

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2007

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 11 • № 1 • 2007

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
ST.PETERSBURG • 2007

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 • 2007

Том 11 • № 1 • 2007

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 02.02.2007. Подписан в печать 28.02.2007.
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, 2007

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.

ПЕРЕДОВЫЕ СТАТЬИ

СЕЛИВЁРСТОВА Е.В., БУРМАКИН М.В.,
ШАХМАТОВА Е.И., СМЕРНОВ А.В., ДОБРОНРАВОВ В.А.,
СИПОВСКИЙ В.Г., БЕРЕСНЕВА О.Н., ПАРАСТАЕВА М.М.,
КАНАШКИНА Т.А., МНУСКИНА М.М., НАТОЧИН Ю.В.

Аккумуляция в почке экзогенного белка после
его всасывания в кишечнике при развитии
экспериментальной почечной недостаточности у крыс

ЭМАНУЭЛЬ В.Л.

Лабораторные технологии оценки мочевого синдрома

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

КУЗЬМИН О.Б.

Хроническая болезнь почек и состояние
сердечно-сосудистой системы

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

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

Резистентность к внешнему действию каналоформера
как характеристика клеточных мембран пациентов
гемодиализа

ЯИЦКИЙ Н.А., ИГНАШОВ А.М., СМЕРНОВ А.В.,
ДОБРОНРАВОВ В.А., СЕМЕНОВ Д.В., КУРКОВ А.А.,
ТУРОВА Е.П., ЛИ В.Ф., ЗЛОЧЕВСКАЯ Т.Ю.,
ФИЯСЬ С.В., ТРУБКИН В.Е.

Патогенез рецидивирующего отека легких у больных
с атеросклеротическими окклюзионными
поражениями почечных артерий

ВАСИЛЬЕВА И.А.

Российская версия опросника Kidney Disease and
Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) – ценного
диагностического инструмента для оценки качества
жизни больных на диализе

ИЛЫЧЕВА О.Е.

Факторы риска развития хронической сердечной
недостаточности у пациентов с различными стадиями
хронической болезни почек

БЕКЕТОВА Г.К., НИЗАМЕТДИНОВ И.Н.

Особенности течения хронического гломерулонефрита
у детей, ассоциированного вирусом гепатита В

ПАСКАЛЕВ Д., ТАНЧЕВА С.

Клинико-лабораторные признаки, способствующие
объективизации диагностики обострения
хронического пиелонефрита

ИГНАТЕНКО Г.А., МУХИН И.В.

Применение прерывистой нормобарической
гипокситерапии в лечении гипертензивного синдрома
у больных хроническим гломерулонефритом

Экспериментальные исследования

ЗАПОРОЖАН В.Н., ДОЛОМАТОВ С.И.

Роль ренин-ангиотензиновой системы и цикла оксида
азота в патогенезе гипертиреоидной почки

LEADING ARTICLE

7 SELIVERSTOVA E.V., BURMAKIN M.V., SHAKHMATOVA E.I.,
SMIRNOV A.V., DOBRONRAVOV V.A., SIPOVSKY V.G.,
BERESNEVA O.N., PARASTAEVA M.M., KANASHKINA T.A.,
MNUSKINA M.M., NATOCHIN Yu.V.

Accumulation in the kidney of exogenous protein after its
absorption in the intestine during the development of
experimental renal failure in rats

17 EMANUEL V.L.

Laboratory technologies of the assessment of urinary
syndrome

REVIEWS AND LECTURES

28 KUZMIN O.B.

Chronic kidney disease and cardiovascular system

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

38 BORISOV Yu.A., LEBEDEVA E.B., SPIRIDONOV V.N.,
SUGLOBOVA E.D.

Resistance to external action of a channel former
as a characteristic of cell membranes of hemodialysis
patients

55 YAITSKY N.A., IGNASHOV A.M., SMIRNOV A.V.,
DOBRONRAVOV V.A., SEMENOV D.V., KURKOV A.A.,
TUROBOVA E.P., LI V.F., ZLOCHEVSKAYA T.Yu., FIYAS S.V.,
TRUBKIN V.E.

Pathogenesis of recurrent pulmonary edema
in patients with atherosclerotic occlusive
lesions of renal arteries

64 VASILIEVA I.A.

Russian version of the questionnaire The Kidney Disease
and Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) a valuable
diagnostic instrument for assessing quality of life of
dialysis patients

71 ILYICHEVA O.E.

Risk factors of the development of chronic heart
failure in patients with different stages of chronic
kidney disease

79 BEKETOVA G.K., NIZAMETDINOV I.N.

Peculiarities of a course of chronic glomerulonephritis
associated with hepatitis B virus in children

83 PASKALEV D., TANCHEVA S.

Clinico-laboratory signs promoting objective
diagnostics of exacerbation of chronic pyelonephritis

87 IGNATENKO G.A., MUKHIN I.V.

Application of discontinuous normobaric hypoxitherapy
for treatment of hypertensive syndrome in patients with
chronic glomerulonephritis

Experimental investigations

92 ZAPOROZHAN V.N., DOLOMATOV S.I.

Role of the renin-angiotensin system and nitrogen oxide
cycle in pathogenesis of hyperthyroid kidney

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ
Актуальные проблемы урологии

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., КУЗЬМИН И.В., ПЛУЖНИКОВА С.Л.,
БОРИСКИН А.Г.

Немедикаментозное лечение гиперактивности
мочевого пузыря при смешанном недержании
мочи у женщин

ЕРШОВ Е.В.

Оценка кровообращения в предстательной железе
у больных хроническим простатитом

ЛУКЬЯНОВ А.Э., ВИШНЯКОВ Н.И., ПАВЛОВ Я.А.

Качество жизни пациентов с урологической патологией

ГОЛАЙКО В.Ю., КОРЕНЬКОВ Д.Г., ГОЛОЩАПОВ Е.Т.

Профилактика кровопотери при аденомэктомии
у больных доброкачественной гиперплазией
предстательной железы старческого возраста

БОРОВЕЦ С.Ю.

Прогностическая значимость динамики
простатаспецифического антигена в плазме крови
перед выполнением радикальной простатэктомии

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

НАТОЧИН Ю.В.

История исследований функции почек
в Санкт-Петербурге – Ленинграде

JOURNAL IN THE JOURNAL
Actual problems of urology

AL-SHUKRI S.Kh., KUZMIN I.V., PLUZHNIKOVA S.L.,
BORISKINA A.G.

Non-medicinal treatment of hyperactivity of the urinary
bladder with mixed urinary incontinence in women

ERSHOV E.V.

Evaluation of prostate blood circulation in patients with
chronic prostatitis

LUKYANOV A.E., VISHNYAKOV N.I., PAVLOV Ya.A.

Quality of life of patients with urologic pathology

GOLAJKO V.Yu., KORENKOV D.G., GOLOSHCHAPOV E.T.

Prophylactics of blood loss during adenomectomy in
elderly patients with benign hyperplasia
of the prostate

BOROVETSS Yu.

Prognostic value of the dynamics of prostate-specific
antigen in blood plasma before performing radical
prostatectomy

HISTORY OF MEDICINE

NATOCHIN Yu.V.

