются внутри мочевых путей [1].

ИМП весьма распространенные бактериальные инфекции, особенно у женщин. У половины всех женщин во взрослом возрасте возникает, по крайней мере, один эпизод острого цистита и у одной из четырех из них проявляются рецидивы этого заболевания [2,3]. При этом около 11% женщин старше 18 лет указывают на перенесенный эпизод ИМП на протяжении предыдущего года [4,5].

Широкая распространенность ИМП определяет их высокую не только медицинскую, но и социальную значимость. Например, в США ИМП более, чем в 7 млн случаев в год являются причиной обращения за медицинской помощью. При этом

цистит является поводом для такого обращения более чем в 2 млн случаев, а около 15% назначений антибиотиков связаны с ИМП. Прямые расходы на такое лечение составляют около 1 млрд \$ в год, а с учетом косвенных затрат достигают 1,6 млрд \$/год [6]. В этой же стране ИМП (главным образом пиелонефрит) ответственны за 100 000 госпитализаций ежегодно.

Отдельную, но очень важную проблему составляют ИМП, связанные с катетеризацией мочевого пузыря. Они не только ведут к значительному увеличению расходов на лечение больных, которым требуются эти манипуляции, но и служат резервуаром для антибиотикорезистентных штаммов возбудителей внутрибольничных инфекций [6].

Разыскать более-менее надежную статистику в отношении распространенности и социально-экономической значимости ИМП в Российской Федерации весьма сложно. Тем не менее повседневный врачебный опыт дает основания полагать, что и для нашей страны эта проблема стоит не менее остро и требует самого пристального внимания со стороны врачей общей практики, которые сталкиваются с львиной долей неосложненных ИМП, урологов, нефрологов и организаторов здравоохранения.

Классификация ИМП. Общепринятой классификации ИМП не существует. В настоящее время чаще всего выделяют следующие варианты данных заболеваний [7]:

1. Острый неосложненный цистит у молодых женщин
2. Рецидивирующий цистит у молодых женщин
3. Острый неосложненный пиелонефрит у молодых женщин
4. Осложненные ИМП

5. ИМП, связанные с катетеризацией мочевого пузыря

6. ИМП у мужчин

7. Бессимптомная бактериурия

Традиционно также ИМП разделяют на инфекции верхних и нижних мочевыводящих путей.

Наиболее разнородной группой являются осложненные ИМП, возникающие на фоне или отягчающие течение целого ряда состояний [6]:

– анатомические, структурные или функциональные изменения мочевого тракта (например, нарушения оттока мочи, инструментальные вмешательства на мочевых путях, конкременты, опухоли, неврологические расстройства)

– нарушения функции почек, связанные с паренхиматозными заболеваниями этого органа или прerenальными причинами (например, сердечная недостаточность)

– сопутствующие заболевания, приводящие к нарушениям иммунитета (например, сахарный диабет).

Кроме того, в качестве особых групп пациентов с ИМП рассматривают беременных и женщин в постменопаузе [3,8].

Наконец, отдельную проблему представляет весьма распространенный в нашей стране диагноз «первичный (необструктивный) хронический пиелонефрит». Объем настоящей лекции не позволяет подробно остановиться на данной тематике. Отметим только, что многие специалисты вообще сомневаются в наличии такого заболевания. С другой стороны, авторы соответствующей главы в «библии» современной нефрологии (руководство под редакцией В.М. Brenner) все же считают это заболевание возможным, хотя и весьма редким («идиопатический хронический пиелонефрит») [9].

Этиология ИМП. ИМП могут вызываться очень широким спектром возбудителей. При этом они не обязательно должны быть бактериями. Однако большая часть осложненных и неосложненных ИМП вызывается именно бактериальными агентами (табл. 1).

Нетрудно заметить, что даже среди осложненных вариантов ИМП в качестве возбудителей преобладают различные штаммы *E. coli*, хотя доля их в последних ситуациях снижается.

Современные подходы к фармакотерапии ИМП. Понятно, что важнейшее место в проблеме ИМП занимает лечение данных состояний. Естественно, что терапия ИМП во многом, но не исключительно (поскольку в ряде случаев адекватное лечение осложненных ИМП требует оперативных вмешательств или иных урологических пособий) базируется на использовании тех или иных антибактериальных препаратов. При этом появление новых противомикробных агентов (или даже новых классов таких препаратов) все больше и больше расширяет возможности врача. С другой стороны, появляются штаммы микроорганизмов, резистентных к тем или иным средствам, что побуждает к поиску новых антибиотиков и отказу от использования ранее применявшихся препаратов.

Необходимо обратить внимание на два вопроса. Во-первых, ИМП представляют собой очень широкий спектр заболеваний (см. выше). Они могут вызываться разными возбудителями, характеризуются различной тяжестью клинического течения (от бессимптомной бактериурии до, например, бактериального сепсиса), что и естественно требует разной терапии. Во-вторых, современные подходы к лечению должны базироваться на принципах доказательной медицины.

Некоторые широко известные препараты (на-лидиксовая и пипемидовая кислоты, нефторированные хинолоны и др.) не прошли проверки в контролируемых исследованиях или их эффективность в плане терапии ИМП не была подтверждена. От ряда этих же или других лекарственных средств также приходится отказываться из-за появления большого количества резистентных к ним штаммов микроорганизмов. Заметим, что не существует и каких-либо надежных подтверждений и целесообразности популярной в нашей стране фитотерапии ИМП (толокнянка, березовые почки, лист

брусники и др.). С позиций доказательной медицины определенный смысл, по-видимому, имеет только применение сока или экстракта американской клюквы (*Vaccinium macrocarpon*), которая обеспечивает умеренный эффект, если не в плане лечения, то для профилактики рецидивирующих ИМП у женщин [11].

Таблица 1
Микроорганизмы, вызывающие некоторые виды ИМП [10]

Микроорганизм	Острый неосложненный цистит (%)	Острый неосложненный пиелонефрит (%)	Осложненные ИМП(%)	ИМП, связанные с катетером(%)
<i>E. coli</i>	68	89	32	24
<i>Staph. sapr.</i>	8	0	1	0
<i>Proteus</i>	6	4	4	6
<i>Klebsiella</i>	4	4	5	8
<i>Enterococci</i>	3	0	22	7
<i>Pseudomonas</i>	0	0	20	9
Смешанные	3	5	10	11
Прочие	0	0	15	8

Таблица 2

**Основные группы и дозы химиотерапевтических препаратов, применяемых
в настоящее время для лечения ИМП у взрослых [6]**

Фармакологическая группа	Антимикробная субстанция	Суточная доза	
		<i>per os</i>	в/в-в/м
β-лактамы			
Мециллиам	Пивмециллиам	*200-400 мг×2	-
Аминопенициллины+ ИБЛ	Ампициллин+Сульбактам	750 мг×2	0,75-3 г×3
	Амоксициллин+		
	Клавулановая к-та	625-1000 мг×3	1,2-2,2 г×3
Ацилуреидо-пенициллины+ИБЛ	Пиперациллин+Тазобактам	-	2,5-4,5 г×3
Цефалоспорины I пк	Цефалексин	Только для профилактики	-
Цефалоспорины II пк	Цефуросим аксетил	250-500 мг×2	-
	Цефуросим	-	0,75-1,5 г×3
	Цефотиам	-	1-2 г×2-3
Цефалоспорины III пк	Цефподоксинпроксетил	200 мг×2	-
	Цефиксим	400 мг×1	-
Цефалоспорины IIIa пк	Цефтибутен	*200-400 мг×1	-
	Цефотаксим	-	1-2 г ×2-3
Цефалоспорины IIIб пк	Цетриаксон	-	1-2 г×1
Цефалоспорины IV пк	Цефтазидим	-	1-2 г×2-3
Карбопенемы I пк	Цефепим	-	2 г×2
Карбопенемы II пк	Эртапенем	-	1 г×1
	Имипенем	-	0,5-1 г×3-4
	Меропенем	-	0,5-1 г×3
Фторхинолоны			
Фторхинолоны I пк	Норфлоксацин	*400 мг×2	-
Фторхинолоны II пк	Ципрофлоксацин	500-750 мг×2	400 мг×2-3
Фторхинолоны III пк	Левифлоксацин	500 мг×1-2	500 мг×1-2
Фторхинолоны IV пк	Гатифлоксацин	400 мг×1	400 мг× 1
Пириметамины			
Триметоприм		200 мг×2	-
Триметоприм + Сульфаметоксазол		160 мг×2800 мг×2	-
Фосфомицины			
Фосфомицин	Фосфомицин-триметамол	*3 г×1	-
Нитрофураны			
Нитрофуран	Нитрофурантоин	*100 мг× 3	-
Аминогликозиды			
Аминогликозид	Гентамицин	-	5-7 мг/МТ×1
	Тобрамицин	-	5-7 мг/МТ×1
	Амикацин	-	15 мг/МТ×1
Оксазолиденоны			
Оксазолиденон	Линезолид	600 мг×2	600 мг×2
Гликопептиды			
Гликопептид	Ванкомицин	-	1 г×2
	Тиекопланин	-	400 мг×2

Примечание. ИБЛ - ингибиторы бета-лактамаз, пк - поколение, МТ - масса тела (кг), *рекомендованы для лечения только неосложненных ИМП.

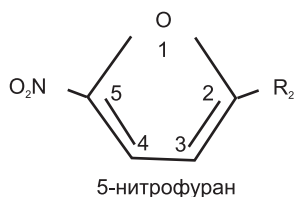
В силу причин, изложенных выше, современный спектр лекарственных препаратов, рекомендуемых для лечения ИМП, достаточно узок (табл. 2) [6].

Нетрудно заметить, что многие препараты, приведенные в табл. 2, сравнительно недавно появились на рынке, а еще позже стали входить в арсенал отечественной медицины. В то же время, в ней фигурируют лекарственные средства, противомикробная активность которых была выявлена еще в 1944 г. M.Dodd, W.Stillman [12]. Речь идет о нитрофуранах. 5-нитрофураны – классические синтетические химиотерапевтические средства с широким антимикробным спектром действия. Противомикробными свойствами характеризуются только соединения, содержащие нитрогруппу (NO₂)

строго в положении 5-го фуранового цикла. Различия в активности и спектре действия 5-нитрофуранов с антимикробными свойствами зависят от характера заместителей по положению 2-го цикла (рисунок) [12-15].

Характеристика основных представителей класса нитрофуранов, имеющих значение в современной медицине, дана в табл. 3.

Антимикробный спектр действия нитрофуранов включает микроорганизмы, имеющие значение в патологии гнойно-воспалительных процессов и кишечных инфекций у человека. К ним относятся: 1) большая группа грам-отрицательных аэробных бактерий – *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp., *Aerobacter faecalis*, *Aerobacter aerogenes*, *Vibrio cholerae*, *Haemophilus* spp.; 2) грам-положительные



Препарат	Структура заместителя по R ₂
Нитрофурантоин (фурадонин)	
Фуразидин (фурагин)	
Нифуроксазид	
Фуразолидон	
Фуральтадон	
Нифурател	
Нитрофурал (фурацилин)	

Особенности химического строения антимикробных препаратов, производных 5-нитрофурана

аэробные бактерии *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. (в первую очередь *S. pyogenes*, *E. faecalis*), *Corynebacterium* spp.: 3) патогенные грибы – *Candida albicans*, *Microsporium* spp, *Trichophyton* spp.: 4) некоторые простейшие – *Trichomonas vaginalis*, *Lamblia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* [16].

Действие нитрофуранов на микробную клетку определяется рядом факторов [12,13,17]. Препараты являются акцепторами кислорода и нарушают процесс клеточного дыхания; ингибируют активность ряда дыхательных ферментов (пируват оксидазы, глутатион редуктазы, альдегид дегид-

рогеназы). Нитрофураны трансформируются внутри клеток (восстановления нитрогруппы под действием бактериальных флавопротеинов), что приводит к образованию метаболитов, обладающих цитотоксическим действием. Этот эффект нитрофуранов в сочетании с нарушением клеточного дыхания обуславливает активность некоторых препаратов (фуразолидон, нифурател) в высоких концентрациях не только в отношении бактерий и простейших (трихомонады, лямблии, дизентерийная амеба), но и в отношении грибов, в том числе рода кандиды. Препараты подавляют биосинтез ДНК микроорганизмов и в меньшей степени РНК. Механизм действия нитрофуранов нельзя считать полностью расшифрованным, но он специфичен только для препаратов этой группы. Именно поэтому нитрофураны активны в отношении большинства штаммов бактерий, устойчивых к антимикробным препаратам других классов химических веществ (см. ниже) [16].

Фармакокинетика. Большая часть нитрофуранов (но не все) достаточно хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Однако биодоступность разных препаратов варьирует от 50 до 90–95%.

Несмотря на то, что нитрофураны связываются с белками плазмы (нитрофурантоин на 20–60%), они быстро выводятся из организма. Период полувыведения ($T_{1/2}$) из крови большинства препаратов составляет около 1 ч (для нитрофурантоина – $1 \pm 0,2$ ч). Поэтому концентрации нитрофуранов в крови и тканях не достигают необходимых терапевтических уровней. Кроме того, низкие концентрации препаратов в плазме крови варьируют в значительных пределах. Выведение препаратов в основном осуществляется почками, главным образом за счет клубочковой фильтрации и частично канальцевой секреции. Тубулярная реабсорбция нитрофуранов, по-видимому, тоже имеет место, но она невелика, особенно при щелочной моче [18]. У взрослых с нормальной функцией почек пиковая концентрация нитрофурантоина в моче 50–150 мкг/мл обычно наблюдается в течение 30 мин после однократного приема 100 мг препарата в микрокристаллической форме [18].