The history of investigations of kidney functions
in St. Petersburg – Leningrad

© Е.В.Селивёрстова, М.В.Бурмакин, Е.И.Шахматова, А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, В.Г.Сиповский, О.Н.Береснева, М.М.Парастаева, Т.А.Канашкина, М.М. Мнускина, Ю.В.Наточин, 2007
УДК 616.61-008.64-036.11-092.4:616.34:616.153.96

*Е.В. Селивёрстова, М.В. Бурмакин, Е.И. Шахматова, А.В. Смирнов,
В.А. Добронравов, В.Г. Сиповский, О.Н. Береснева, М.М. Парастаева,
Т.А. Канашкина, М.М. Мнускина, Ю.В. Наточин*

АККУМУЛЯЦИЯ В ПОЧКЕ ЭКЗОГЕННОГО БЕЛКА ПОСЛЕ ЕГО ВСАСЫВАНИЯ В КИШЕЧНИКЕ ПРИ РАЗВИТИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КРЫС

*E.V. Seliverstova, M.V. Burmakin, E.I. Shakhmatova, A.V. Smirnov,
V.A. Dobronravov, V.G. Sipovsky, O.N. Beresneva, M.M. Parastaeva,
T.A. Kanashkina, M.M. Mnuskina, Yu.V. Natchin*

ACCUMULATION IN THE KIDNEY OF EXOGENOUS PROTEIN AFTER ITS ABSORPTION IN THE INTESTINE DURING THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL RENAL FAILURE IN RATS

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – изучение возможности накопления в почке крыс зеленого флюоресцентного белка (ЗФБ) в условиях экспериментальной хронической почечной недостаточности (ХПН). **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Экспериментальную группу составили крысы линии Вистар (n=13), подвергнувшиеся субтотальной нефрэктомии (СНЭ), через 8 недель после которой животным через желудочный зонд вводили ЗФБ. В качестве контрольной группы использовали животных с интактными почками (n=12). В обеих группах определяли концентрацию креатинина, мочевины плазмы крови, суточный диурез, концентрацию альбумина и креатинина мочи с расчетом отношения альбумин/креатинин (ACR), концентрационного индекса (U_{cr}/P_{cr}) и клиренса креатинина (C_{cr}), а также проводили светооптическое и электронномикроскопическое исследование почек. Для оценки накопления ЗФБ в эритроцитах и клеточных популяциях нефрона применяли конфокальную микроскопию. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что ЗФБ всасывается эритроцитами и, поступая в системную циркуляцию, накапливается в везикулах клеток проксимального канальца (ПК). Морфологические и функциональные изменения у крыс с развивающейся почечной недостаточностью после СНЭ сопровождается значительным снижением накопления ЗФБ в ПК в сравнении с животными без дисфункции почек. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** На примере модели с ЗФБ у животных с экспериментальной ХПН впервые продемонстрирована принципиальная возможность энтерального транспорта и накопления в клетках проксимального сегмента нефрона интактных чужеродных белков. Полученные данные открывают новые перспективы для изучения роли почек в метаболизме экзогенных протеинов.

Ключевые слова: почка, экспериментальная почечная недостаточность, зеленый флюоресцентный белок, конфокальная микроскопия, канальцы.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the possibilities of accumulation of the green fluorescent protein (GFP) in the rat kidney under conditions of experimental chronic renal failure (CRF). **MATERIALS AND METHODS.** The experimental group consisted of 13 Wistar rats subjected to subtotal nephrectomy (SNE). In eight days after operation GFP was introduced to the animals through stomach probe. The control group consisted of 12 rats with intact kidneys. The concentration of creatinine, blood plasma urea, diurnal diuresis, concentration of albumin and urine creatinine with calculation of the albumine/creatinine ratio (ACR), concentration index (U_{cr}/P_{cr}) and creatinine clearance (C_{cr}) were determined in both groups. In addition, light-optical and electron-microscopic investigations were carried on. Confocal microscopy was used for the assessment of accumulation of GFP in the erythrocytes and

¹ В этом номере журнала в качестве передовых статей Редколлегия решила разместить две не совсем обычных для данной рубрики работы. Первая представляет собой описание результатов оригинального экспериментального исследования, выполненного большой группой сотрудников Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН и Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова, под руководством акад. РАН Ю.В. Наточина. На наш взгляд в ней содержатся принципиально новые сведения об обмене белка, которые в том числе дают основания существенно пересмотреть ряд общепринятых представлений об участии почек в этом процессе. Вторая подготовлена новым членом Редколлегии, заведующим кафедрой клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова, д.м.н. профессором В.Л. Эммануэлем, которого мы рады представить нашим читателям, и содержит сведения о современных подходах к выполнению и трактовке результатов анализа мочи, что представляет огромный интерес для подавляющего большинства практических врачей.

cell populations of the nephron. **RESULTS.** It has been found that GFP is absorbed by erythrocytes and, on coming into the systemic circulation, is accumulated in the cell vesicles of the proximal tubules (PT). Morphological and functional changes in the rats with the developing renal failure after SNE are followed by a considerable decrease of accumulation of GFP in PT as compared with the animals without dysfunction of the kidneys. **CONCLUSION.** The example of the model with GFP in animals with experimental CRF for the first time has demonstrated the fundamental possibility of enteral transport and accumulation of intact foreign proteins in the cells of the proximal nephron segment. The data obtained open new perspectives for studying the role of the kidneys in metabolism of exogenous proteins.

Key words: kidney, experimental renal failure, green fluorescent protein, confocal microscopy, tubules.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение белкового метаболизма при хронической болезни почек (ХБП) привлекает внимание исследователей по ряду причин. Важнейшим проявлением ренальной дисфункции служит снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с последующим увеличением концентрации конечных продуктов белкового обмена (мочевина, креатинин) в сыворотке крови, при этом протеинурия рассматривается как значимый фактор развития хронической почечной недостаточности (ХПН) [1]. В этом случае проблема заключается не столько в потере белка с мочой, сколько в избыточном поступлении белков в просвет проксимального сегмента нефрона и в чрезмерной нагрузке на системы реабсорбции и гидролиза белков в его клетках [2].

Обычно молчаливо полагают, что протеинурия обусловлена фильтрацией в клубочках белков эндогенного происхождения. При этом не учитывают возможности всасывания в тонкой кишке нерасщепленных белков и полипептидов пищи, хотя имеются данные о том, что всасывание в таком виде происходит в кишке животных и человека [3].

В связи с изложенным представляет значительный интерес оценка возможности почек по обработке эндогенных и экзогенных белков, а в частности – возможность всасывания чужеродных белков в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и их поступление в клетки проксимального отдела нефрона в условиях почечной дисфункции. Существенным представляется выбор модели почечной недостаточности, а также экзогенного белка. Использование модели с токсическим поражением почки, например, после введения цисплатина [4], или в результате воспалительного повреждения почки [5,6] могло создать трудности в оценке результатов. В этих случаях в наблюдающихся изменениях всасывания белков было бы необходимо вычленить роль не только развивающейся почечной недостаточности, но и влияние процесса воспаления или действия токсического агента как такового. В связи с этим в качестве модели была избрана почечная недостаточность, развивающаяся при субтотальной нефрэктомии (СНЭ). Для характеристики состояния функции почки, связан-

ной с реабсорбцией чужеродных белков, служила разработанная нами модель всасывания флуоресцентного белка [7]. В качестве маркерного белка был использован зеленый флуоресцентный белок (ЗФБ), который флуоресцирует только в том случае, когда его молекула интактна и имеет сохраненную третичную структуру [8]. Исследование возможности и особенностей накопления этого белка в почке крыс при развивающейся ХПН и послужило основной целью настоящей работы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект исследования и структура эксперимента. Исследование выполнено на самцах крыс линии Wistar массой тела 190-220 г, которых содержали в стандартных условиях вивария Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Для создания экспериментальной уремии был применен метод СНЭ [9]. В этой модели прогрессирующая дисфункция почек наступает в результате значительной редукции функционирующей массы почки, что приводит к развитию процессов гломерулярной гипертензии/гиперфильтрации и прогрессирующему гломерулосклерозу и протеинурии [10,11].

Под наркозом (тиопентал натрия 50 мг/кг внутримышечно) с использованием заднепоясничного доступа у крыс удаляли 2/3 массы левой почки. Через неделю выполняли правостороннюю нефрэктомию. Для сохранения надпочечников почки перед резекцией декапсулировали. В ходе эксперимента животных содержали на стандартном лабораторном пищевом рационе и свободном доступе к воде. Через 8 недель после СНЭ у ненаркотизированных крыс проводили функциональное исследование оставшейся почки, на следующий день под легким эфирным наркозом брали кровь и ткани для морфологического и биохимического исследования.

К началу эксперимента, через 2 месяца после СНЭ, масса крыс составляла 250-300 г, в среднем увеличиваясь на 34%. Накануне взятия крови и тканей у крыс собирали суточную мочу. Для этого животных помещали в индивидуальные метаболические клетки. Определяли объем выделившейся за сутки мочи (V), концентрацию альбумина в моче

(U_{alb}) и креатинина (U_{Cr}), рассчитывали отношение альбумин/креатинин (U_{alb}/U_{Cr}) – показателя отражающего суточную экскрецию альбумина с мочой, а также клиренс креатинина (C_{Cr}).

В день опыта ненаркотизированным крысам вливали в желудок 0,15 мл ЗФБ через резиновый зонд. Раствор этого белка в концентрации 0,34 мкг/мл готовили на 0,01 М PBS-буфере, pH 7,3. Здоровым крысам-самцам контрольной группы вводили через зонд по 0,15 мл раствора флюоресцентного белка. Через 20, 120 и 300 мин после введения белков под легким эфирным наркозом крыс декапитировали, вскрывали брюшную полость и выделяли фрагмент (2 см) тонкого кишечника на расстоянии 20 см от двенадцатиперстной кишки, а также фрагменты коркового и мозгового вещества почки.

Для количественной оценки состояния гидратационного статуса в тканях животных определяли содержание воды в расчете на грамм сухого вещества мышцы бедра, тонкой кишки и коры почки. Для этого у крыс выделяли кусочки этих органов, помещали на кварцевые подложки и взвешивали на микроаналитических весах (Mettler AJ100, Швейцария). После взвешивания пробы на кварцевых стеклах помещали на штатив и высушивали в термостате при температуре 105°C в течение 24 ч до постоянного веса, затем вновь взвешивали и рассчитывали содержание воды в ткани.

Морфологические методы исследования. Для светоптической микроскопии кусочки паренхимы почки массой до 100 мг фиксировали в нейтральном 10%-м формалине в течение 24 ч. После стандартной проводки [12] 5–7-микронные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином-эозином, по Вейгерту, трихромальной окраской по Массону и проводили PAS-реакцию. Полученные срезы исследовали с помощью микроскопа MICROS 200 A (Австрия).

Выделенные образцы для конфокальной микроскопии фиксировали в растворе 4%-го параформальдегида (Sigma, США) на 0,01 М PBS, pH 7,3 в течение 2 часов, затем дважды по 15 мин отмывали PBS, после чего пропитывали в 30%-м растворе сахарозы на PBS в течение 12 ч при температуре 4°C. Для получения гистологических срезов кусочки ткани заключали в криогель (Bright, Англия), замораживали в жидком азоте и готовили срезы толщиной 5–7 мкм в криостате Leica CM1510 (Германия) при -20°C. Полученные срезы помещали на покровные стекла, высушивали при комнатной температуре и с помощью раствора глицерина и PBS (в соотношении 1:1) монтировали на предметные стекла. Препараты изучали в микроскопе TSC SL (Leica, Германия) с конфокальной приставкой DM R (Leica, Германия).

Для анализа изображений, полученных в конфокальном микроскопе, использовали компьютерную программу Image Tool III. Измеряли интенсивность флюоресценции равных площадей сопоставляемых участков эпителия тонкой кишки и проксимального сегмента нефрона, значение интенсивности выражали в условных единицах. Основной расчетом было соотношение флюоресцирующих точек (пикселей) в пределах данного участка к несветящимся точкам (шкала от 0 до 256). Для изучения распределения флюоресценции по длине ворсинки кишки на различных гистологических срезах анализировали участки эпителия (по 100 имиджей в каждом опыте) из верхней трети ворсинок кишки и зоны крипт. Для оценки интенсивности свечения клетку эпителия измеряли целиком, включая щеточную кайму. Для определения величины специфической флюоресценции исследуемого белка из значения общей флюоресценции в экспериментах с введением маркерных белков вычитали величину фонового свечения соответствующего контрольного опыта.

Для изучения ультраструктуры клеток эпителия проксимального отдела нефрона кусочки коры почек фиксировали в растворе 2,5% глутарового альдегида на 0,1 М натрий-какодиллатном буфере (pH 7.2–7.4) в течение 30 мин, отмывали в том же буфере и постфиксировали в растворе 1% четырехоксида осмия на 0,1 М натрий-какодиллатном буфере. Затем образцы обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации, абсолютном ацетоне и заключали в смесь эпона и аралдита. Ультратонкие срезы готовили на ультратоме Leica Ultracut UCT (Германия), собирали на медные сетки и затем контрастировали растворами уранил-ацетата и цитрата свинца. Полученные образцы изучали в электронном микроскопе Leo-910 (Leica, Германия) при ускоряющем напряжении 60 кВ.

Методы лабораторного анализа. Осмоляльность проб сыворотки крови и мочи определяли с помощью миллиосмометра МТ-4 (Буревестник, Санкт-Петербург). Концентрация ионов Na^+ и K^+ в сыворотке крови была измерена на анализаторе AVL 9140 (США), в моче – на пламенном фотометре (Corning 410, Великобритания) в воздушно-пропановом пламени, концентрация ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} – на атомном абсорбционном спектрофотометре (Hitachi, мод. 508, Япония). Для построения калибровочной кривой были использованы стандарты фирмы Sigma и Aldrich Chemical Company Inc. (США). U_{alb} определяли иммунохимическим методом с нефелометрической детекцией на автоматическом анализаторе Aray-360 (Beckmann, США). Содержание в крови и моче всех остальных

ных показателей определяли по стандартным методикам на биохимическом автоанализаторе (COBAS MIRA, Beckmann, США).

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

Реактивы. GFP (зеленый флюоресцентный белок) получен из лаборатории механизмов биосинтеза белка (Институт белка РАН, Пущино на Оке).