В силу причин, изложенных выше, концентрации нитрофуранов, значительно превышающие минимальные подавляющие концентрации (МПК), достигаются только в моче и содержимом кишечника. При этом содержание активного препарата в моче зависит от особенностей метаболизма конкретного нитрофурана в организме. Препараты, которые метаболизируются в организме в меньшей степени, накапливаются в моче в очень значитель-

Таблица 3

Общая характеристика основных препаратов группы 5-нитрофуранов [16]

Препарат: МИН* (торговое название), лекарственная форма	Основные показания для применения	Дополнительная характеристика	Дозы внутрь взрослым	Дозы внутрь детям
1. Нитрофурантоин (фурадонин), таблетки по 0,05; 0,1; 0,03 г (для детей); в виде микро- или микрокристаллической формы	ИМВП: лечение и профилактика	Макрокристаллическая форма медленнее всасывается, лучше переносится со стороны ЖКТ [7]	0,1-0,15 г 3-4 раза в сутки	5-8 мг/кг в 3-4 приема
2. Фуразидин (фурагин), таблетки по 0,05 г	ИМВП: лечение и профилактика	Местное применение: растворы калиевой соли фурагина	0,1-0,2 г 3 раза в сутки	7,5 мг/кг в 2-3 приема
3. Нифуроксазид (диасат, эрсефурил, эрцефурил), таблетки по 0,2 г, суспензия 4	Острая бактериальная кишечная инфекция	Практически не всасывается, действует только в кишечнике	0,2 г 4 раза в сутки	0,1-0,2 г 2-3 раза в сутки**
4. Фуральтадон (фуразолин)	ИМВП, кишечные инфекции	Не применять более 14 дней	0,1 г 3-4 раза в сутки	Разовая 0,01-0,05 мг**
5. Фуразолидон (фуразолидон), таблетки по 0,05 г; гранулы для суспензии (50 г в банке по 150 мл)	Шигеллез, бактериальные диареи, лямблиоз, трихомонадные кольпиты	Ингибитор моноаминоксидазы (MAO); учитывать при применении с ингибиторами MAO	0,1-0,15 г 4 раза в сутки (не более 10 дней)	6-7 мг/кг в сутки в четыре приема
6. Нифурател (макмирор), таблетки по 0,2 г	ИМВП и кишечные: бактериальные, трихомониаз, лямблиоз	Возможна эффективность при кишечном амебиазе и вагинальном кандидозе	0,2-0,4 г 2-3 раза в сутки	10-20 мг/кг в сутки в 2-3 приема
7. Нитрофурал (фурацилин), таблетки по 0,1 и 0,02 г для приготовления растворов; мазь 0,2%, раствор 0,02%, раствор спиртовой 1:1500	Местная терапия неосложненных гнойно-воспалительных процессов	Нецелесообразно применение внутрь для лечения шигеллеза	0,1 г 4-5 раз в день	Не применять
8. Хинифурил, 0,5% мазь	Местно при гнойно-воспалительных процессах	Не применять при беременности, кормлении грудью	Местно 1 раз в сутки	Нет клинических данных

Примечание. *Международное непатентованное название (INN), ** для детей дозы нифуроксида и фурадалятона строго в зависимости от возраста (см. инструкции), ИМВП – инфекции мочевыводящих путей.

ных количествах. Это и обеспечивает бактерицидное действие ряда нитрофуранов в отношении основных возбудителей неосложненных ИМП. Таковыми препаратами являются нитрофурантоин и фуразидин. Следует иметь в виду, что из-за быстрого выведения с мочой (а возможно и из-за особенностей почечного транспорта – экскреция главным образом путем гломерулярной фильтрации) не происходит существенного накопления препаратов в интерстиции почек. Поэтому необходимые терапевтические концентрации в почечной ткани не достигаются. Последнее ограничивает эффективность нитрофуранов при интерстициальных повреждениях почек инфекционной природы (пиелонефритах), особенно хронических.

При снижении функции почек выведение нитрофуранов значительно замедляется. Например, при клиренсе креатинина ниже 40 мл/мин терапевтические концентрации нитрофурантоина в моче не достигаются [18].

Ряд фармакокинетических параметров нитрофуранов изучен недостаточно, в том числе вопро-

сы проникновения через гистогематические барьеры. В целом они плохо пересекают такие барьеры. Некоторые препараты (нитрофурантоин) могут проходить через плаценту, в незначительных количествах проникать в грудное молоко и определяться в желчи [16, 18].

Нитрофураны метаболизируются главным образом в печени, частично в мышечной ткани и стенке кишечника. В процессе метаболизма происходит восстановление нитрогруппы. Метаболиты не обладают антимикробным действием и частично инактивируются в организме. Аминопроизводные нитрофуранов могут быть токсичными и в незначительных количествах выводятся с мочой [19].

Побочные реакции. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что нитрофурантоин и нитрофурал (фурацилин) более токсичны (ЛД₅₀ при введении внутрь на уровне 166 мг/кг). Фурагин (фуразидин) и фуразолидон переносятся значительно лучше (ЛД₅₀ 2813 и 1807 мг/кг соответственно). Для фурагина характерна и наиболее высокая максимальная переносимая доза (2000 мг/

кг при однократном введении мышам препарата внутривенно) [13]

Хотя по токсикологическим характеристикам в эксперименте нитрофураны различаются между собой, при применении в клинике переносимость и характер нежелательных реакций в целом однотипны для всех старых лекарственных форм препаратов этой группы.

Гастроинтестинальные эффекты. Наиболее частые побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта – тошнота и метеоризм. При приеме нитрофурантоина они наблюдаются в 8 и 1,5 % соответственно. Рвота, анорексия, диарея, диспепсия, запоры, абдоминальные боли встречаются намного реже. Такие побочные эффекты дозозависимы и могут быть минимизированы при уменьшении дозы или приеме препаратов с пищей или молоком. В качестве редких осложнений описаны панкреатиты и сиалоадениты [16,20,21].

Нервная система. Наиболее частый симптом – головная боль. Наблюдаются также реакции в виде головокружения, сонливости и состояния усталости. Крайне редко возможно возникновение полинейропатий (парестезии и дизестезии преимущественно нижних конечностей, сопровождающиеся прогрессирующей мышечной слабостью). Такие осложнения иногда развиваются у пациентов со сниженной функцией почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин), анемией, сахарным диабетом электролитными нарушениями и дефицитом витаминов группы В [22].

Система дыхания. Реакции со стороны дыхательной системы являются следствием гиперчувствительности и могут быть острыми, подострыми и хроническими. В литературе описаны серьезные побочные эффекты при применении нитрофурантоина, в частности, острая и хроническая легочная токсичность в виде кашля, одышки и пневмонита [23,24]. Однако тщательное наблюдение за пациентами, длительно принимающими нитрофураны с целью профилактики (до 1 года), позволило установить, что риск развития острой и хронической легочной токсичности при применении нитрофуранов незначителен и подобных осложнений не развивалось у девочек и женщин молодого и среднего возраста (III) [25,26].

Гепато-билиарная система. Потенциальная гепатотоксичность нитрофуранов тоже, скорее всего, связана индивидуальной гиперчувствительностью (идиосинক্রазией) и не зависит от дозы. Иногда проявляется симптомами острого гепатита или холестаза. Нередко повреждения печени протекают латентно и характеризуются только изменениями соответствующих биохимических показателей.

Система крови. Изредка применение нитрофуранов может привести к развитию гемолитической анемии, особенно у пациентов с исходным дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г-6-ФДГ). Описано также появление агранулоцитоза, лейкопении, тромбоцитопении, различных видов анемий (в том числе Г-6-ФДГ-дефицитной и мегалобластной). К счастью, гематологические осложнения нитрофуранов обычно разрешаются после отмены препарата.

Противопоказания. Назначая нитрофураны, следует помнить, что они обладают узкой терапевтической широтой и должны применяться в низких терапевтических дозах. Рекомендуемые дозировки следует строго соблюдать. Превышение дозы сопровождается существенным нарастанием риска нежелательных реакций [16].

Прямыми противопоказаниями к назначению нитрофуранов являются:

- гиперчувствительность к препаратам
- наличие олигоурии, анурии или отчетливого снижения функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин)
- младенческий возраст (менее 1 мес – очень высокий риск гемолитической анемии из-за недостаточного возрастного развития соответствующих ферментных систем)

В качестве относительных противопоказаний можно рассматривать:

- наличие умеренного снижения функции почек, сахарного диабета, анемии, дизэлектролитемий, дефицита витаминов группы В, других тяжелых хронических заболеваний. В этих случаях возрастает риск развития периферической полинейропатии. При длительном использовании нитрофуранов в таких ситуациях необходимо периодически контролировать состояние функции почек. Прием препаратов следует немедленно прекратить при появлении признаков снижения чувствительности или онемения (особенно конечностей), поскольку это может служить указанием на развитие периферической полинейропатии.
- дефицит Г-6-ФДГ – резко возрастает риск гемолитических осложнений. При появлении первых признаков гемолиза прием нитрофуранов должен быть немедленно прекращен.
- патология печени. Поскольку признаки повреждений печени при длительной терапии нитрофуранами долгое время могут оставаться скрытыми, то необходимо периодически контролировать состояние функции этого органа. Если такие признаки появились, прием препарата сразу следует остановить.
- заболевания легких. Как следует из изложен-

Таблица 4

**Чувствительность штаммов микроорганизмов, выделенных у женщин с циститом
к различным антибактериальным препаратам (по L.E. Nicolle [3])**

Препарат	Доля чувствительных штаммов (%)							
	Escherichia coli	Staphylococcus saprophyticus	Staphylococcus aureus	Enterobacter spp	Klebsiella spp	Proteus spp	Pseudomonas aeruginosa	Enterococcus spp
Ампициллин	60	29	16	3	1	92	НИ	98
Нитрофурантоин	99	99	99	51	57	1	НИ	98
Ципрофлоксацин	99	99	90	96	99	98	74	67
Левифлоксацин	99	100	95	99	98	98	72	83
ТМП-СМК	82	93	97	95	92	94	НИ	-

Примечание. ТМП-СМК – триметоприм-сульфаметаксазол, НИ – не изучалось.

ного выше, следует соблюдать определенную осторожность у пациентов с бронхиальной астмой и, возможно, с другими заболеваниями легких.

- в настоящее время не доказана безопасность и эффективность применения нитрофуранов у детей в возрасте до 12 лет. Поэтому такие препараты им должны назначаться по строгим показаниям.

- беременность. Согласно рекомендациям Американского Общества Инфекционистов (Infection Diseases Society of America – IDSA) [3], одобренных Американской Ассоциацией Урологов и Европейским Обществом по Клинической Микробиологии и Инфекционным Заболеваниям нитрофурантоин является препаратом первого ряда, по крайней мере, для лечения бессимптомной бактериурии у беременных женщин [3]. С другой стороны, вполне логичными выглядят опасения в том, что нитрофураны, назначенные в поздних сроках беременности (38–42 недели) могут способствовать развитию гемолитических осложнений у новорожденных (см. выше). Поэтому данные препараты беременным следует назначать с осторожностью.

Необходимо также иметь в виду, что риск возникновения нежелательных реакций на нитрофураны возрастает при их совместном применении с препаратами, блокирующими канальцевую секрецию. Кроме того, вероятность гематологических осложнений при терапии нитрофуранами повышается при совместном использовании со средствами, угнетающими кроветворение. Нитрофурантоин не следует назначать одновременно с препаратами, оказывающими нейротоксическое и гепатотоксическое действие.

Резистентность возбудителей к нитрофуранам. Из имеющихся сведений вытекает, что нитрофураны – давно применяемые препараты, хотя и с довольно широким антибактериальным спектром, но сравнительно узкой терапевтической широтой, обладающие рядом (как, впрочем, и все лекарства) побочных эффектов. В связи с этим логичен вопрос: почему они до сих пор остаются в арсенале современной медицины, несмотря на по-

явление все новых и новых высокоэффективных противомикробных средств. Ответ на него заключается в том, что к нитрофуранам очень медленно развивается резистентность возбудителей. Это является важным свойством данного класса антимикробных веществ [16].

Проведенное в 2002 г. в Бельгии рандомизированное контролируемое исследование вновь подтвердило значительную эффективность нитрофурантоина по сравнению с плацебо в плане достижения бактериологической и клинической ремиссии у женщин с неосложненными ИМП [27]. Анализ результатов широкого изучения чувствительности клинических штаммов бактерий к спектру антимикробных препаратов подтверждает медленное развитие лекарственной резистентности бактерий к нитрофуранам, несмотря на применение этих препаратов в медицинской практике почти в течение 60 лет [28,29]. При исследовании в 1999 г. чувствительности микроорганизмов, выделенных от больных с ИМП к 10 антимикробным препаратам был показан наиболее низкий уровень резистентности энтеробактерий к фторхинолонам (норфлоксацину и ципрофлоксацину) и нитрофурантоину (частота выделения резистентных штаммов составила 2,6–2,0%). К ампициллину и ко-тримоксазолу этот показатель был на уровне 33,3 и 20,3%, к гентамицину и нефторированным хинолонам составил 4,4–5,9% [28]. Эти данные мало отличаются от тех, которые были получены в США у женщин в возрасте от 15 до 50 лет с наличием цистита (табл. 4) [3].

Следует, правда, иметь в виду, что чувствительность потенциальных возбудителей ИМП к нитрофуранам может оказаться ниже, если рассматривать не только неосложненные формы данных заболеваний. Об этом свидетельствуют результаты исследования, выполненного в Санкт-Петербурге [30]. В нем, в частности, изучалась чувствительность к антибактериальным агентам штаммов ряда микроорганизмов, выделенных в общей популяции больных урологического профиля (табл. 5).

Сходное, но более тщательно спланированное исследование, проведенное в Москве, в которое включались мужчины и женщины с диагнозами: острый цистит, рецидивирующий цистит, острый пиелонефрит и простатит, дало в целом аналогичные результаты [31] (табл. 6).

Однако результаты последних наблюдений интересны тем, что их можно интерпретировать как свидетельство определенных преимуществ фуразидина перед нитрофурантоином.

Устойчивость к нитрофуранам в основном носит перекрестный характер только в пределах этого вида препаратов. Штаммы бактерий, резистентные к сульфаниламидам, β -лактамам, аминогликозидам, хлорамфениколу, тетрациклинам, фторхинолонам, чаще всего остаются чувствительными к нитрофуранам [16]. Однако полностью исключить развитие перекрестной резистентности между нитрофуранами и другими классами химиотерапевтических препаратов нельзя. Например, разработки, выполненные в США в 1998–2001 гг., показали, что среди штаммов *E. coli*, устойчивых к ко-тримоксазолу, 9,5% были резистентны и к ципрофлоксацину, но только 1,9% – к нитрофурантоину. Ампициллин-устойчивые изоляты были резистентны к ципрофлоксацину в 4,7% случаев, а к нитрофурантоину – в 1,2% случаев. Однако 10,4% штаммов, устойчивых к ципрофлоксацину были резистентны и к нитрофурантоину. С другой стороны изоляты, устойчивые как к фторхинолонам, так и к нитрофуранам, выявлялись только в 0,1-0,2% случаев [32]. В целом, можно полагать, что проблема ле-

карственной резистентности применительно к нитрофуранам в настоящее время не имеет существенного клинического значения. Тем не менее, интимные механизмы развития лекарственной резистентности микроорганизмов к нитрофуранам требуют изучения. Учитывая длительное использование в практике (с 1944 г.), но по-прежнему наличие чувствительных к нитрофуранам штаммов, можно прогнозировать дальнейшее достаточно успешное применение некоторых препаратов этой группы в клинике [16].