Эксперименты проводили в соответствии с международными стандартами по работе с экспериментальными животными.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Функциональное состояние почек животных. У экспериментальных животных через 8 недель после СНЭ было отмечено снижение C_{Cr} , сопровождавшееся увеличением концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови (табл. 1), что соответствовало развитию 1-2 стадии экспериментальной ХПН [8]. Другими маркерами ренальной дисфункции являлись увеличение мочевого экскреции альбумина, отражающее процессы гиперфилтрации в остаточных нефронах, и снижение его сывороточной концентрации (табл. 2). Сыворотка крови крыс, подвергнутых СНЭ, не отличалась от контрольных животных по осмоляльности и концентрации ионов Na, K, Mg, Ca, что, очевидно, обусловлено развитием компенсаторной гипертрофии оставшейся части почки, обеспечивающей сохранность основных гомеостатических параметров жидкостей внутренней среды на данном этапе развития дисфункции почек (табл. 1). Вместе с тем, в группе экспериментальной ХПН выделение натрия с мочой было снижено (табл. 2), а экскреция осмо-

Таблица 1

Показатели сыворотки крови у здоровых крыс и при частичной нефрэктомии ($\bar{X} \pm SD$)

Параметры	Контроль (n=12)	ХПН (n=13)
P_{Cr} , ммоль/л	45,8±5,9	67,4±9,5***
C_{Cr} , мл/мин	1,28±0,47	0,8±0,22**
P_{Uc} , ммоль/л	5,6±0,8	13,0±2,1***
P_{UA} , ммоль/л	61,5±10,1	71,4±17,5*
P_{Alb} , г/л	38,8±1,5	33,5±3,2**
P_{Osm} , мосм/кг	308±5	312±6 ^{ns}
P_{Na} , ммоль/л	139±2	139±2 ^{ns}
P_{K} , ммоль/л	4,7±0,4	4,8±0,4 ^{ns}
P_{Mg} , ммоль/л	0,9±0,1	0,9±0,3 ^{ns}
P_{Ca} , ммоль/л	2,2±0,2	2,3±0,2 ^{ns}

Примечание. Достоверность отличий по отношению к контролю во всех таблицах: * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$, ^{ns} – недостоверно.

Таблица 2

Показатели функции почки у здоровых крыс и при частичной нефрэктомии ($M \pm SD$)

Параметры	Контроль (n=12)	ХПН (n=13)
V , мл/мин100 г	2,1±0,6	2,7±0,7 ^{ns}
U_{Osm} , мосм/кг H_2O	1263±298	1119±175 ^{ns}
U_{Na} , ммоль/л	87±29	32±18*
U_{K} , ммоль/л	160±24	160±28 ^{ns}
U_{Mg} , ммоль/л	7±5	11±4 ^{ns}
U_{Ca} , ммоль/л	0,4±0,1	0,3±0,2 ^{ns}
U_{Cr} , ммоль/л	8,8±2,7	7,9±2,0 ^{ns}
U_{Alb} , мг/л	3,6±3,8	45,7±56,0**
U_{Alb}/U_{Cr} , мг/г	0,23±0,21	7,1±8,8**
C_{H_2O} , мл/мин100 г	-6,0±0,3	-6,7±1,2 ^{ns}
C_{Osm} , мл/мин100 г	8,0±0,6	9,4±1,8*
C_{Na} , мл/мин100 г	1,3±0,6	0,7±0,4 ^{ns}
C_{H_2O} , мл/мин100 г	0,8±0,5	2,0±0,5**
$U_{Osm}V$, мкосм/мин100г	2,46±0,19	2,94±0,57*
$U_{Na}V$, ммоль/мин100г	0,17±0,06	0,09±0,02*
$U_{K}V$, ммоль/мин100г	0,32±0,05	0,43±0,12*
$U_{Mg}V$, ммоль/мин100г	0,013±0,010	0,029±0,010 ^{ns}
$U_{Ca}V$, ммоль/мин100г	0,0007±0,0004	0,0009±0,0006 ^{ns}

Примечание. Достоверность отличий по отношению к контролю во всех таблицах: * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, ^{ns} – недостоверно.

тически активных веществ оказалась выше, что зависит от выделения других ионов и мочевины.

При исследовании состояния гидратации тканей у крыс с СНЭ не было найдено достоверных отличий от контроля по содержанию воды в мышцах бедра, тонкой кишке и мозговом веществе почки (табл. 3). Увеличение содержания воды обнаружено только в корковом слое почки (см. табл. 3).

Морфологическая картина почки. У контрольных животных при световой микроскопии состояние интерстиция и клубочков соответствовало описанной норме [13]. Неизменную структуру клеток эпителия проксимальных канальцев (рис. 1а) характеризовала светлая гомогенная цитоплазма с базально-расположенными ядрами (черная стрелка). Апикулярная часть клеток в области щеточной каемки имела PAS-положительную реакцию. Клубочки интактных животных с тонкопетлистыми капиллярами свободно располагались в мочевом пространстве (рис. 1б). Мезангиальный матрикс был представлен в незначительном количестве, в котором выявляли только единичные мезангиоциты (см. рис. 1б).

Таблица 3

Содержание воды (г/г сухого вещества ткани) у здоровых крыс и при частичной нефрэктомии ($\bar{X} \pm m$)

Исследуемые ткани	Контроль (n=12)	Субтотальная нефрэктомия (n=13)
Мышца бедра	3,05±0,05	3,08±0,02 ^{ns}
Тонкая кишка	2,97±0,17	3,22±0,04 ^{ns}
Кора почки	2,77±0,09	3,05±0,07*
Мозговое вещ-во	4,08±0,38	3,81±0,12 ^{ns}

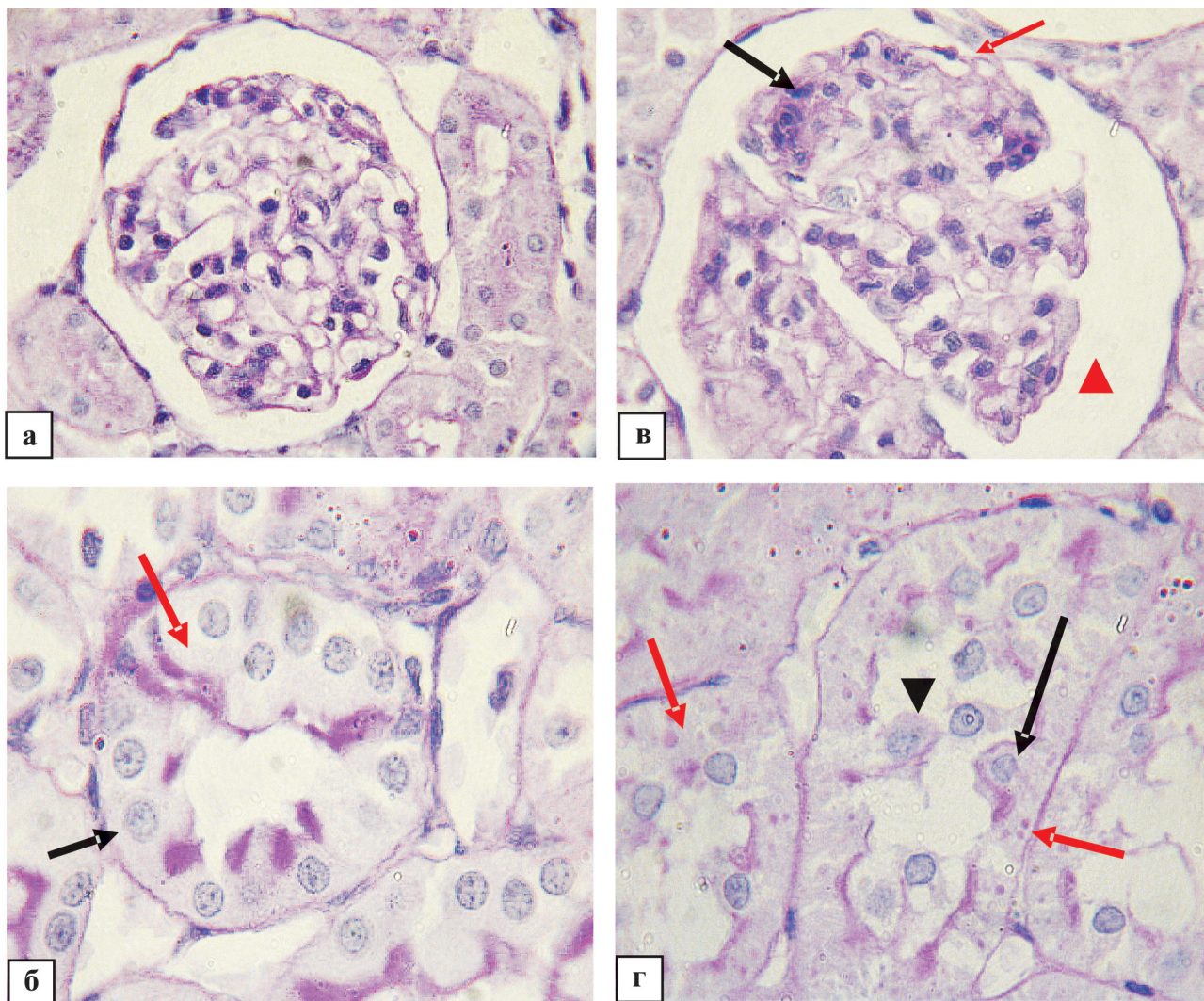


Рис.1. Строение коры почек контрольных животных (а, б) и животных после СНЭ (в, г). PAS-реакция. **а** – Структура клубочка интактных крыс с тонкими базальными мембранами капилляров, единичными эндотелиоцитами и скудным мезангиальным матриксом. Увеличение $\times 350$. **б** – Нормальная структура эпителия проксимальных канальцев, имеющих светлую гомогенную цитоплазму (красная стрелка) и базально-расположенное ядро (черная стрелка). Апикальная часть клеток в области щеточной каемки имеет PAS-положительную реакцию. Увеличение $\times 450$. **в** – Структура изменений в клубочках на фоне 5/6 НЭ. Выявляется увеличение в размерах клубочка, расширение мочевого пространства Боуменовой капсулы (красный наконечник стрелки). Сегментарная гиперклеточность мезангия с расширением мезангиального матрикса (черная стрелка) и спайками (красная стрелка). Увеличение $\times 350$. **г** – Структурные изменения в эпителии проксимальных канальцев у животных с 5/6 НЭ. Отмечается появление в цитоплазме клеток значительного числа PAS-положительных гранул (красные стрелки), апикальное расположение ядер клеток (черная стрелка), слущивание клеток в просвет проксимальных канальцев (наконечник стрелки). Увеличение $\times 450$.

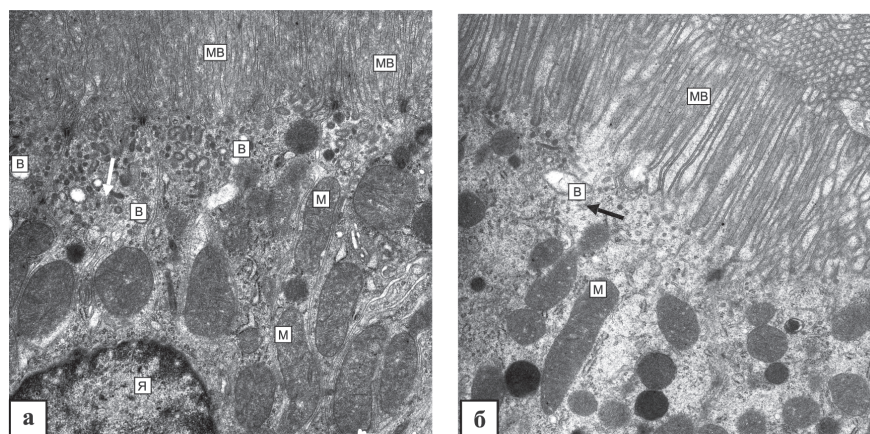


Рис. 2. Ультраструктура клеток проксимального сегмента нефрона у контрольных животных (**а**) и крыс после СНЭ (**б**). Стрелками указаны элементы тубуло-везикулярного компартмента эпителиоцитов. В – везикулы, М – митохондрии, МВ – микроворсинки, Я – ядро.

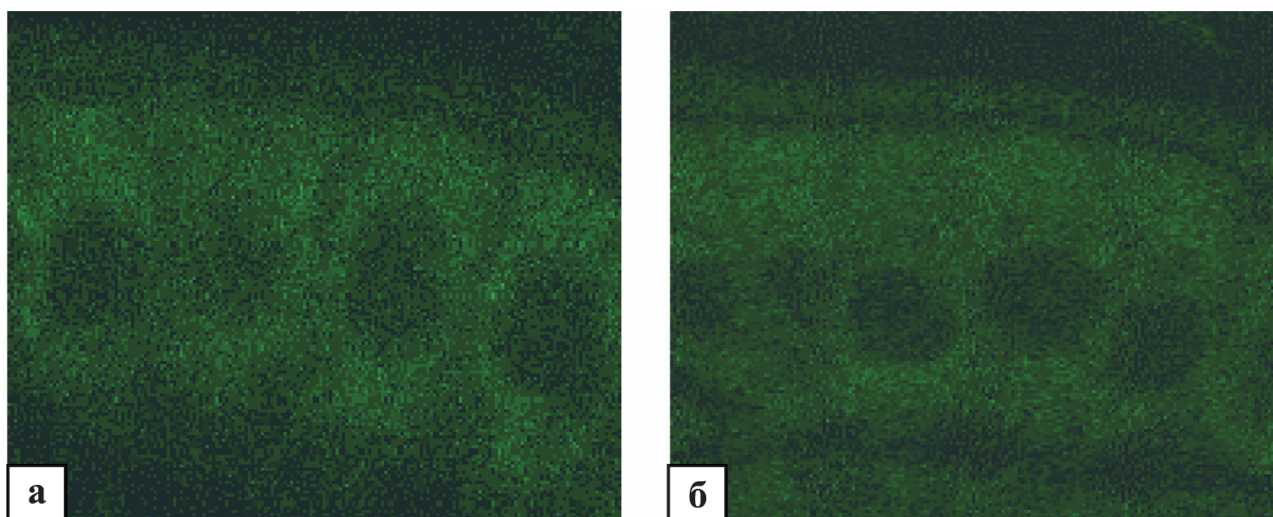


Рис. 3. Флюоресценция энтероцитов после введения в просвет тонкой кишки раствора ЗФБ у здоровых крыс (а) и у крыс после СНЭ (б).