Лекарственные формы нитрофуранов, применяемые для лечения ИМП. Как следует из предыдущего обсуждения, для терапии ИМП в настоящее время используется только два препарата из группы нитрофуранов – нитрофурантоин (фурадонин, фурадантин) и фуразидин (фурагин). За рубежом наибольшее применение имеет нитрофурантоин, тогда как на постсоветском пространстве распространены оба лекарства. Зарубежные фармацевтические компании выпускают нитрофурантоин в нескольких лекарственных формах. В частности, на рынке имеются капсулы, содержащие 25 и 50 мг нитрофурантоина в виде макрокристаллов. Капсулы «двойного действия» (dual-release) включают 25 мг нитрофурантоина в виде макрокристаллов и 75 мг препарата в форме нитрофурантоин-моногидрата. Наконец, выпускается суспензия, содержащая 25 мг нитрофурантоина (в виде макрокристаллов) в 5 мл. Применение нитрофурантоина в капсулах, содержащих макрокристаллы, замедляет всасывание этого препарата в тонком кишечнике, что стабилизирует его концентрацию в крови и, в конечном итоге, в моче.

С другой стороны, нитрофураны обладают довольно плохой растворимостью, что, в частности, не позволило создать реальные инъекционные формы этих препаратов. Поэтому альтернативным путем, который мог бы способствовать повышению эффективности нитрофуранов в отношении возбудителей ИМП, является создание новых ле-

Таблица 5

Чувствительность к нитрофурантоину некоторых потенциальных возбудителей ИМП в общей популяции больных урологического профиля (по В.В. Тец [30])

Возбудитель	Доля чувствительных штаммов (%)
<i>Escherichia coli</i>	76
<i>Enterococcus spp</i>	87
<i>Enterobacter spp</i>	25

Таблица 6

Чувствительность к нитрофуранам некоторых потенциальных возбудителей ИМП у больных с острым циститом, рецидивирующим циститом, острым пиелонефритом и простатитом (по С.В. Сидоренко, Д.В. Иванову [31])

Препарат	Доля чувствительных штаммов (%)					
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Enterobacter spp</i> <i>Citobacter spp</i> , <i>Morganella spp</i> , <i>Serratia spp</i>	<i>Klebsiella spp</i>	<i>Proteus spp</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
Нитрофурантоин	88	96,4	14,3	16,7	0	93,7
Фуразидин	83	100	28,5	33	0	100
Фуразидин К	88,5	100	48,2	29,3	0	100

Примечание. Фуразидин К - калиевая соль фуразидина.

карстенных форм, которые более быстро и полно всасываются и быстро выводятся, но при этом достигаются более высокие концентрации препаратов в моче. Таким условиям отвечает калиевая соль фурагина, полученная в Институте органического синтеза АН Латвии. В дальнейшем, сотрудниками этого же института была предложена лекарственная форма, содержащая калиевую соль фурагина в сочетании с карбонатом магния (магния карбонат основной) в соотношении 1:1, которая получила торговое название «Фурамаг». Магния карбонат основной препятствует превращению калиевой соли фурагина в кислой среде желудка в фурагин и обеспечивает в тонкой кишке более полное всасывание препарата. Это повышает биодоступность лекарства в 2,5–3 раза по сравнению с биодоступностью фурагина в таблетках и уменьшает количество побочных эффектов, характерных для старых лекарственных форм нитрофуранов. Максимальная концентрация калиевой соли фурагина в моче определяется через 3–4 ч после приема препарата внутрь. Изучение сравнительной фармакокинетики на здоровых добровольцах в конечном итоге показало, что после однократного приема внутрь фурамага или фурагина в таблетках в дозе 100 мг на прием фурамаг обеспечивает концентрации фурагина в моче почти в 3 раза выше по сравнению с обычными таблетированными формами [33].

Результаты экспериментальных исследований дали основания утверждать, что фурамаг малотоксичен. При этом сравнительное изучение общетоксического действия фурамага и фурагина (таблетки) на крысах (внутрижелудочное введение в течение 2 нед. в суточных дозах 100 мг/кг, что в 10 раз выше суточной дозы для человека) показало, что у животных, получавших фурагин, признаки очаговой нефропатии наблюдаются несколько чаще, чем у крыс, получавших фурамаг [34].

Результаты уже первых этапов клинического изучения фурамага продемонстрировали эффективность препарата при лечении 63 больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей и его хорошую переносимость [34–36]. В дальнейшем они были подтверждены в серии других наблюдений [37–40]. На наш взгляд, наиболее интересные данные получены в Институте урологии АМН Украины. В этом исследовании изучалась роль фурамага в комплексной терапии острого неосложненного пиелонефрита. В течение первых пяти дней лечения больные получали эмпирическую комбинированную терапию цефтриаксоном внутримышечно по 1 г 1 раз в сутки в комбинации с фурамагом перорально по 0,05 г 3 раза в день.

Начиная с 6-го дня лечения проводили этиотропную терапию на основании результатов бактериологического исследования мочи. Назначали только фурамаг, также по 0,05 г 3 раза в день в течение 5 дней. Хороший клинический эффект получен у 21 больного (80%), удовлетворительный – у 4 (13%); в 2-х случаях проведенная терапия была неэффективна [37].

Наиболее существенным итогом этой и ряда других указанных разработок [38–41] можно считать то, что фурамаг имеет смысл использовать, естественно, не как монопрепарат, а как одну из составляющих комбинированной терапии тех ИМП (различные варианты пиелонефрита), при которых нитрофураны обычно не применяются. Учитывая большой (до 19%) удельный вес энтерококков в этиологии различных ИМП, преимуществом сочетания фурамага с цефалоспорином является наличие природной устойчивости энтерококков к цефалоспорином и 100% чувствительность *Enterococcus faecalis* к фурамагу [31]. К сожалению, нельзя не признать, что ни одно из упомянутых выше исследований [37–41], как и разработки, посвященные использованию фурамага при пиелонефрите у детей [42], в строгом смысле не являются контролируемыми. Поэтому роль данной лекарственной формы фуразидина в терапии ряда вариантов ИМП нуждается в уточнении.

Роль нитрофуранов в современной терапии ИМП. Показания к применению. Результаты предыдущего обсуждения дают все основания полагать, что нитрофураны, несмотря на шестидесятилетний опыт их использования в клинике, остаются достаточно эффективным средством в эмпирической терапии и профилактике ряда ИМП. В соответствии с международными рекомендациями (IDSA) можно полагать, что они показаны (при условии чувствительности возбудителя к данному классу препаратов) прежде всего для лечения неосложненных ИМП [3, 43, 44].

- Острый неосложненный цистит у молодых небеременных женщин: пятидневный курс нитрофуранов, как альтернатива трехдневному лечению ко-тримоксазолом или фторхинолонами.

- Рецидивирующий цистит у молодых, сексуально активных женщин. Как средство профилактики рецидивов ИМП: ежедневный прием малых доз нитрофурантоина (50 мг ежедневно) или 50–100 мг после полового сношения.

- Беременные женщины с бессимптомной бактериурией или острым циститом: нитрофурантоин в качестве одного из препаратов первой линии в течение 7 дней (ограничения – см. раздел «Противопоказания»).

В то же время, результаты ряда разработок наводят на мысль о том, что спектр показаний к назначению нитрофуранов (в том числе новых лекарственных форм, например фурамаг), может быть расширен за счет включения этих препаратов в комплексную терапию ряда ИМП, при которых ранее этот тип противомикробных агентов использовать не рекомендовалось.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бейли РР. Инфекции мочевых путей. В: Витворт Джа, Лоренс ДжР, ред. *Руководство по нефрологии*. Медицина, М., 2000; 246-261
2. Brown PD. Antibiotic selection for urinary tract infection: new microbiologic consideration. *Curr Infect Dis Rep* 1999; 1: 384-387
3. Nicolle LE Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies. *Am J Med* 2002;113 [Suppl 1A]: 35S-44S]
4. Grude N, Tveten Y, Jenkins A, Kristiansen BE. Uncomplicated urinary tract infections. Bacterial findings and efficacy of empirical antibacterial treatment. *Scand J Prim Health Care* 2005; 23(2):115-119
5. Foxmann B, Barlow R, D'Arcy H et al. Urinary tract infection: Self-reported incidence and associated costs. *Ann Epid* 2000; 10: 509-515
6. Wagenlehner FM, Naber KG. Treatment of bacterial urinary tract infections: presence and future. *Eur Urol* 2006; 49(2):235-244
7. Williams DH, Schaeffer AJ. Current concepts in urinary tract infections. *Minerva Urol Nephrol* 2004; 56(1): 15-31
8. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of the IDSA guidelines. *Int J Antimicrob Agents* 2006; [Suppl 28]:S42-S48
9. Tolkoff-Rubin NE, Cotran RS, Rubin RH. Urinary tract infections, pyelonephritis, and reflux nephropathy. In: Brenner BM, ed. *The Kidney*, sixth ed. W.B. Saunders, Philadelphia et al., 2000; 1449-1508
10. Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am J Fam Phys* 2005; 71(5): 933-941
11. Lynch DM. Cranberry for prevention of urinary tract infection. *Am Fam Phys* 2004; 70(11): 2175-2177
12. Dodd MC, Stillman WB. The *in vitro* bacteriostatic action of some simple furan derivatives. *J Pharmacol Exp Ther* 1944; 82: 11-18
13. Блюгер АФ. *Нитрофураны и их применение в медицине*. Изд. Академии наук Латвийский ССР, Рига 1958
14. Paul HE, Paul ME. The Nitrofurans – Chemotherapeutic properties. In: Schnitzer RJ, Hawking F, eds. *Experimental Chemotherapy, vol. II. Chemotherapy of bacterial infections, Part 1*. Academic Press, New-York-London, 1964; 307-370
15. Падейская ЕН. Синтетические противобактериальные препараты. *Итоги науки. Фармакология, токсикология, проблемы химиотерапии*. М, 1967; 7-54
16. Падейская ЕН. Фурамаг в ряду антимикробных препаратов, производных 5-нитрофурана: значение для клинической практики. *Инфекции и антимикробная терапия* 2005; 6(1):24-31
17. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Выпуск 3. Противомикробные и противовирусные лекарственные средства. USP DL. Русское издание. РЦ «Фармединфо», М, 1998; 317-319, 347-351
18. Procter&Gamble Macrobid® (nitrofurantoin monohydrate/macrocristalls) capsules prescribing information. Norwich, NY, 1991
19. Hoener B, Patterson SE. Nitrofurantoin disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 808-816
20. Norwich Eaton Pharmaceuticals, Inc. Macrocrystallin® (nitrofurantoin macrocrystals) prescribing information. In: *Physicians' desk reference*. 46th ed. Montvale NJ: Medical Economics Company Inc, 1992; 1624-1625
21. Norwich Eaton Pharmaceuticals, Inc. Furadantin® (nitrofurantoin) prescribing information. Norwich, NY, 1987
22. Mosby's drug Consult. Mosby Inc, 2005
23. Tatley M. Pulmonary reactions with nitrofurantoin. *Prescriber Update* 2002; 23: 24-25
24. Meyer MM, Meyer RJ. Nitrofurantoin induced pulmonary haemorrhage in renal transplant recipient receiving immunosuppressive therapy: case report and review of literature. *J Urol* 1994; 152: 938-940
25. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary tract infections: 18 years' experience. *J Antimicrob Chemother* 1998;42: 363-371
26. Karpman E, Kurzrock EA. Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children. *J Urol* 2004;172:448-453
27. Christianes TCM, De Meyere M, Verschraegen G et al. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infections in adult women. *Brit J General Pract* 2002; 52: 729-734
28. Страчунский ЛС. Норфлоксаци (Нолицин) в лечении инфекций мочевыводящих путей. Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных. Материалы международного симпозиума. М., 1999; 29-32
29. Коровина НА, Захарова ИН, Страчунский ЛС и др. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения у детей. *Клин микробиол. и антимикроб химиотер* 2002; 4 (4):337-346
30. Тец ВВ. Микроорганизмы и антибиотики. *Заболевания мочевыводящих путей*. КЛЕ-Т, СПб, 2005; 5-162
31. Сидоренко СВ, Иванов ДВ. Результаты изучения распространения антибиотикорезистентных возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Москве. Фаза I. *Антибиотики и химиотерапия* 2005; 50(1):3-10
32. Karlowski JA, Thornsberry C, Jones ME, Sahm DF. Susceptibility of antimicrobial-resistant urinary Escherichia coli isolates to fluorochinolones and nitrofurantoin. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 183-187
33. Раменская ГВ. Изучение сравнительной фармакокинетики препаратов фурамаг и фурагин. *Инфекции и антимикроб тер* 2004; 6(1): 34-35
34. Шарова СА, Соколова АС, Чичерина ЛА и др. Отчет об изучении общетоксических свойств препарата фурамаг. ЦХЛС-ВНИЗФИ, М., 2002; 23 (материалы фирмы «Олайн-Фарм»)
35. Отчет о результатах клинического изучения фурагина растворимого в капсулах в качестве антибактериального химиотерапевтического препарата. Кафедра факультетской хирургии Рижского медицинского института, 1982; 9 (материалы фирмы «ОлайнФарм»);
36. Отчет о клинических испытаниях фурагина растворимого для приема внутрь при воспалительных заболеваниях мочеполовых органов. Клиника урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Л., 1982; 9 (материалы фирмы «ОлайнФарм»)
37. Пасечников СЛ, Митченко МЛ. Применение Фурамага при лечении острого пиелонефрита. *Урология (Киев)* 2002; 4: 16-20
38. Перевертеев АС, Россихин ВВ, Адаменко АЛ. Клиническая эффективность нитрофуранов в урологической практике. *Здоровье мужчины* 2002; 3: 1-3
39. Ягмур БЭ, Сергеев НВ, Волицкая НВ и др. Применение фурамага при некоторых формах урологической патологии. *Актуальные проблемы медицины*. Днепропетровск, Наука и образование 2002; 179-181
40. Руденко АВ, Пирогов ВО. Фурамаг — в лечении воспалительных заболеваний мочевыводящей системы. *Урология (Киев)* 2003; 1: 17-23
41. Довбыш МА. Использование фурамага для лечения и профилактики инфекций верхних мочевых путей. *Дерматология. Косметология. Сексопатология* 2002; 5(1-2): 1-3

42. Багдасарова ИВ, Сулова ГД, Рыков АА, Назаренко ВА. Применение препарата «Фурамаг» в комплексном лечении пиелонефрита у детей. *Педиатрия, акушерство и гинекологии* 2003; 2: 56-58

43. Яковлев СВ. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящих путей: комментарии к возможности практического использования в Рос-

сии. *Эффективная фармакотерапия в урологии* 2006; (3)

44. Яковлев СВ, Логвинов ЛА, Клочков ИА и др. Клиническая и бактериологическая эффективность препарата «Фурамаг» у пациентов с острым циститом. *Инфекции и антимикробная терапия* 2005; 7 (4): 120-126

Поступила в редакцию 26.05.2006 г.

© Н.И.Вишняков, А.Э.Лукьянов, К.С.Асатрян, С.Г.Крылов, 2006
УДК 616.6:368.06

Н.И. Вишняков, А.Э. Лукьянов, К.С. Асатрян, С.Г. Крылов

МНЕНИЯ УРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ О РАЗВИТИИ ПЛАТНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

N.I. Vishnyakov, A.E. Lukiyanov, K.S. Asatryan, S.G. Krylov

OPINIONS OF UROLOGIC PATIENTS ABOUT THE DEVELOPMENT OF PAID MEDICAL SERVICES

Кафедра общественного здоровья и здравоохранения, кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Ключевые слова: урологическая помощь, платные медицинские услуги.