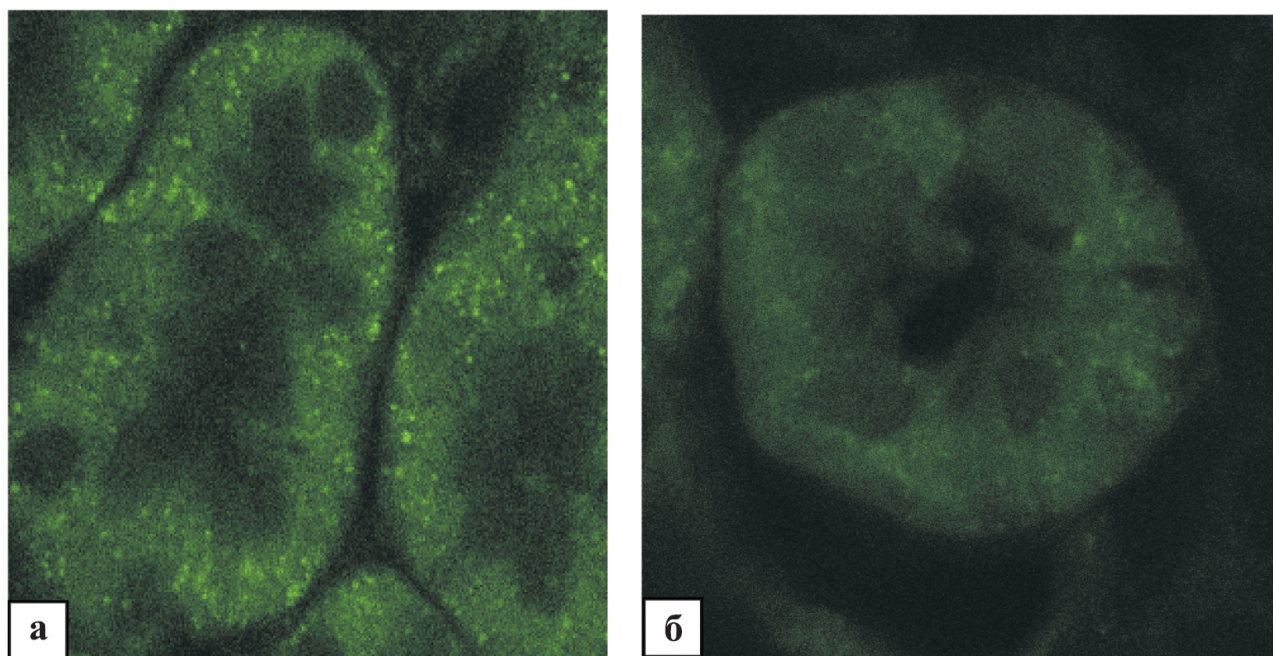


Рис. 4. Флюоресценция клеток эпителия проксимального канала после введения в просвет тонкой кишки раствора ЗФБ у здоровых крыс (а) и у крыс после СНЭ I(б).

У животных, подвергнутых СНЭ, светооптически были обнаружены закономерные морфологические изменения в различных отделах нефрона. В сравнении с интактными крысами наблюдали приблизительно 1,5-кратное увеличение размера клубочков с расширением мочевого пространства Боуеновой капсулы, расширение мезангиального матрикса с умеренным увеличением количества мезангиоцитов, спайки капиллярных петель со стенками капсулы, а также сдавление капиллярных петель (рис. 1, г). Кроме этого в отдельных клубочках выявляли очаговый склероз капсулы и склероз капиллярных петель, причем измененные клубочки иногда имели при этом лапчатую форму.

Существенные морфологические изменения обнаружены в проксимальных каналах. Среди

них можно отметить увеличение содержания в цитоплазме клеток PAS-позитивных гранул, появление интрацитоплазматических вакуолей, выбухание апикальной части цитоплазматической мембраны клеток канальцев в просвет, а также апикальное и интермедиарное положение ядер у значительного числа клеток (рис. 1, в). Наряду с этим встречались очаговые расхождения межклеточных контактов, локальное исчезновение PAS-положительной реакции щеточной каемки и сдвигивание некоторых клеток в просвет канальцев.

Электронно-микроскопическое исследование коры почек показало снижение количества элементов тубуло-везикулярной сети в апикальной части цитоплазмы эпителиоцитов, а также деформацию микроворсинок апикальной мембраны у животных

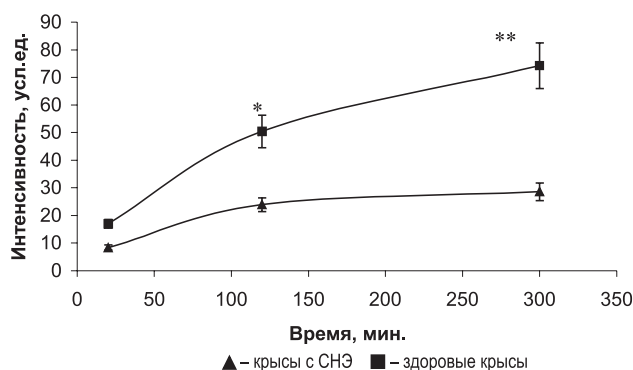


Рис. 5. Динамика интенсивности флюоресценции клеток эпителия проксимального канальца почки после перорального введения ЗФБ. Абсцисса – время, минуты. Ордината – интенсивность флюоресценции в условных единицах. Достоверность отличий интенсивности флюоресценции в контроле и у крыс после СНЭ (* - $p < 0.05$, ** - $p < 0.001$).

после СНЭ почек (рис. 2, а,б). Особенно отчетливо эти изменения выявлялись в клетках проксимального канальца через 5 ч после введения ЗФБ.

Таким образом, наряду с функциональными, в оставшейся части почки у крыс с СНЭ обнаружены и морфологические изменения, характерные для ранних стадий развития экспериментальной ХПН и касающиеся гломерулярного аппарата [14], а также структуры клеток проксимального сегмента нефрона.

Всасывание ЗФБ в желудочно-кишечном тракте и его накопление в проксимальных канальцах почки. Изучение срезов тонкой кишки крыс в конфокальном микроскопе показало, что через 20 мин после введения ЗФБ в просвет желудочно-кишечного тракта в клетках эпителия тонкой кишки выявляется специфическая флюоресценция этого белка (рис. 3). Она была практически одинакова у контрольных животных и у крыс после СНЭ и составляла $18,7 \pm 2,3$ усл.ед. и $17,4 \pm 2,2$ усл.ед., соответственно. Распределение свечения после введения ЗФБ в цитоплазме энтероцитов у крыс обеих групп также было равномерным (рис. 3, а,б).

После введения ЗФБ в желудочно-кишечный тракт уже через 20 мин при конфокальной микроскопии была заметна зеленая флюоресценция клеток эпителия проксимальных канальцев. При этом не обнаружено свечения в клетках остальных отделов нефрона. Распределение флюоресценции в цитоплазме клеток проксимального канальца у крыс после СНЭ было неравномерным. Выявлено интенсивное свечение в образованиях округлой формы размером $0,5-2,0$ мкм. В эпителиоцитах контрольных крыс количество таких образований было больше, и они были равномерно распределены по цитоплазме клеток (рис. 4, а,б).

Интенсивность зеленой флюоресценции возра-

стала в течение нескольких часов после введения ЗФБ, ее максимум отмечен через 5 часов (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

В просвете желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при переваривании разнообразных пищевых протеинов образуется огромное количество пептидов и фрагментов белковых молекул. По классическим представлениям основным источником поступления пищевого азота в кишечник млекопитающих являются образовавшиеся в результате гидролиза протеинов свободные аминокислоты, а также небольшие пептиды (преимущественно ди- и трипептиды), которые абсорбируются клетками эпителия кишки, а затем транспортируются в циркуляцию [15-20]. Однако и более крупные пептиды, а также белковые молекулы, находящиеся в просвете ЖКТ даже в небольших количествах (микрограммы), могут подвергаться трансэпителиальному транспорту в тонкой кишке и появляться в циркуляции, вызывая локальные или системные биологические эффекты [21-23]. Хотя возможность эпителиального транспорта более крупных белковых фрагментов снижается по мере увеличения молекулярной массы и длины аминокислотной последовательности [24], подобного рода транцитоз показан для целого ряда белковых молекул – некоторых энзимов [25], бычьего сывороточного альбумина [26], яичного альбумина [27], овальбумина [28], пероксидазы хрена [29,30], иммуноглобулинов [31,32] и некоторых других белков [33-35]. Такие механизмы поступления полипептидов и белков могут иметь существенное значение для организма в связи с возможностью модулировать функции иммунной, эндокринной, нервной, сердечно-сосудистой, а, вероятно, и других систем, как в норме, так и при патологических условиях [22].