Key words: urologic treatment, paid medical services.

При развитии рыночных отношений и реформировании здравоохранения у населения появилась альтернативная возможность получения медицинской помощи. За счет личных средств больной имеет в настоящее время возможность получения медицинской помощи в коммерческих медицинских организациях или в государственных и муниципальных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ), где оказывают платные медицинские услуги. В первом случае общепризнанным является тот факт, что при обследовании и лечении больного используется наиболее современное оснащение и оборудование, а само лечение и обследование сопровождается более высоким уровнем сервиса по сравнению с государственными ЛПУ. Во втором случае (при оказании платных услуг в государственных ЛПУ) прежде всего обеспечивается более высокий уровень сервисного обслуживания, более комфортные условия лечения и обследования, хотя теоретически предполагается и наличие каких-то особых медицинских услуг, которые превышают объем услуг, предоставляемых за счет обязательного медицинского страхования (ОМС). Одной из медицинских специальностей, где получили наиболее широкое распространение платные медицинские услуги, является как раз урология.

Среди больных урологического отделения на 60 коек областной больницы по специально разработанной анкете было проведено изучение мнения пациентов о качестве медицинской помощи таким больным. В состав вопросов данной анкеты были включены вопросы, касающиеся мнения пациентов о развитии платных медицинских услуг. Анкетирование проводилось анонимное, в течение года 1 раз в два месяца, сплошным методом. Всего

было роздано 360 анкет, а возвращено заполненных – 336, т.е. 93,3%. Возрастно-половая структура опрошенных свидетельствует о репрезентативности полученного материала.

Из общего числа респондентов 38,0% отметили в своих анкетах, что в течение последних 3-х лет они обращались за медицинской помощью в коммерческие медицинские организации или за платными услугами в государственные ЛПУ. Наиболее активными потребителями платных медицинских услуг при урологических заболеваниях являются больные в возрастной группе 30–59 лет: более половины из них (57,1%) в своих анкетах отметили обращение в течение последних 3-х лет либо в коммерческие медицинские организации, либо за платными услугами в государственные ЛПУ.

Доля респондентов, которые указали на обращение за платными медицинскими услугами, растет с увеличением их образовательного уровня с 20,0% среди респондентов с начальным образованием до 27,6% среди респондентов, имеющих среднее образование, 36,8% – среднее специальное образование и 60,0% – высшее образование. Надо думать, что с одной стороны эта закономерность связана с ростом медицинской активности при увеличении образовательного уровня, а с другой стороны – с увеличением материального уровня среди респондентов с более высоким уровнем образования.

Безусловно, несмотря на то, что к платным медицинским услугам вынуждены обращаться пациенты независимо от их материального положения, между материальным положением и долей лиц, пользующихся платными медицинскими услу-

гами имеется заметная связь. Если в группе респондентов, оценивших свое материальное положение как «хорошее» 3/4 (75,0%) пользовались платными медицинскими услугами, то в группе респондентов, оценивших свое материальное положение как «удовлетворительное», таких было 40,4%, а среди признавших материальное положение «неудовлетворительным» – только 26,7% обращались за платными медицинскими услугами. Таким образом, доля больных, которые обращались за платными медицинскими услугами, определяется уровнем доступности (а также и качества) медицинской помощи в государственных ЛПУ и, конечно, уровнем материального положения пациента.

Важным аспектом выбора пациентами платных медицинских услуг является их доступность. На вопрос о доступности платных медицинских услуг лишь 10,1% ответили однозначно положительно. Более половины (56,2%) всех опрошенных считают, что платные медицинские услуги для них не совсем доступны, а каждый 3-й больной (33,7%) заявил, что платные медицинские услуги для них недоступны. Естественно, доступность платных медицинских услуг резко снижается со снижением уровня материального положения респондентов. Если в группе респондентов с хорошим материальным положением 2/3 (66,7%) заявили о том, что платные медицинские услуги им вполне доступны и 1/3 – доступны «не совсем», то в группе респондентов с удовлетворительной самооценкой своего материального положения только 13,5% считают, что платные услуги им вполне доступны, 61,5% – думают, что «не совсем» доступны, а каждый 4-й респондент (25,0%) даже с удовлетворительным материальным положением утверждает, что платные медицинские услуги ему недоступны. Естественно, в группе респондентов с неудовлетворительным материальным положением совсем нет таких, которые заявили бы о полной доступности платных медицинских услуг, 46,4% обоснованно полагают, что такие услуги им «не совсем» доступны, а более половины (53,6%) утверждают, что платные медицинские услуги им недоступны.

Небезынтересно, что мнение о доступности платных медицинских услуг выразили как респонденты, которые пользовались такими услугами, так и респонденты, которые не обращались за платной медицинской помощью. Естественно, что в группе респондентов, которые имеют опыт обращения в коммерческие медицинские организации, мнение о доступности платных медицинских услуг чуть более оптимистичное, чем в группе респондентов, которые не обращались за платной медицинской помощью. В первой группе 12,5%

считают, что платные медицинские услуги вполне доступны и столько же (12,5%) имеют противоположное мнение. Абсолютное большинство таких респондентов (75,0%) полагают, что платные услуги «не совсем» доступны. Во второй группе респондентов о полной доступности платных медицинских услуг заявили 8,9%, но 44,7% полагают, что платные медицинские услуги недоступны (а еще 46,4% – «не совсем» доступны).

Большое внимание как производителей медицинских услуг (врачей), так и потребителей таких услуг (пациентов) в настоящее время привлекает качество медицинской помощи. Естественно, что качество платных медицинских услуг играет при организации медицинской помощи особую роль, так как эти медицинские услуги оплачиваются за счет средств пациента. Поэтому большой интерес имеет анализ мнения пациентов, которые пользовались платными медицинскими услугами, об их удовлетворенности такими услугами, т.е. по существу о качестве платной медицинской помощи с точки зрения пациентов. Из общего числа респондентов, которые обращались за платными медицинскими услугами, только чуть более 1/3 (35,3%) остались вполне удовлетворенными полученной помощью, почти половина (47,1%) были «не совсем» удовлетворены, а 17,6% – остались неудовлетворены результатами обращения за платной медицинской помощью.

Одной из наиболее частых причин неудовлетворения и особенно неполного удовлетворения от полученной платной медицинской помощи является высокая стоимость платных медицинских услуг. Поэтому мнение о качестве платной помощи весьма заметно отличается у респондентов с разной оценкой своего материального положения. В группе респондентов, которые считают свое материальное положение хорошим, половина осталась вполне удовлетворенной от полученной платной медицинской помощи и еще половина – «не совсем» удовлетворенной. В группе респондентов, которые оценили свое материальное положение как удовлетворительное, уже только 38,1% остались вполне удовлетворенными результатами обращения за платной медицинской помощью, а 19,0% – совсем неудовлетворенными. Среди же респондентов с неудовлетворительным материальным положением только 25,0% были вполне удовлетворены обращением за платной медицинской помощью, а еще 25,0%, наоборот, остались полностью неудовлетворенными результатами такого обращения.

По определению ВОЗ важным компонентом качества медицинской помощи является ее доступность. Поэтому неудивительно, что в группе

респондентов, которые считают, что платные медицинские услуги им доступны, абсолютное большинство (75,0%) остались вполне удовлетворенными результатами обращения за медицинской помощью. Среди респондентов, которые считают, что платные медицинские услуги им «не совсем» доступны, респондентов с такими ответами оказалось 26,1%, а в группе респондентов, указавших на недоступность платных медицинских услуг, только 20,0% остались вполне удовлетворенными результатами обращения за платной медицинской помощью.

Как для оценки реально сложившегося положения с платными медицинскими услугами, так и для прогноза возможности их развития и расширения важное значение имеет анализ мнения пациентов по данному вопросу. На вопрос анкеты: «Вы хотели бы расширения платных медицинских услуг» однозначно положительно ответили только 14,1%, еще 18,5% ответили, что не уверены в этом, а 42,4% ответили однозначно отрицательно на данный вопрос, правда, еще 25,0% не смогли ответить на вопрос.

Мнение о целесообразности дальнейшего развития платных медицинских услуг заметно отличается у лиц разного пола и возраста.

За расширение платных медицинских услуг

высказываются люди с более высоким уровнем образования, проживающие в городах по сравнению с респондентами с более низким уровнем образования или проживающие в сельской местности. Интересно, что респонденты, которые не обращались за платными медицинскими услугами, имеют несколько более негативное отношение к предложению о расширении таких услуг по сравнению с респондентами, которые имеют опыт обращения за платной помощью. Среди первых только 10,7% хотели бы расширения платных услуг, а 42,9%, наоборот, отрицательно относятся к такому предложению и еще 23,2% – не уверены в своем желании. Среди вторых 20,0% относятся положительно к предложению о расширении платных услуг, правда, почти столько же, как и среди первых (40,0%), относятся к данному предложению отрицательно. Кроме того, 11,4% не уверены в своем желании о расширении платных услуг (остальные не смогли ответить на данный вопрос).

Таким образом, больные урологического профиля в своем большинстве считают платные медицинские услуги для себя не очень доступными и в связи с этим весьма осторожно или прямо негативно относятся к предложению о расширении платных медицинских услуг.

Поступила в редакцию 19.07.2006 г.

© В.В.Леванович, Н.Д.Савенкова, 2006
УДК 616.61-053.2(071):Папаян

В.В. Леванович, Н.Д. Савенкова

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ НЕФРОЛОГИЧЕСКАЯ ШКОЛА
ЗАСЛУЖЕННОГО ДЕЯТЕЛЯ НАУКИ РФ, АКАДЕМИКА РАЕН,
ПРОФЕССОРА АЛЬБЕРТА ВАЗГЕНОВИЧА ПАПАЯНА

V.V. Levanovich, N.D. Savenkova

THE PEDIATRIC NEPHROLOGY SCHOOL OF THE HONORED SCIENCE
WORKER OF RF, ACADEMICIAN OF RUSSIAN ACADEMY OF NATURAL
SCIENCES PROFESSOR ALBERT VAZGENOVICH PAPAYAN

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Россия

Ключевые слова: педиатрическая нефрология, Папаян Альберт Вазгенович.

Key words: pediatric nephrology, Papayan Albert Vazgenovich.



04.02.2006 – исполнилось бы 70 лет со дня рождения Альберта Вазгеновича Папаяна (04.02.1936–10.08.2002) – выдающегося педиатра, известного ученого с мировым именем, академика Академии естественных наук Российской Федерации, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, президента Ассоциации педиатров-нефрологов Северо-Запада России, вице-президента МОО «Творческое объединение детских нефрологов», проректора по международным связям, заведующего кафедрой факультетской педиатрии с курсом нефрологии ФУВ и ПП ГОУ ВПО Санкт-Петербургской

Государственной педиатрической медицинской академии (1974–2002).

Весь жизненный путь А.В. Папаяна – пример беззаветной преданности педиатрии, которой были отданы лучшие силы ума и души.

По окончании Ленинградского педиатрического медицинского института с 1960 г. А.В. Папаян работал в качестве врача-педиатра и преподавателя медицинского училища в Сыктывкаре Коми АССР.

В 1963 г. поступил в аспирантуру на кафедру госпитальной педиатрии ЛПМИ, возглавляемую академиком АМН А.Ф. Туром.

В 1966 г. А.В. Папаян блестяще защитил кандидатскую диссертацию на тему «Изучение свертывающей и антисвертывающей системы крови у здоровых детей и при некоторых заболеваниях системы крови», выполненную под руководством заслуженного деятеля науки РСФСР, лауреата Ленинской премии, академика АМН А.Ф. Тура и кандидата биологических наук М.А. Котовщиковой, за которую Президиум АМН СССР присудил ему премию имени М.С. Маслова.

С 1966 по 1967 гг. А.В. Папаян – младший научный сотрудник детской гематологической клиники Ленинградского НИИ гематологии и переливания крови.

В 1967 г. Альберт Вазгенович Папаян избран ассистентом, в 1969 г. – доцентом, с 1974 г. и до последних дней – бессменный заведующий кафедрой факультетской педиатрии ЛПМИ, в дальнейшем СПбГПМА.

Под руководством проф. А.В. Папаяна кафедра факультетской педиатрии ЛПМИ приобрела статус одной из ведущих в стране педиатрических кафедр обучения студентов и преподавателей ФПК, первичной специализации по нефрологии, с 1992 г. – усовершенствования врачей по детской нефрологии, с 1997 г. – обучения врачей в клинической ординатуре по нефрологии. А.В. Папаяном внедрена учебная программа по преподаванию нефрологии для студентов 6-го курса ЛПМИ..

А.В. Папаян возглавлял работу деканата иностранных студентов (1969–1985), факультета повышения квалификации преподавателей (1986–1992), с 1999 года и до последних дней – проректората по международным связям ГОУ ВПО СПбГПМА.

Под руководством проф. А.В. Папаяна научные исследования кафедры факультетской педиатрии по актуальным проблемам нефрологии, гематологии, пульмонологии, иммуногенетики проводились в плодотворном сотрудничестве с ведущими лабораториями:

- физиологии почки и водно-солевого обмена института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, возглавляемой академиком РАН Ю.В. Наточиним,

- свертывания крови Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, возглавляемой проф. З.Д. Федоровой, проф. Л.П. Папаян,

- иммуногенетики Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, возглавляемой проф. Л.Д. Серовой,

- клинической иммунологии и морфологии НИИ нефрологии (руководители: проф. С.И. Рябов, проф. А.В. Смирнов) Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова,

- молекулярной генетики человека СПбГПМА и Института ядерной физиологии, возглавляемой проф. Е.И. Шварцем.

Приоритетны и существенно значимы результаты научных работ по исследованию роли сосудисто-тромбоцитарного, плазменно-коагуляционного звеньев гемостаза при заболеваниях почек у детей (1974–2002).

Диссертация А.В. Папаяна на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Внутрисосудистое свертывание в патогенезе заболеваний почек у детей» (1974), выполненная при научном консультировании академика АМН А.Ф. Тура, расширила представление о патогенезе диссеминированного внутрисосудистого свертывания в эксперименте и клинике, с новых научных позиций представила патогенез гломерулонефритов и острой

почечной недостаточности, обосновала антикоагулянтную, антиагрегантную, фибринолитическую терапию и определила приоритет научного направления в изучении гемостаза при заболеваниях почек у детей. Фундаментальное исследование А.В. Папаяна внесло существенный вклад в науку, определило приоритет нового научного направления в изучении гемостаза при заболеваниях почек у детей, способствовало дальнейшему развитию отечественной педиатрической нефрологии.

Значительные научные результаты имели диссертационные работы:

- Чухловина М.Л. «Содержание 2,3 дифосфолипидов в эритроцитах при некоторых заболеваниях у детей» (1978), научный руководитель: проф. А.В. Папаян.

- Пшеничная К.И. «Роль гемокоагуляционных нарушений в патогенезе геморрагического и почечного синдрома при геморрагическом васкулите у детей» (1978), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. З.Д. Федорова.

- Федорова Л.Г. «Роль нарушений сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза в патогенезе геморрагического васкулита у детей» (1983), научный руководитель: проф. А.В. Папаян.

- Петрова С.И. «Роль калликреин-кининовой системы и системы гемокоагуляции в патогенезе гломерулонефритов у детей» (1984), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. З.Д. Федорова.

- Накабанда А.Р. «Клиническое значение антитромбинов у детей с гломерулонефритом» (1984), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. З.Д. Федорова.

- Абу Хатем Хамид «Внутрисосудистая активация тромбоцитов и фактор Виллебранда при геморрагическом васкулите у детей» (1993), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. Л.П. Папаян.

- Хоанг Суан-Ба «Клинико-серологические особенности при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре у детей» (1993), научные руководители: проф. А.В. Папаян, канд.мед. наук И.С. Подосинников.

- Жукова Л.Ю. «Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при геморрагическом васкулите у детей разного возраста» (1995), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. Л.П. Папаян.

- Наточина Н.Ю. «Тромбоцитарное звено гемостаза и коррекция его нарушений при гломерулонефритах у детей» (2000), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. Л.П. Папаян.

- Папаян К.А. «Патогенетические механизмы развития артериальных и венозных тромбозов у детей и лиц молодого возраста» (2000), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. Е.И. Шварц.

К.И. Пшеничной (1978) создана экспериментальная модель по изучению микроциркуляторных изменений, обусловленных действием сыворотки больных геморрагическим васкулитом. Впервые определены продукты деградации фибрина в сыворотке крови и моче больных в различные периоды геморрагического васкулита.

Л.Г. Федоровой (1983) установлено, что преднизолон приводит к повышению общего свертывающего потенциала крови у больных геморрагическим васкулитом. А.В. Папаяном и К.И. Пшеничной (1978), А.В. Папаяном и Л.Г. Федоровой (1983) обоснованы показания к терапии гепарином при геморрагическом васкулите.

С.И. Петровой (1984) определена роль калликреин-кининовой системы крови в патогенезе гломерулонефрита у детей.

М.Я. Майхубом, А.В. Папаяном (1986) выявлена связь развития почечного синдрома с низкими ЦИК в крови у детей с геморрагическим васкулитом.

А.Х. Хамидом (1993), Л.Ю. Жуковой (1995) доказана внутрисосудистая активация тромбоцитов, обоснована тактика антиагрегантной терапии у детей с геморрагическим васкулитом.

Н.Ю. Наточиной (1999) методом определения внутрисосудистой активации тромбоцитов по А.С. Шитиковой (1996) у детей с НСМИ выявлено повышение активации тромбоцитов в зависимости от гипоальбуминемии и гиперхолестеринемии, прогрессивное повышение активации при интеркуррентных инфекциях, что представляет риск тромбоцистических осложнений.

Под руководством педиатра-нефролога А.В. Папаяна и физиолога, академика РАН Ю.В. Наточина (1975–2002) проводились исследования функции почек и водно-солевого обмена, влияния диуретиков на почки. В серии диссертационных работ впервые исследованы возрастные особенности экскреции натрия, калия, кальция, магния, регуляции кислотно-основного состояния, особенности действия диуретиков различного механизма у здоровых и детей с патологией почек. Впервые изучена реакция почки на диуретики различного механизма действия у детей с гломерулонефритом и пиелонефритом, особенности ионорегулирующей и осморегулирующей функции почек у детей с ночным энурезом.

Существенное научное и практическое значе-

ние имеют диссертационные работы, выполненные и защищенные под руководством выдающихся ученых А.В. Папаяна, Ю.В. Наточина:

- Перешеина Л.П. «Особенности функции почек и действие диуретиков у детей первого года» (1975).

- Жуковская Е.А. «Особенности действия диуретиков у детей различного возраста при нефропатиях» (1981).

- Кошелева Л.Н. «Особенности действия диуретиков при гломерулонефрите и пиелонефрите у детей» (1983).

- Архипов В.В. «Нагрузочные пробы в оценке функции почек по регуляции кислотно-основного состояния при гломерулонефрите у детей» (1985).

- Кузнецова А.А. «Исследование функционального состояния почек и эффективности десмопрессина при лечении ночного энуреза у детей» (1997).

Плодотворное научное сотрудничество школ эволюционной физиологии почки и водно-солевого обмена – академика РАН Ю.В. Наточина, педиатрической нефрологической – академика РАЕН А.В. Папаяна обогатило отечественную науку и практику выпуском монографий, диссертаций, научных презентаций на конгрессах, определило лидерство петербургской школы.

Одним из важных научных направлений школы А.В. Папаяна (1979–1995) явилось изучение иммуногенетических аспектов заболеваний почек у детей. Результаты диссертационных работ, выполненных под руководством проф. А.В. Папаяна, проф. Л.Д. Серовой, позволили предположить наличие генетической предрасположенности и участие системы HLA в формировании клинко-морфологического полиморфизма гломерулонефритов.

Л.В. Кристесиашвили, А. П. Сергой (1982–1985) определены особенности распределения антигенов HLA и нарушения Т-клеточного звена иммунитета при гломерулонефритах у детей.

Иммуногенетические исследования А.П. Серги (1985), Н.Д. Савенковой и Ю.А. Серова (1989) показали положительные ассоциации антигенов HLA B12, HLA DR5 и НСМИ с атопией у детей.

Ж.В. Левиашвили определена положительная ассоциация сочетанного дисэмбриогенеза органов мочевой системы и позвоночника с антигенами HLA, перераспределением узорного фенотипа на пальцах; выявлены иммуногенетические и дерматоглифические маркеры сочетанной врожденной патологии ОМС и позвоночника у детей.

Научно-исследовательские работы по иммуногенетике:

- Кристесиашвили Л.В. «Клиническое значение исследования иммуноструктурных и иммунофун-

кциональных показателей при гломерулонефрите у детей» (1984), научные руководители: проф. А. В. Папаян, проф. Л. Д. Серова.

- Серга А.П. «Иммуногенетические маркеры гломерулонефритов у детей» (1985), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. Л.Д. Серова.

- Савенкова Н.Д. «Катамнез нефротического синдрома у детей» (1990), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. Г.А. Поддубский.

- Натифа И. «Иммуногенетические маркеры респираторного аллергоза у детей» (1992), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. Л.Д. Серова.

- Хури М. «Иммуногенетические маркеры вторичного пиелонефрита у детей» (1992), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. Л.Д. Серова.

- Левиашвили Ж.Г. «Клинико-иммуногенетические аспекты вторичных форм пиелонефрита в сочетании с патологией пояснично-крестцового отдела позвоночника у детей» (1995), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. Э.В. Ульрих.

Приоритетным научным направлением педиатрической школы А.В. Папаяна, преемственно связанное с направлением М.С. Маслова и А.А. Валентинович, являлось многоплановое изучение проблемы нефротического синдрома и гломерулонефрита у детей, которое продолжает оставаться результативным и в настоящее время.

В диссертационных работах, выполненных на кафедре под руководством профессора А.В. Папаяна, представлены существенные результаты и новые решения актуальных проблем нефротического синдрома и гломерулонефритов:

- Лисатова В.И. «Активность фермента лейкоцинаминопептидазы в крови и моче в динамике течения диффузного гломерулонефрита и пиелонефрита у детей» (1978), научный руководитель: проф. А.В. Папаян.

- Пономарева В.Н. «Функциональная активность полиморфноядерных лейкоцитов в периферической крови при гломерулонефритах у детей» (1982), научные руководители: проф. А.В. Папаян, канд. мед. наук И.С. Подосинников.

- Накабанда А.Р. «Клиническое значение антитромбинов у детей с гломерулонефритом» (1984), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. З.Д. Федорова.

- Рамазанова Х.М. «Поражение почек при остром лейкозе», научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. А.В. Цинзерлинг.

- Згейб Ю.Х. «Гуморальные факторы регуляции хемотаксиса полиморфноядерных лейкоцитов и мононуклеаров периферической крови при гломе-

рулонефритах у детей» (1985), научные руководители: проф. А.В. Папаян, канд. мед. наук И.С. Подосинников.

- Майхуб Мухаммед Ясин «Факторы клеточного и гуморального иммунитета в патогенезе поражения почек при геморрагическом васкулите у детей» (1986), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. Н.А. Алексеев.

- Калиничева Е.О. «Функциональная активность гипофизарно-гонадной и гипофизарно-надпочечниковой систем у детей с гломерулонефритом» (1988), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. А.М. Зайчик.

- Овсянникова Е.М. «Типы гиперлипидемии и липидурии при нефротическом синдроме у детей» (1994), научный руководитель: проф. А.В. Папаян.

- Бенамень Ж.П. «Стероидная катаракта при нефротическом синдроме у детей» (1994), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. Е.Е. Сомов.

- Ал-Хаким А. «Функционально-морфологическое состояние желудка и двенадцатиперстной кишки при гломерулонефритах у детей» (1994), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. В.Л. Пайков.

- Галиева Г.М. «Клинико-иммунологические особенности постстрептококкового гломерулонефрита у детей» (1997), научный руководитель: проф. А.В. Папаян.

- Марцулевич О.И. «Нагрузочная проба с фуросемидом в сочетании с ультразвуковым исследованием почек при гломерулонефритах у детей» (1997), научный руководитель: проф. А.В. Папаян.

- Соловьев А.А. «Клинико-иммунологические и морфологические особенности хронического гломерулонефрита у детей» (1998), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. И.А. Ракитянская.

- Петросян Э. К. «Клинические и иммунологические аспекты болезни Шенлейна-Геноха» (1999), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. А.М. Зайчик.

- Шуцкая Ж. В. «Клинико-генетические особенности развития диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа у детей» (2000), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. Е.И. Шварц.

- Савенкова Н.Д. «Катамнез нефротического синдрома у детей» (1990), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. Г.А. Поддубский.

- Савенкова Н.Д. «Нефротический синдром в детском возрасте (этиологические, клинико-морфологические, диагностические, терапевтические аспекты, вопросы классификации), (1996), дис. док. мед. наук., научный консультант: проф. А.В. Папаян.

Принципиально новым в диссертационных работах В.Н. Пономаревой (1982), Згейба Юсефа Хабиба (1985), Майхуба Мухамеда Ясина (1986) явилось определение гуморальных факторов регуляции полиморфноядерных лейкоцитов и мононуклеаров в периферической крови при гломерулонефритах у детей, выявившее различную степень расстройства регуляции.

А.Р. Накабанда, А.В.Папаян, З.Д.Федорова (1984) установили у детей с нефротическим синдромом снижение антитромбина III и антитромбинурию, отметив достоверную корреляцию между снижением антитромбина в плазме и гипоальбуминемией, антитромбинурией и протеинурией.

Существенное научное и практическое значение имеет исследование Е.О. Калиничевой (1988), предпринятое под руководством А.В. Папаяна и А.М. Зайчика, демонстрирующее нарушения гипоталамо-гонадной системы у детей с липоидным нефрозом, получающих глюкокортикоидную и цитостатическую терапию. Благодаря работе Е.А. Калиничевой (1988) обоснована тактика цитостатической терапии алкилирующими препаратами при нефротическом синдроме с минимальными изменениями у детей.

Проведенные профессором Э.И. Вальковичем (кафедра гистологии СПбГПМА) и профессором А.В. Папаяном (1991) сравнительные исследования ультраструктуры почечного клубочкового фильтра при НСМИ у детей до назначения преднизолона и у детей на преднизолонотерапии, позволили уточнить и представить в динамике ультраструктурные изменения.

В итоге многолетних исследований А.В. Папаяна, Н.Д. Савенковой (1995, 1996) разработана и предложена классификация нефротического синдрома, в которой впервые систематизированы клинико-морфологические варианты первичного и вторичного, врожденного и инфантильного, семейного и наследственного нефротического синдрома у детей.

В диссертации Ж.П. Бенамень (1994) установлена частота и особенности развития стероидной катаракты при нефротическом синдроме у детей.

Выполненное под руководством А.В. Папаяна исследование Е.М. Овсянниковой (1994) демонстрирует типы гиперлиппротеинемий и липидурий у детей с нефротическим синдромом. Е.М. Овсянникова (1994) акцентирует внимание на минимальную степень липидурии у детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями в отличие от других вариантов гломерулонефрита.

А.А. Соловьевым (1998) впервые определены субпопуляционный состав лимфоидного инфильтрата и отложения интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-10 в

ткани почек при различных клинико-морфологических вариантах идиопатического гломерулонефрита у детей.

Э.К. Петросян в результате исследования цитокинового и гуморального звеньев иммунитета у детей геморрагическим васкулитом показаны особенности течения обострений и ремиссии.

В результате приоритетных исследований А.В. Папаяна Н.Д. Савенковой (1984–2002) разработаны и внедрены в практику схемы первоначальной терапии дебюта, рецидивирующего, часто рецидивирующего, стероидозависимого, стероидорезистентного, со стероидной токсичностью вариантов нефротического синдрома с минимальными изменениями. Подробно освещен малоизученный врожденный и инфантильный нефротический синдром.

В многоплановой научно-исследовательской деятельности проф. А.В. Папаяна особое внимание в 7 диссертациях, главах в 6 руководствах уделено проблемам геморрагического васкулита у детей, особенности нефрита (А.В.Папаян и соавт., 1995–2002) при геморрагическом васкулите.

Одним из важных научных направлений школы А.В. Папаяна является разработка проблемы острой почечной недостаточности у детей. Следует сказать, что успехи в изучении гемолитико-уремического синдрома (ГУС) у детей связаны с новаторскими работами А.В. Папаяна, Э.И. Вальковича, В.В. Левановича, Э.К.Цыбулькина (1969–1995).

В результате научных исследований А.В. Папаяна (1971–1995) доказана роль внутрисосудистого свертывания в патогенезе ГУС.

Показаны возрастные особенности этиологической структуры ОПН (Папаян А.В., Цыбулькина Г.И., 1988), морфологических изменений при ГУС (Валькович Э.И., Папаян А.В., 1976).

Определена тактика диализной терапии при ГУС у детей (Леванович В.В. и соавт., 1981).

Впервые в диссертационной работе Е.А. Панкова «Исходы гемолитико-уремического синдрома у детей» (1995), руководимой А.В. Папаяном, приведены данные о функциональном состоянии почек в ближайшем и отдаленном анамнезе ГУС, определена гетерогенность типичных и атипичных форм ГУС, что позволило по новому классифицировать ГУС у детей (Папаян А.В., Панков Е.А., Папаян Л.П., 1991).