Неспецифический и рецептор-опосредованный транцитоз белковых фрагментов и нативных белковых молекул в тонкой кишке изучен недостаточно, хотя известно, что он в существенной степени может определяться холинергическими механизмами, активностью рецептора IgE, стрессом, патологическими изменениями энтероцитов [28, 36-38]. Кроме того, установлено, что в кишке крыс, как и в клетках проксимального сегмента нефрона, экспрессируются мегалин и кубилин [39], которые осуществляют рецептор-опосредованный эндоцитоз различных белков [40-42].

Ранее опубликованные исследования впервые продемонстрировали возможность попадания интактных белковых молекул (на примере желтого флюоресцентного протеина) из просвета кишечника в кровоток с последующей аккумуляцией в поч-

ке [7]. Полученные результаты определенно показывают, что ЗФП также относится к белкам, способным подвергаться трансцитозу в энтероцитах *in toto*. Доказательством этого является обнаружение характерного для ЗФП свечения в энтероцитах и постепенное последующее накопление его в клетках проксимальных канальцев крыс с нормальной функцией почек. Очевидно, быстро попадая в системную циркуляцию, данная молекула белка с относительно небольшой молекулярной массой легко проникает в клубочковый ультрафильтрат и реабсорбируется эпителиоцитами канальцев.

В работе представлены прямые доказательства того, что интактные молекулы всасывающегося в кишке белка могут попадать в клетки проксимального канальца и в условиях развития ренальной дисфункции. При этом процесс кишечного транспорта ЗФП сохраняется в полной мере, поскольку интенсивность флуоресценции данного белка в цитоплазме энтероцитов у них не отличалась от группы контроля (см. рис. 3).

Представляемые экспериментальные данные могут иметь принципиальное значение для понимания влияния количества и состава белковых молекул, поступающих с пищей, на развитие и прогрессирование дисфункции почек. Так, к настоящему времени имеется целый ряд фактов, указывающих на то, что режим белкового питания не безразличен для функционального состояния почек. Развитие альбуминурии ассоциируется с увеличением потребления белка с пищей [43], а гипопро-теиновая диета приводит к замедлению темпов прогрессирования ХБП [44]. Однако качественный состав потребляемых протеинов также может оказывать определенное влияние на состояние паренхимы почек. Например, известно, что динамика СКФ в ответ на острую нагрузку белками животного и растительного происхождения существенно различается [45], а назначение соевого белка оказывает благоприятное влияние на прогрессирование экспериментальной ХПН вне зависимости от его суточной дозы [46], что может быть связано со снижением экспрессии TGF-beta – важного фактора развития фиброза в почечной ткани [47]. В контексте полученных данных мы предполагаем, что по крайней мере частично эффекты изменения потребления белка связаны со способностью отдельных белков и (или) крупных пептидов проникать из просвета ЖКТ в циркуляцию, затем в почку и оказывать прямое действие на ее функции.

Морфологические и функциональные данные в группе исследованных нами крыс с СНЭ характеризуют относительно ранние стадии развития экспериментальной хронической дисфункции почек

(почечной недостаточности), поскольку, наряду с явными морфологическими признаками изменений гломерулярной гемодинамики [14,48] и дистрофическими изменениями канальцев, были обнаружены только начальные свидетельства формирования нефросклероза. Вместе с тем, в данном исследовании определенно установлено, что способность почек аккумулировать ЗФП у животных с начальными морфологическими и функциональными признаками ренальной дисфункции после СНЭ, в сравнении со здоровыми животными, существенно ниже.

С одной стороны, обнаруженные различия могут быть связаны с развитием процессов гиперфильтрации в остаточных нефронах после экспериментальной редукции 5/6 почечной паренхимы [14,48]. Гиперфильтрация, в свою очередь, приводит к увеличению транспортной загрузки проксимального отдела нефрона, в том числе и белками с относительно низкой молекулярной массой, что подтверждается существенным нарастанием концентрации альбумина в моче у крыс с СНЭ. Таким образом, можно предположить, что одной из причин снижения накопления ЗФП в клетках проксимальных канальцев является конкуренция за системы реабсорбции белков.

С другой стороны, весьма вероятно, что снижение аккумуляции ЗФП определяется и начальными структурными изменениями эпителиоцитов проксимального отдела нефрона у крыс с экспериментальной ХПН, обнаруженными на светооптическом уровне и при электронной микроскопии (см. рис. 1, 2).

При обсуждении патогенеза ренальной дисфункции редко уделяют внимание неэкскреторным функциям почки, к которым относится выработка физиологически активных веществ, поступающих в системный кровоток, а также поддержание нормального метаболизма углеводов, липидов и белков [49]. Вместе с тем, полученные данные показывают, что при относительно ранних стадиях развития экспериментальной ХПН, когда оставшаяся часть почки довольно успешно справляется с поддержанием ряда важнейших физико-химических констант жидкостей внутренней среды, функция больного органа по всасыванию и обмену белковых молекул уже существенно страдает. Это проявляется в виде снижения реабсорбционной емкости клеток проксимальных канальцев, показанной в модельных экспериментах [50], и подтверждается нашими данными для ЗФБ. Уменьшение содержания альбумина в циркуляции, несмотря на отсутствие протеинурии «нефротического» уровня, может рассматриваться как результат этого про-

цесса (см. табл. 1). В свою очередь, нарушение функции почек по участию в метаболизме белка может иметь значительные последствия для организма, поскольку известно, что снижение концентрации альбумина сыворотки крови (как маркера нарушения белкового обмена) тесно ассоциируется со снижением выживаемости больных с ХБП [51].

Таким образом, модель с применением флюоресцентного белка, впервые использованная в нашей работе у животных с экспериментальной ХПН, позволила показать, что интактные чужеродные белки могут всасываться в ЖКТ, попадать в системный кровоток и в почку, а их накопление в клетках проксимального сегмента нефрона значительно меньше, чем у контрольных животных. Полученные данные открывают новые перспективы для изучения роли почек в белковом метаболизме при развивающейся почечной недостаточности, включая канальцевую реабсорбцию не только эндогенных, но и экзогенных белков, а также обращают внимание на необходимость изучения нарушений важнейших неэскреторных функций почек и их последствий при анализе прогрессирования нефропатий.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект N 05-04-49836), программы «Ведущие научные школы» (проект НШ-6576.2006.4.)