Диссертации, выполненные на кафедре по проблеме острой и хронической почечной недостаточности, существенно значимы для науки и практики:

- Панков Е.А. «Исходы гемолитико-уремического синдрома у детей» (1995), научный руководитель: проф. А.В. Папаян.

- Хасанова А.Б. «Экстракорпоральные мето-

ды лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей» (1996), научные руководители: проф. А.А. Гумеров, проф. А.В. Папаян.

- Береснева Е.А. «Оценка степени тяжести и прогнозирование течения хронической почечной недостаточности у детей и подростков» (2004), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. В.Л. Эмануэль.

Публикации А.В. Папаяна и сотрудников Академии по проблемам ОПН, ХПН у детей хорошо известны нефрологам России.

В.В. Леванович, А.В. Папаян (1979-1981) определили особенности и обосновали стратегию острого и хронического гемодиализа у детей.

Синдром острой почечной недостаточности у детей подробно освещен А.В. Папаяном, Г.И. Цибулькиной (1988) в обзоре научных исследований по нефрологии АМН.

А.В. Папаяном, В.В. Архиповым (1997–2002) разрабатывались вопросы консервативной терапии ХПН. Со знанием сложной проблемы опубликовано пособие для родителей детей с хронической болезнью почек «Хроническая почечная недостаточность и диализ у детей» (2002), под редакцией проф. А.В. Папаяна.

А.В. Папаяном, Е.А. Бересневой (2000–2004) проведена оценка степени тяжести и прогнозирование течения ХПН у детей.

Одной из важных и сложных проблем педиатрической нефрологии остается инфекция мочевой системы, органическая и функциональная обструкция ОМС. Разработка этой проблемы привела к завершению научных диссертационных исследований, выполненных под руководством проф. А.В. Папаяна, результаты которых внедрены в практическое здравоохранение.

Э.М. Вержинская (1976) показала эффективность электрофореза с эритромицином и фурадоном у детей с пиелонефритом.

В диссертации М.В. Эрмана (1979) обсуждены вопросы реабилитации в условиях санатория и предложены методы реабилитации детей с пиелонефритом после оперативного врожденного гидронефроза и уретерогидронефроза.

А.В. Папаяном, Хури Маха (1991) определены наиболее информативные иммуногенетические маркеры вторичного пиелонефрита у детей.

Ж.Г. Левиашвили, А.В. Папаян (1995) впервые представили данные о частоте и характере патологии пояснично-крестцового отдела позвоночника у детей с вторичным пиелонефритом, определили иммуногенетические и дерматоглифические маркеры сочетанной врожденной патологии ОМС и позвоночника у детей.

И.В. Аничкова и А.В. Папаян (1997) продемонстрировали особенности пузырно-мочеточникового рефлюкса и рефлюкс-нефропатии у детей.

А.В. Папаяном, Э.Н. Столовой (1999, 2001) на основании изучения функциональной и анатомической обструкции мочевой системы предложена практическая классификация.

В диссертации Я.А. Мунхаловой (1999) показана эффективность «ступенчатого метода» лечения пиелонефрита у детей амоксицином, вводимым внутривенно (3 дня) и через рот (7-10 дней).

Вопросы этиологии, патогенеза и лечения вторичного пиелонефрита, обструктивных нефропатий решены в серии диссертационных работ, результаты которых внедрены в практику:

- Верженская Э.М. Применение фуросемид и эритромицин электрофореза в комплексном лечении пиелонефрита у детей (1977), научный руководитель: проф. А.В. Папаян.

- Эрман М.В. «Вопросы реабилитации после оперативного лечения врожденного гидронефроза и уретерогидронефроза у детей» (1979), научный руководитель: проф. А.В. Папаян.

- Коршунов М.Л. «Бактериальный вульвовагинит при инфекции мочевыводящих путей» (1990), научный руководитель: проф. А.В. Папаян.

- Хури Маха «Иммуногенетические маркеры вторичного пиелонефрита у детей» (1992), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. Л.Д. Серова.

- Левиашвили Ж.Г. «Клинико-иммуногенетические аспекты вторичных форм пиелонефрита в сочетании с патологией пояснично-крестцового отдела позвоночника у детей» (1995), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. Э.В. Ульрих.

- Лысенко Л.А. «Ириодиагностика заболеваний органов мочевой системы у детей» (1996), научные руководители: проф. Е.Е. Сомов, проф. А.В. Папаян.

- Аничкова И.В. «Особенности течения пузырно-мочеточникового рефлюкса и рефлюкс-нефропатии в детском возрасте» (1997), научные руководители: проф. А.В. Папаян, канд. мед. наук. А.А. Касаев.

- Столова Э.Н. «Особенности течения обструкции почек и мочевыводящих путей» (1999), научные руководители: проф. А.В. Папаян, канд. мед. наук А.В. Артюшкин.

- Мунхалова Я.А. «Рациональная антибиотикотерапия пиелонефрита у детей» (1999), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. И.Б. Михайлов.

- Херодинов Б.И. «Эффективность лечебной физкультуры у детей с вторичным пиелонефритом»

(1999), научные руководители: проф. А.В. Папаян, канд. мед. наук И.Я. Руденко.

В тематике научных исследований А.В. Папаяна особое место отведено проблемам врожденных и наследственных заболеваний почек у детей. Эта проблема освещена:

А.В. Папаяном, А.М. Ривкиным и Л.М. Ладинской в главе книги С.И. Рябова «Врожденные и наследственные заболевания почек» (1982),

А.В. Папаяном и соавторами в методических рекомендациях «Врожденные и наследственные заболевания почек у детей» (1982),

А.В. Папаяном и Ж.Г. Левиашвили в методических рекомендациях «Врожденные и наследственные синдромы сочетанной патологии органов мочевой и костной систем в детском возрасте» (1995),

А.В. Папаяном и соавторами в главах «Клиническая нефрология детского возраста» (1997) и «Неонатальная нефрология» (2002).

Среди трудно решаемых проблем педиатрической нефрологии остается ночной энурез. В результате многолетних научных исследований, выполненных под руководством проф. А.В. Папаяна и Ю.В. Наточина, В.И. Петрова, Э.Г. Эйдемиллера (1995–2001), достигнуты успехи в анализе природы и дифференцированного лечения энуреза.

Определена роль аутокоидов в патогенезе ночного энуреза и пиелонефрита у детей [Наточин Ю.В., Кузнецова А.А. (1998–2000)].

Решению актуальной проблемы энуреза у детей посвящены диссертации:

- Марушкин Д.В. «Ночное недержание мочи у детей (клинико-этиологическая гетерогенность, диагностика, лечение)» (1995), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. В.И. Петров.

- Кузнецова А.А. «Исследование функционального состояния почек и эффективности десмопрессина при лечении ночного энуреза у детей» (1997), научные руководители: проф. А.В. Папаян, Ю.В. Наточин.

- Гаврилина А.А. «Психосоматические аспекты ночного энуреза у детей» (2001), научные руководители: проф. А.В. Папаян, проф. Э.Г. Эйдемиллер.

Актуальные задачи истории педиатрии и организации практического здравоохранения решены в диссертациях:

- Г.Л. Микиртичан «Развитие поликлинической помощи детям в Петербурге-Петрограде-Ленинграде» (1981), научный руководитель: проф. А.В. Папаян.

- С.Б. Чолояна «Научное обоснование организации амбулаторной помощи детскому населению

в условиях крупного города (по материалам г. Оренбурга)» (2000), научные руководители: проф. В.И. Орел, проф. А.В. Папаян.

На кафедре факультетской педиатрии в лаборатории молекулярной генетики СПбПМА, лаборатории свертывания крови РНИИ гематологии и трансфузиологии получило развитие новое научное направление по исследованию молекулярно-генетических нарушений и механизмов тромбозов.

В диссертационной работе К.А. Папаян «Патогенетические механизмы развития артериальных и венозных тромбозов у детей и лиц молодого возраста» (2000), выполненной под руководством А.В. Папаяна и Е.И. Щварца, показана роль наследственных дефектов в системе гемостаза при тромбозах. В настоящее время продолжают исследования гемостаза и генетических механизмов тромботических осложнений у детей с гломеруло-нефритами, обосновывается тактика противотромботической терапии (Папаян К.А. и соавт., 2003).

Диссертация Ж.В. Щуцкой «Клинико-генетические особенности развития диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа у детей» (2000), выполненная под руководством А.В. Папаяна, Е.И. Щварца, представляет новое направление молекулярно-генетической диагностики, профилактики и лечения диабетической нефропатии у детей.

Исследования Н.А. Лисовой «Информативность новых лабораторных технологий в диагностике заболеваний почек у детей» (2001) и Е.А. Бересневой «Оценка степени тяжести и прогнозирование течения хронической почечной недостаточности у детей и подростков» (2004), проведенные под руководством А.В. Папаяна, В.Л. Эмануэля, показали диагностическую и прогностическую значимость корреляционной лазерной спектроскопии сыворотки крови и мочи у детей с заболеваниями почек и хронической почечной недостаточностью.

Заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор А.В. Папаян – автор прогрессивных и практических классификаций:

- ДВС-синдрома у детей (1982);
- Острой почечной недостаточности у детей (1988);
- Нефротического синдрома у детей (1988, 1995);
- Гемолитико-уремического синдрома у детей (1991);
- Энуреза у детей (1998);
- Органических и функциональных обструкций и обструктивных нефропатий (2001).

В 1976 г. проф. А.В. Папаян назначен главным детским нефрологом Санкт-Петербурга. А.В. Па-

паяном много сил и энергии отдано организации специализированной педиатрической нефрологической службы Санкт-Петербурга и становлению детской нефрологии в России.

Как главному детскому нефрологу Санкт-Петербурга А.В. Папаяну (1974-2002) принадлежит заслуга:

- в организации специализированной педиатрической нефрологической службы Санкт-Петербурга (разработка положений и организационной схемы, предусматривающей этапность и преемственность всех звеньев: поликлиника – круглосуточный и дневной стационар-санаторий – отделение гемодиализа);

- в открытии специализированной нефрологической клиники клинической больницы СПбГПМА (1974–1976), в открытии дневного (однодневного) нефрологического стационара при СПбГПМА (1987);

- в определении функциональных обязанностей педиатров-нефрологов всех звеньев, введение единой системы годовых отчетов работы стационара, поликлиники, санатория по классификации ВОЗ; определение часовой нагрузки районных нефрологов;

- в организации обучения практических педиатров по нефрологии: первичная специализация, усовершенствование по нефрологии, организация (ежемесячно) занятий городской школы педиатра-нефролога на базе кафедры СПбГПМА, обучения в клинической ординатуре по нефрологии;

- в разработке программы и технологии аккредитации всех звеньев детской нефрологической службы (1995).

В организации специализированной нефрологической службы Санкт-Петербурга со всей полнотой проявились энергичность и смелость организатора, мудрость руководителя, профессиональный опыт А.В. Папаяна.

В совместных публикациях и отчетах главного детского нефролога А.В. Папаяна и ГУЗ Санкт-Петербурга обобщен опыт работы (1997).

Анализ распространенности заболеваний почек в Санкт-Петербурге провели А.В. Папаян и Л.А. Татосова, Г.Т. Щирица, Н.С. Дикова, Г.А. Ходырева (1981–2002).

Факторы риска возникновения и хронизации болезней почек, разработка новых методов профилактики и лечения приобретенных заболеваний почек продемонстрированы А.В. Папаяном и В.П.Смуровой, Л.В.Сафроновой (1980–1984).

Кафедра факультетской педиатрии с курсом нефрологии ФУВ и ПП СПбГПМА, руководимая А.В. Папаяном, многие годы являлась и является коор-

динационным, научно-методическим, лечебно-консультативным центром Санкт-Петербурга, Северо-Запада России по вопросам детской нефрологии.

Результаты научных исследований, выполненных на кафедре под руководством профессора А.В. Папаяна, внедрены в нефрологическую службу Санкт-Петербурга и Северо-Запада России.

Профессор А.В.Папаян вел большую лечебно-консультативную деятельность, проводил консультации и обходы в нефрологической клинике и дневном стационаре клинической больницы СПбГПМА, детских отделениях ДГБ №1, ДГБ №2, ДГБ №21, многопрофильного санатория «Солнечное».

Слава о знаменитом педиатре-нефрологе Альберте Вазгеновиче Папаяне шла по всей России. На имя А.В. Папаяна в клинику нефрологии СПбГПМА приезжали пациенты из различных уголков страны.

Свои знания и большой профессиональный опыт профессор А.В.Папаян щедро передавал студентам, ординаторам, аспирантам. Сила живого слова и дела педагога А.В. Папаяна вела за собой учеников и последователей. Лекции проф. А.В. Папаяна отличались научной новизной, содержательностью, мастерским изложением, блестяще раскрывали проблемы теории и практики педиатрии.

Много молодых сердец, вступающих в профессиональную жизнь врача и ученого, обогрел его педагогический талант.

Проф. А.В. Папаяном создана и плодотворно работает петербургская педиатрическая нефрологическая школа, которая получила всеобщее признание в России и за рубежом.

Под руководством проф. А.В. Папаяна подготовлены и защищены 62 диссертации кандидата медицинских наук, при научном консультировании – 1 диссертация доктора медицинских наук.

Широкий профиль выдающегося ученого и клинициста А.В. Папаяна виден в его трудах.

В 12 монографиях, главах в 11 руководствах, более чем в 360 публикациях отражены итоги напряженной и плодотворной профессиональной деятельности А.В. Папаяна как ученого, педагога, клинициста. На фундаментальных трудах проф. А.В. Папаяна воспитывалось несколько поколений педиатров и педиатров-нефрологов страны.

Опыт, накопленный А.В. Папаяном и сотрудниками, положен в основу ряда монографий, внесших существенный вклад в педиатрическую нефрологию.

Проблема врожденных и наследственных заболеваний почек у детей освещена А.В. Папаяном, А.М. Ривкиным и Л.М. Ладинской в главе

книги С.И. Рябова «Врожденные и наследственные заболевания почек» (1982).

Особенности болезней почек и мочевыводящей системы описаны А.В. Папаяном, Г.И. Цибулькиной в книге «Справочник неонатолога» (1984), под редакцией В.Н. Таболина, Н.П. Шабалова.

Творческое содружество выдающихся педиатров А.В. Папаяна, Н.П. Шабалова, учеников А.Ф. Тура, представило широкому кругу читателей монографию «Геморрагические диатезы у детей» (1982), которая и сейчас остается настольной книгой практикующих врачей.

В книге выдающихся деятелей науки В.И. Наумовой, А.В. Папаяна «Почечная недостаточность у детей» (1991) обстоятельно и полно освещена проблема ОПН.

Руководство, подготовленное авторским коллективом фармакологов и педиатров-нефрологов И.В. Марковой, М.В. Неженцевым, А.В. Папаяном «Лечение заболеваний почек у детей» (1994) широко используется в практике педиатров.

Петербургская педиатрическая нефрологическая школа А.В. Папаяна и школа эволюционной физиологии почки Ю.В. Наточина изданием руководства «Клиническая нефрология детского возраста» (1997) внесла существенный вклад в отечественную детскую нефрологию. Издание отмечено рецензентами как значительное достижение российской науки.

Монография А.В. Папаяна под редакцией академика РАН Ю.В. Наточина «Энурез у детей» (1998) по-новому представляет классификацию, патогенез, дифференцированное лечение.

В руководстве «Гематология детского возраста» (1998), под редакцией Н.А. Алексеева, проф. А.В. Папаяном представлены главы по ГУС, ДВС синдромам.

В передовом руководстве «Подростковая медицина», изданном под редакцией Л.И. Левиной (1998) и переизданном (2006), школой А.В. Папаяна представлены особенности болезней органов мочевой системы.

В руководстве Н.Д. Савенковой, А.В. Папаяна «Нефротический синдром в практике педиатра» (1999) приведены данные литературы и многолетних авторских исследований по первичному и вторичному, семейному и наследственному, врожденному и инфантильному нефротическому синдрому.

Под редакцией А.В. Папаяна, Д. Райсса издан «Англо-русский, русско-английский словарь: нефрологические и урологические термины» (2000), который поможет специалистам преодолеть языковой барьер.

Руководство А.В. Папаяна, И.С. Стяжкиной «Неонатальная нефрология» (2002) открывает новый раздел педиатрической нефрологии, содержательно обобщает новейшие научные достижения в изучении заболеваний ОМС у новорожденных.

А.В. Папаян – организатор и президент I Конгресса педиатров-нефрологов России, проходившего в Санкт-Петербурге (1996).

В 1996 г. впервые учреждена «Ассоциация педиатров-нефрологов Северо-Запада России», профессор А.В. Папаян избран ее президентом.

В 1997 г. учреждены: МОО «Творческое объединение детских нефрологов», президент – ЗДН РФ, профессор М.С. Игнатова,

В 1997 г. учреждена «Межрегиональная ассоциация нефроурологов Урала», президент – ЗВ РФ, профессор А.А. Вялкова.

В 2003 г. учениками и последователями, представителями 8 регионов страны, учреждена МОО «Ассоциация педиатров-нефрологов им. проф. А.В. Папаяна», сопредседатели Н.Д. Савенкова, Ж.Г. Левиашвили, К.А. Папаян. Ассоциации педиатров-нефрологов, избрав в свой состав ученых и практических врачей, вносят неоценимый вклад в развитие отечественной педиатрической нефрологии и здравоохранения.

Альберт Вазгенович Папаян – активный участник и организатор российских и международных конгрессов, конференций педиатров, гематологов, нефрологов, член Международной Ассоциации педиатров-нефрологов и Всемирной Ассоциации нефрологов.

Альберт Вазгенович Папаян в течение многих лет вел большую научно-общественную работу как член Всероссийской проблемной комиссии по нефрологии, президент Ассоциации педиатров-нефрологов Северо-Запада России, член редколлегии БМЭ, журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии», журнала «Нефрология», член президиума Союза педиатров России, председатель проблемной комиссии по нефрологии при Комитете здравоохранения, главный детский нефролог Санкт-Петербурга, член специализированного Ученого Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций, проблемной комиссии по педиатрии, научно-координационного совета, учебно-методического совета в СПбГПМА.

Заслуги А.В. Папаяна в деле развития отечественной педиатрии, подготовки научных и практических кадров были высоко оценены. В 1996 г. А.В. Папаян избран членом-корреспондентом, в 1998 – академиком Российской Академии естественных наук, в 1997 удостоен звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации», в 1983

награжден орденом Дружбы Народов, в 2001 – серебряной медалью Российской Академии естественных наук «За развитие медицины и здравоохранения».

Альберт Вазгенович Папаян вошел в историю как один из крупнейших российских педиатров, сформировавший одну из ведущих научных педиатрических-нефрологических школ страны, внесшей большой вклад в развитие отечественной

педиатрической науки и практики. Как ученый, педагог, врач – заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН А.В. Папаян является гордостью нашей отечественной науки.

Традиции научной педиатрической нефрологической школы А.В. Папаяна бережно сохраняются и продолжают его многочисленными учениками и последователями.

Поступила в редакцию 17.06.2006 г.

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В Т. 10 ЖУРНАЛА «НЕФРОЛОГИЯ» В 2006 г.

I. ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

1. *Добронравов В.А., Жлоба А.А., Трофименко И.И.* Гипергомоцистеинемия как системная проблема с точки зрения нефролога. №2, с. 7.

2. *Добронравов В.А., Смирнов А.В., Безруких А.М., Быстрова Н.Н., Дроздова Ю.В., Орлова С.А.* Анемия и преддиализные стадии хронической болезни почек: клиническое значение, распространенность и факторы риска. №3, с. 7.

3. *Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бодур-Ооржак А.Ш.-О., Есаян А.М., Кучер А.Г.* Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек. №1, с. 7.

4. *Смирнов А.В., Седов В.М., Лхаахуу Од-Эрдэне, Каюков И.Г., Добронравов В.А., Панина И.Ю.* Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. №4, с. 7.

II. ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

5. *Баринев Э.Ф., Сулаева О.Н., Лам М.М.* Метаболиты арахидоновой кислоты – детерминанты паренхиматозно-стромальных отношений в почках в норме и при патологии. №3, с. 14.

6. *Есаян А.М., Каюков И.Г., Карабаева А.Ж.* Минералкортикоидные рецепторы: структура, механизмы активации. №2, с. 28.

7. *Зверев Я.Ф., Брюханов В.М.* О функциональной роли центральных минералокортикоидных рецепторов и возможностях их фармакологической регуляции. №1, с. 14.

8. *Карабаева А.Ж.* Альдостерон, сердечно-сосудистая система и почки. №1, с. 25.

9. *Кузьмин О.Б., Пугаева М.О., Жежа В.В.* Нефропротективная терапия гипертензивных больных с хронической болезнью почек: есть ли в ней место для β -адреноблокаторов третьего поколения и агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов? №2, с. 18.

10. *Шутов А.М., Саенко Ю.В.* Плеотропные кардиопротективные эффекты эритропоэтина. №4, с. 18.

11. *Яковенко А.А., Асанина Ю.Ю., Кучер А.Г., Румянцев А.Ш.* Современные представления о недостаточности питания у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. №4, с. 23.

III. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические исследования

12. *Белов В.В., Ильичева В.В.* Динамика показателей хронической сердечной недостаточности у больных хронической болезнью почек при почечно-заместительной терапии. №1, с. 35.

13. *Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Козловская Л.В., Варшавский В.А., Голицина Е.П.* Определение экскреции

с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) – неинвазивный метод оценки тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите. №4, с. 49.

14. *Бовкун И.В., Румянцев А.Ш.* Оценка тактики проведения сеанса гемодиализа у больных с разной величиной артериального давления. №3, с. 62.

15. *Волков М.М., Добронравов В.А., Кузнецов А.А., Шевякова Е.В., Быстров Я.Б.* Минеральная плотность костей и патология клапанного аппарата сердца у больных на хроническом гемодиализе. №4, с. 62.

16. *Волков М.М., Смирнов А.В., Васильев А.Н., Тимоховская Г.Ю., Челноков Б.Н., Хадикова Н.Г., Мельник С.И., Абрамовский С.В.* Факторы, связанные с зудом у больных на гемодиализе. №3, с. 23.

17. *Гвозденко Т.А., Антонюк М.В., Новгородцева Т.П.* К вопросу о липидных нарушениях у больных хроническим пиелонефритом. №1, с. 50.

18. *Добронравов В.А., Волков М.М., Мнускина М.М., Макарова И.Н., Крупоткина И.Г.* Фосфорно-кальциевый баланс и минеральная плотность костей различных отделов скелета у больных на хроническом гемодиализе. №4, с. 31.

19. *Ильичева О.Е.* Роль мозгового натрийуретического пептида в диагностике сердечной недостаточности у больных, находящихся на программном гемодиализе. №2, с. 36.

20. *Карабаева А.Ж., Каюков И.Г., Есаян А.М., Смирнов А.В.* Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при хронической болезни почек. №4, с. 43.

21. *Копылова Н.Б., Перетолчина Т.Ф.* Варианты ремоделирования сердца и типы диастолического наполнения левого желудочка у пациентов с дисплазией соединительной ткани в виде аномалий почек и аномалий почек, осложненных хроническим пиелонефритом. №3, с. 55.

22. *Коростелева Н.Ю., Румянцев А.Ш.* Адекватно ли использование частоты сердечных сокращений в оценке физической работоспособности у больных хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом? №2, с. 60.

23. *Кучер А.Г., Григорян Е.В., Григорьева Н.Д., Васильев А.Н.* Опыт использования препарата Нутрикомп® Адн Браун Ренал в нутриционной поддержке пациентов, получающих лечение регулярным гемодиализом. №2, с. 42.

24. *Макарова Ю.А., Шишкин А.Н., Эрман М.В., Козлов В.В.* Ретроспективная оценка течения хронического гломерулонефрита, дебютировавшего в детском возрасте. №3, с. 38.

25. *Мухин И.В.* Влияние длительной дифференцированной гиполипидемической терапии на липидные и плейотропные эффекты, а также частоту достижения ко-

нечных точек у нормотензивных больных хроническим гломерулонефритом. №3, с. 43.

26. Ничик Т.Е., Каюков И.Г., Есаян А.М. Морфологические изменения почек при артериальной гипертензии в сочетании с умеренной протеинурией. №4, с. 66.

27. Панина И.Ю. Вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции при хронической болезни почек. №2, с. 33.

28. Петросян Э.К., Белянская Т.В., Ильенко Л.И., Цыгин А.Н., Носиков В.В., Камышова Е.С. Полиморфный маркер 4G/5G гена PAI-1 у детей с хроническим гломерулонефритом. №4, с. 56.

29. Петросян Э.К., Цыгин А.Н., Шестаков А.Е., Носиков В.В. Генетические маркеры нефротического синдрома у детей. №3, с. 48.

30. Синяченко О.В., Игнатенко Г.А., Мухин И.В. Ренопротекторная и гипотензивная эффективность различных классов антигипертензивных средств у гипертензивных больных подагрическим гломерулонефритом. №2, с. 46.

31. Сметанникова Т.С., Гумерова А.А., Хайруллоев А.С., Киясов А.П. Участие кроветворных стволовых клеток в регенерации почки при хроническом гломерулонефрите. №1, с. 45.

32. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Жлоба А.А., Голубев Р.В. Новый способ коррекции гипергомоцистемии у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. №3, с. 31.

33. Ткалич Л.М., Зибницкая Л.И., Калюжина Е.В., Гейниц А.А., Калюжин В.В. Факторы, влияющие на качество жизни больных с хронической почечной недостаточностью. №1, с. 40.

34. Чупрасов В.Б., Комарова Е.Д., Ворон Е.А., Нестерова О.Б. Влияние величины кровотока по артериовенозной фистуле на размеры правых камер сердца у больных на программном гемодиализе. №2, с. 53.

35. Яркова В.Г., Жмуров В.А., Малишевский М.В., Ковальчук Д.Е., Федорова Э.Э. Показатели центральной гемодинамики у больных эссенциальной и почечной артериальной гипертензией. №4, с. 37.

Экспериментальные исследования

36. Бабаханян Р.В., Ягмуров О.Д., Петров Л.В. Особенности клинико-морфологической характеристики поражений почек при комбинированной термохимической травме. №2, с. 65.

37. Береснева О.Н., Парастаева М.М., Иванова Г.Т., Кучер А.Г., Каюков И.Г. Роль кетостерила в нефропротекции и кардиопротекции при экспериментальной уремии. №1, с. 56.

38. Вичкуткина Е.А., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. Фармакологическая активность почечного фитосбора, созданного с помощью оригинального методологического подхода. №3, с. 68.

39. Гоженко А.И., Слученко А.Н. Функциональное состояние почек в условиях водной и солевой нагрузок при беременности у крыс на фоне сулемовой нефропатии. №1, с. 72.

40. Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. Изменение фармакологической активности

фуросемида на фоне хлорамфеникола в эксперименте. №1, с. 67.

41. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Влияние циркадных ритмов на выраженность диуретического эффекта фуросемида у крыс. №2, с. 77.

42. Каширо В.А., Глушков С.И., Карпищенко А.И., Новикова Т.М., Глушкова Т.И., Минаева Л.В., Сибирев С.А. Состояние системы глутатиона в тканях паренхиматозных органов лабораторных животных при повторном введении циклофосфана. №4, с. 82.

43. Каширо В.А., Карпищенко А.И., Глушков С.И., Новикова Т.М., Минаева Л.В., Глушкова Т.И., Аксенов В.В. Состояние системы глутатиона и перекисного окисления липидов в тканях печени и почек крыс при острых отравлениях циклофосфаном. №2, с. 81.

44. Корнева Е.А., Новикова Н.С., Абрамова Т.В., Перекрест С.В., Роджерс В. Влияние КВЧ-облучения кожи на интенсивность активации клеток гипоталамических структур, индуцированную введением циклофосфамида. №3, с. 74.

45. Пепанян А.А., Казарян П.А., Асоян А.У., Дагбабян С.С. Мембранные аспекты патогенеза почечных осложнений при радиационном поражении. №4, с. 77.

46. Петрищев Н.Н., Смирнов А.В., Барабанова В.В., Барабанова Т.А., Чефу С.Г. Особенности действия низкоинтенсивного лазерного излучения (632,6 нм) на кардиомиоциты и гладкомышечные клетки воротной вены крыс с хронической почечной недостаточностью. №2, с. 70.

47. Саенко Ю.В., Шутков А.М., Мусина Р.Х. К механизму токсического действия доксорубина на почки. №4, с. 72.

48. Шорманов И.С. Морфологические основы нарушения функции почек при расстройстве ренальной гемодинамики. №1, с. 62.

IV. ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ

Актуальные проблемы урологии

49. Аль-Шукри С.Х., Амдий Р.Э. Сократимость мочевого пузыря и показатели функции почек у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. №3, с. 86.

50. Аль-Шукри С.Х., Бекр Х.А., Ткачук В.Н. Особенности клинического течения и лечение инфравезикальной обструкции у больных с гиперплазированной средней долей предстательной железы. №2, с. 96.

51. Аль-Шукри С.Х., Корнеев И.А., Агеев М.Н., Новикова И.А., Аль-Шукри А.С. Распределение аргентофильных ядрышковых протеинов в клетках осадка мочи и прогноз у больных поверхностным раком мочевого пузыря. №3, с. 94.

52. Аль-Шукри С.Х., Лукьянов А.Э., Кононов П.А. Совершенствование хирургического лечения недержания мочи при напряжении у женщин. №2, с. 91.

53. Аль-Шукри С.Х., Рыбакова М.Г., Лукьянов А.Э., Пономарева Ю.А. Онкомаркеры при опухолях почечной паренхимы. №1, с. 77.

54. Аль-Шукри С.Х., Хамди А.М., Ткачук В.Н. Эффективность дистанционной ударноволновой литотрипсии у больных с камнями чашечек почек. №3, с. 98.

55. Аль-Шукри С.Х., Эмануэль В.Л., Корнеев И.А., Соколова Н.М., Агеев М.Н. Прогностическая ценность цитологического исследования осадка мочи у больных раком мочевого пузыря. №2, с. 101.

56. Амдий Р.Э. Сократимость мочевого пузыря у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. №4, с. 87.

57. Калинина С.Н., Сайдуллоев Л., Тиктинский О.Л., Александров В.П. Диагностика и лечение копулятивной дисфункции у больных с ранее перенесенным хроническим простатитом. №3, с. 80.

58. Калинина С.Н., Яковлев М.В., Тиктинский Н.О. Лапароскопическая нефрэктомия тазово-дистопированной аплазированной правой почки (клиническое наблюдение). №2, с. 105.

59. Корнеев И.А. Комплексная оценка прогностических факторов при выборе метода лечения больных поверхностным и местно-распространенным раком уротелия. №1, с. 86.

60. Кузьмин И.В. Оценка качества жизни у больных с гиперактивностью мочевого пузыря. №4, с. 93.

61. Лукич Г.Б. Влияние ингибитора 5- α -редуктазы проскара (финастерид) на прогрессирование доброкачественной гиперплазии предстательной железы, уменьшение риска кровопотери и профилактику ТУР-синдрома во время трансуретральной резекции. №2, с. 86.

62. Тагиров Н.С., Комарова Л.А. Влияние комплексного лечения с применением электрофореза магния и титосульфата на электролитный обмен и процессы камнеобразования у больных мочекаменной болезнью. №3, с. 90.

V. НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

63. Кисина А.А., Рысс Е.С., Яковенко А.А., Колосова И.М., Каюков И.Г. Синдромы Барттера и Гиттельмана в практике «взрослого» нефролога. №1, с. 93.

64. Ситовский В.Г., Титова В.А., Клемина И.К., Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Есаян А.М. Случай диагностики болезни Андерсона-Фабри (Angiokeratoma Corporis Diffusum Universale). №4, с. 98.

65. Шамов И.А., Абдулпатахов Д.Д., Гитинова З.Х. Хроническая ревматическая болезнь сердца у больной с синдромом Альпорта. №2, с. 108.

VI. ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

66. Волков М.М., Добронравов В.А. Уремический зуд у больных на заместительной почечной терапии. №2, с. 110.

67. Кучер А.Г., Каюков И.Г. Особенности нутритивной поддержки больных с хронической болезнью почек. №3, с. 102.

68. Синяченко О.В., Игнатенко Г.А., Мухин И.В. Ремоделирование тубулоинтерстиция и роль нефропротекции в прогрессировании хронических гломерулонефритов. №1, с. 99.

69. Смирнов А.В., Каюков И.Г. Место нитрофуранов в современной терапии инфекций мочевых путей. №4, с. 103.

VII. ДИСКУССИИ И ИНФОРМАЦИЯ

70. Архипов В.В. Концепция хронической болезни почек в педиатрии – следом за взрослыми, или посмотрим, что нам предлагается. №3, с. 120.

71. Иванов Д.Д. Ренальный континуум: возможно ли обратное развитие ХБП? №1, с. 103.

72. Иванов Д.Д. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность у детей. №3, с. 123.

73. Шулушко Б.И., Макаренко С.В. Хронический пиелонефрит – он есть или его нет? №3, с. 113.

VIII. ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

74. Вишняков Н.И., Лукьянов А.Э., Асатрян К.С., Крылов С.Г. Мнения урологических больных о развитии платных медицинских услуг. №4, с. 114.

75. Суглобова Е.Д. Проблема мониторинга качества диализирующих растворов. №1, с. 106.

IX. ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

76. Калинин С.В. Первый домашний гемодиализ в СССР. №1, с. 108.

77. Леванович В.В., Савенкова Н.Д. Педиатрическая нефрологическая школа заслуженного деятеля науки РФ, академика РАЕН, профессора Альберта Вазгеновича Папаяна. №4, с. 117.

X. ЮБИЛЕЙ

78. Евгений Симонович Рысс (к 70-летию со дня рождения). №2, с. 118.

XI. УКАЗАТЕЛИ

79. Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 10 журнала «Нефрология» в 2006 г., №4, с. 127.

80. Именной указатель. №4, с. 130.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

(ссылки даны на систематизированный порядковый указатель)

- Абдулпатахов Д.Д. 65
 Абрамова Т.В. 44
 Абрамовский С.В. 16
 Агеев М.Н. 51, 55
 Аксенов В.В. 43
 Александров В.П. 57
 Аль-Шукри А.С. 51
 Аль-Шукри С.Х. 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55
 Амдий Р.Э. 49, 56
 Антонюк М.В. 17
 Архипов В.В. 70
 Асанина Ю.Ю. 11
 Асатрян К.С. 74
 Асоян А.У. 45
- Бабаханян Р.В.** 36
 Барабанова В.В. 46
 Барабанова Т.А. 46
 Баринов Э.Ф. 5
 Безруких А.М. 2
 Бекр Х.А. 50
 Белов В.В. 12
 Белянская Т.В. 28
 Береснева О.Н. 37
 Бобкова И.Н. 13
 Бовкун И.В. 14
 Бодур-Ооржак А.Ш.-О. 3
 Брюханов В.М. 7, 38, 40, 41
 Быстров Я.Б. 15
 Быстрова Н.Н. 2
- Варшавский В.А.** 13
 Васильев А.Н. 16, 23
 Вичкуткина Е.А. 38
 Вишняков Н.И. 74
 Волков М.М. 15, 16, 18, 66
 Ворон Е.А. 34
- Гвозденко Т.А.** 17
 Гейниц А.А. 33
 Гитинова З.Х. 65
 Глушков С.И. 42, 43
 Глушкова Т.И. 42, 43
 Гоженко А.И. 39
 Голицина Е.П. 13
 Голубев Р.В. 32
 Григорьева Н.Д. 23
 Григорян Е.В. 23
 Гумерова А.А. 31
- Дагбашян С.С.** 45
 Добронравов В.А. 1, 2, 3, 4, 15, 18, 32, 64, 66
 Дроздова Ю.В. 2
- Есаян А.М.** 3, 6, 20, 26, 64
- Жариков А.Ю.** 40
 Жежа В.В. 9
 Жлоба А.А. 1, 32
 Жмуров В.А. 35
- Зверев Я.Ф.** 7, 38, 40, 41
 Зибницкая Л.И. 33
- Иванов Д.Д.** 71, 72
 Иванова Г.Т. 37
- Игнатенко Г.А.** 30, 68
 Ильенко Л.И. 28
 Ильичева В.В. 12
 Ильичева О.Е. 19
- Казарян П.А.** 45
 Калинин С.В. 76
 Калинина С.Н. 57, 58
 Каложин В.В. 33
 Каложина Е.В. 33
 Камышова Е.С. 28
 Карабаева А.Ж. 6, 8, 20
 Карпищенко А.И. 42, 43
 Кашуро В.А. 42, 43
 Каюков И.Г. 3, 4, 6, 20, 26, 37, 63, 64, 67, 69
- Кисина А.А.** 63
 Киясов А.П. 31
 Клемина И.К. 64
 Ковальчук Д.Е. 35
 Козлов В.В. 24
 Козловская Л.В. 13
 Колосова И.М. 63
 Комарова Е.Д. 34
 Комарова Л.А. 62
 Кононов П.А. 52
 Копылова Н.Б. 21
 Корнева Е.А. 44
 Корнеев И.А. 51, 55, 59
 Коростелева Н.Ю. 22
 Крупоткина И.Г. 18
 Крылов С.Г. 74
 Кузнецов А.А. 15
 Кузьмин И.В. 60
 Кузьмин О.Б. 9
 Кучер А.Г. 3, 11, 23, 37, 67
- Лам М.М.** 5
 Лампатов В.В. 38, 40
 Леванович В.В. 77
 Лукичев Г.Б. 61
 Лукьянов А.Э. 52, 53, 74
 Лхаахуу Од-Эрдэне 4
- Макаренко С.В.** 73
 Макарова И.Н. 18
 Макарова Ю.А. 24
 Малишевский М.В. 35
 Мельник С.И. 16
 Минаева Л.В. 42, 43
 Мнускина М.М. 18
 Мусина Р.Х. 47
 Мухин И.В. 25, 30, 68
- Нестерова О.Б.** 34
 Ничик Т.Е. 26
 Новгородцева Т.П. 17
 Новикова И.А. 51
 Новикова Н.С. 44
 Новикова Т.М. 42, 43
 Носиков В.В. 28, 29
- Орлова С.А.** 2
- Панина И.Ю.** 4, 27
 Парастаева М.М. 37
- Пепанян А.А.** 45
 Перекрест С.В. 44
 Перетолчина Т.Ф. 21
 Петрищев Н.Н. 46
 Петров Л.В. 36
 Петросян Э.К. 28, 29
 Пономарева Ю.А. 53
 Пугаева М.О. 9
- Роджерс В.** 44
 Румянцев А.Ш. 11, 14, 22
 Рыбакова М.Г. 53
 Рысс Е.С. 63, 78 (о нем)
- Савенкова Н.Д.** 77
 Саенко Ю.В. 10, 47
 Сайдуллоев Л. 57
 Седов В.М. 4
 Сибирев С.А. 42
 Синяченко О.В. 30, 68
 Сиповский В.Г. 64
 Слученко А.Н. 39
 Сметанникова Т.С. 31
 Смирнов А.В. 2, 3, 4, 16, 20, 32, 46, 64, 69
 Соколова Н.М. 55
 Суглобова Е.Д. 75
 Сулаева О.Н. 5
- Тагиров Н.С.** 62
 Тиктинский Н.О. 58
 Тиктинский О.Л. 57
 Тимоховская Г.Ю. 16
 Титова В.А. 64
 Ткалич Л.М. 33
 Ткачук В.Н. 50, 54
 Трофименко И.И. 1
- Федорова Э.Э.** 35
- Хадикова Н.Г.** 16
 Хайруллов А.С. 31
 Хамди А.М. 54
- Цыгин А.Н.** 28, 29
- Чеботарева Н.В.** 13
 Челноков Б.Н. 16
 Чефу С.Г. 46
 Чупрасов В.Б. 34
- Шамов И.А.** 65
 Шевякова Е.В. 15
 Шестаков А.Е. 29
 Шишкин А.Н. 24
 Шорманов И.С. 48
 Шулутко Б.И. 73
 Шутов А.М. 10, 47
- Эмануэль В.Л.** 55
 Эрман М.В. 24
- Ягмуров О.Д.** 36
 Яковенко А.А. 11, 63
 Яковлев М.В. 58
 Яркова В.Г. 35

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях, методы эфферентной терапии и т.д.). Журнал представляет информацию в следующем виде:

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения
- Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.)
- Материалы для последипломного образования по нефрологии
- Реклама.

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, выполненные преимущественно по заказам редакции.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12 через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210х295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста.

Текст и таблицы должны быть продублированы на дискете (3,5 дюйма)! Текстовый файл должен иметь расширение, соответствующее тому редактору, в котором он был набран (TXT или DOC), в нем не должно быть переносов, имена файлов должны быть латинскими. Желательно не выравнивать правую границу текста, не делать в набранном тексте никаких выделений (полужирный шрифт, курсив и т.д.). Все выделения следует отмечать в распечатке. Не надо вводить нецифровые символы (квадраты, кружки и т.д.).

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) введение; 5) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); 6) результаты; 7) обсуждение; 8) заключение; 9) таблицы; 10) подписи к рисункам; 11) иллюстрации; 12) библиографический список; 13) сведения об авторах.

Для обзоров, лекций, дискуссионных статей наличие реферата не требуется. Рубрикация этих работ может быть произвольной.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10 – 15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6 – 8 страниц, лекций и обзоров – 20 – 25 страниц.

При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транс-

крипции). 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 упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При представлении на дискете таблицы следует записывать в отдельный файл (т.е. если статья содержит таблицы, желательно иметь два файла, текст без таблиц и отдельно таблицы). При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Подписи к иллюстрациям печатаются на отдельной странице через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в двух экземплярах (фотографии – на глянцева бумага). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации желательно продублировать на дискете в форматах *PCX, *TIF, *BMP, *JPG.

Библиографический список печатается на отдельном (ых) листе (ах) через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. Порядок составления библиографического списка следующий: а) автор (ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую), после точки с запятой – номера страниц, на которые конкретно ссылается автор. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В» («In») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов – № тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц. В описаниях статей из иностранных журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно.

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в рекомендованных Index Medicus.

Примеры:

КНИГИ

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5-17
2. Ноздрачев АД. *Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы*. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8-89
3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44-50
4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465-478

ЖУРНАЛЫ

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер Арх* 1999; (6): 45-49
2. Davis LK, Angus RM, Calverley MA. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonare disease. *Lancet* 1999; 354 (15): 456-460
3. Zucchelli P, Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 2-5

Сведения об авторах печатаются на отдельном листе. Включают: фамилию, имя, отчество (полностью), место работы, должность, ученую степень и звание, полный почтовый адрес, номер телефона (с указанием кода города и, если статья представляется не из России, то и страны) каждого автора. Следует указать, с кем из авторов редакция может вести переписку и по возможности указать номер его факса и E-mail.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».

Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45861**; для предприятий и организаций – **45860**; годовая подписка – **47959**.

Абонемент на газету на журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45861 КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ:		Абонемент на газету на журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860 КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ:																																																	
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		НЕФРОЛОГИЯ наименование издания																																																	
<table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													<table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
Куда почтовый индекс адрес		Куда почтовый индекс адрес																																																	
Кому фамилия, инициалы		Кому фамилия, инициалы																																																	

Доставочная карточка на газету на журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45861 КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ		Доставочная карточка на газету на журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860 КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ																																																	
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		НЕФРОЛОГИЯ наименование издания																																																	
Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов		Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов																																																	
на 200 год по месяцам		на 200 год по месяцам																																																	
<table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													<table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
Куда почтовый индекс адрес		Куда почтовый индекс адрес																																																	
Кому фамилия, инициалы		Кому фамилия, инициалы																																																	
Телефон:		Телефон:																																																	

Абонемент на газету журнал индекс издания 47959																									
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания																									
КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ:																									
<table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12														
Куда почтовый индекс адрес																									
Кому фамилия, инициалы																									

Доставочная карточка на газету журнал индекс издания 47959																									
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания																									
Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов																									
на 200 год по месяцам																									
<table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12														
Куда почтовый индекс адрес																									
Кому фамилия, инициалы Телефон:																									