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ и др. Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология* 2004;8 (3): 89-99
2. Remuzzi G. Nephropathic nature of proteinuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8 (6):655-663
3. Наточин ЮВ, Григорьев АИ, Буравкова ЛБ и др. Антидиуретическая реакция почек человека и крысы при пероральном введении аргинин-вазопрессина и десмопрессина. *Рос физиол журн им И.М.Сеченова* 2003; 89 (2): 184-192
4. Natochin YuV, Reznik LV, Bakcheteeva VT, Lavrova EA. Renal function and renal platinum content in uninephrectomized rats following cisplatin administration. *Renal Failure* 1993; 15(2):157-162
5. Brown D, McCluskey RT, Ausiello DA. The cell biology of Heymann nephritis: a model of human membranous glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1987;10(1):74-76
6. Dubois EL, Horowitz RE, Demopoulos HB, Teplitz R. NZB/NZW mice as a model of systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1966; 24;195(4):285-289
7. Бурмакин МВ, Селиверстова ЕВ, Наточин ЮВ. Накопление желтого флюоресцентного белка в почке после его всасывания в кишечнике у крыс. *Рос физиол ж им. И.М. Сеченова* 2005; 91: 1195-1204
8. Tsien RY. The green fluorescent protein. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 509-544
9. Ormrod D, Miller T. Experimental uremia. Description of a model producing varying degrees of stable uremia. *Nephron* 1980; 26(5): 249-254
10. Schwartz MM, Bidani AK, Lewis EJ. Glomerular epithelial cell function and pathology following extreme ablation of renal mass. *Am J Pathol* 1987;126(2): 315-324
11. Schwartz MM, Bidani AK. Role of glomerular epithelial cell injury in the pathogenesis of glomerular scarring in the rat remnant kidney model. *Am J Physiol* 1993; 265(3pt2): 391-398
12. Lillie RD. *Histopathologic Technic and Pracrical Histochemistry*, 3-edition, McGraw-Hill Book Company, New-York, 1965; 65-75
13. Young B, Heath JW. *Uriunary System. Churchill Livingstone, Wheather's Functional Histology*, 4-th edition. Edinbourgh, 2004: 286-310
14. Floege J, Burne MW, Alpers CE et al. Glomerular cell proliferation and PDGF expression precede glomerulosclerosis in the remnant kidney model. *Kidney Int* 1992; 42: 297-309
15. Webb KE Jr. Intestinal absorption of protein hydrolysis products: a review. *J Anim Sci* 1990;68(9):3011-3022
16. Adibi SA. Renal assimilation of oligopeptides: physiological mechanisms and metabolic importance. *Am J Physiol* 1997; 272(5, Pt. 1): E723-E736
17. Caspary WF. Physiology and pathophysiology of intestinal absorption. *Am J Clin Nutrition* 1992; 55 [Suppl 1]: 299S-308S
18. Conigrave AD, Young JA. Function of intestine. In: R.Greger, U.Windhorst (eds.) *Comprehensive Human Physiology: from Cellular Mechanisms to Integration*. Vol. 2. Springer, Berlin, 1996;259-1287
19. Leibach FH, Ganapathy V. Peptide transporters in the intestine and the kidney. *Annu Rev Nutr* 1996; 16: 99-119
20. Shimizu M. Food-derived peptides and intestinal functions. *Biofactors* 2004; 21(1-4):43-47
21. Наточин ЮВ, Пруцкова НП, Шахматова ЕИ и др. Исследование возможности всасывания интактных нанопептидов в изолированной тонкой кишке in vivo. *ДАН* 2003, 388 (4): 558-651
22. Zaloga GP, Siddiqui RA. Biologically active dietary peptides. *Mini Rev Med Chem* 2004;4(8):815-821
23. Hayaashida K, Takeuchi T, Shimizu H et al. Bovine lactoferrin has a nitric oxide-dependent hypotensive effect in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286(2):R359-365
24. Roberts PR, Burney JD, Black KW, Zaloga GP. Effect of chain length on absorption of biologically active peptides from the gastrointestinal tract. *Digestion* 1999;60(4):332-337
25. Cloutier M, Gingras D, Bendayan M. Internalization and transcytosis of pancreatic enzymes by the intestinal mucosa. *J Histochem Cytochem* 2006;54(7):781-94
26. Kimm MH, Curtis GH, Hardin JA, Gall DG. Transport of bovine serum albumin across rat jejunum: role of the enteric nervous system. *Am J Physiol* 1994; 266 (Gastrointest. Liver Physiol. 29): G186-G193
27. Crowe SE, Soda K, Stanis AM, Perdue MH. Intestinal permeability in allergic rats: nerve involvement in antigen-induced changes. *Am J Physiol* 1993; 264 (Gastrointest. Liver Physiol. 27): G617-G623
28. Kersting S, Bruewer M, Schuermann G et al. Antigen transport and cytoskeletal characteristics of a distinct enterocyte population in inflammatory bowel diseases. *Am J Pathol* 2004;165(2):425-37
29. Bijlsma PB, Kiliaan AJ, Scholten G et al. Carbachol but not forskolin can increase mucosal-to-serosal transport of intact protein in rat ileum in vitro. *Am J Physiol* 1996; 271 (Gastrointest. Liver Physiol. 34): G147-G155
30. Kiliaan AJ, Saunders PR, Bijlsma PB et al. Stress stimulates transepithelial macromolecular uptake in rat jejunum. *Am J Physiol* 1998;275(5 Pt 1):G1037-1044.
31. Dickenson BL, Badizadegan K, Wu Z et al. Bidirectional FcRn-dependent IgG transport in a polarized human intestinal epithelial cell line. *J Clin Invest* 1999; 104: 903-911
32. Mostov KE. Transepithelial transport of immunoglobulins. *Annu Rev Immunol* 1994;12: 63-84
33. Talukder MJR, Takeuchi T, Harada E. Transport of colostral macromolecules into the cerebrospinal fluid via plasma in newborn calves. *J Dairy Sci* 2002; 85: 514-524
34. Harada E, Itoh Y, Saitzyo K et al. Characteristic transport of lactoferrin from the intestinal lumen into the bile via the blood in piglets. *Comparative Biochem Physiol* 1999; 124 A: 321-327
35. Gonnella PA, Siminoski K, Murphy RA & Neutra MR. Transepithelial transport of epidermal growth factor by absorptive cells of suckling rat ileum. *J Clin Invest* 1987; 80: 22-32

36. Bevilacqua C, Montagnac G, Benmerah A et al. Food allergens are protected from degradation during CD23-mediated transepithelial transport. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;135(2):108-116
37. Yu LC, Montagnac G, Yang PC et al. Intestinal epithelial CD23 mediates enhanced antigen transport in allergy: evidence for novel splice forms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285(1):G223-234
38. Kiliaan AJ, Saunders PR, Bijlsma PB et al. Stress stimulates transepithelial macromolecular uptake in rat jejunum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1998; 275: G1037-G1044
39. Yammani RR, Seetharam S, Seetharam B. Cubilin and megalin expression and their interaction in the rat intestine: effect of thyroidectomy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E900-E907
40. Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin: synergistic endocytic receptors in renal proximal tubule. *Am J Physiol* 2001; 280: F262-F273
41. Hammand SM, Barth JL, Knaak C, Argraves WS. Megalin acts in concert with cubilin to mediate endocytosis of high density lipoproteins. *J Biol Chem* 2000;275:12003-12008
42. Leheste JR, Rolinski B, Vorum H. Megalin knockout mice as an animal model of low molecular weight proteinuria. *Am J Pathol* 1999; 155: 1361-1370
43. Toeller M, Buyken AE. Protein intake—new evidence for its role in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(8):1926-1927
44. Pedrini MT, Levey AS, Lau J et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;124(7):627-632
45. Кучер АГ, Есаян АМ, Шишкина ЛИ и др. Влияние нагрузок растительным и животным белком на функциональное состояние почек у здоровых людей. *Нефрология* 1997;1(2):79-84
46. Dobronravov V, Smirnov A, Parastaeva M et al. Influence of low- and high-soy protein diet on the progression of experimental chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 [Suppl 5]: 70
47. Fukui M, Nakamura T, Ebihara I et al. Low-protein diet attenuates increased gene expression of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta in experimental glomerular sclerosis. *J Lab Clin Med* 1993;121(2):224-234
48. Zatz R, Brenner BM. Pathogenesis of diabetic microangiopathy. The hemodynamic view. *Am J Med* 1986 ;80(3):443-453
49. Наточин ЮВ. Физиология почки. В: *Физиология водно-солевого обмена и почки*. СПб.: Наука, 1993; 202- 416
50. Gekle M, Mildenberger S, Freudinger R, Silbernagl S. Long-term protein exposure reduces albumin binding and uptake in proximal tubule-derived opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(6):960-968
51. Fung F, Sherrard DJ, Gillen DL et al. Increased risk for cardiovascular mortality among malnourished end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40(2):307-314

Поступила в редакцию 4.12.2006 г.

Принята в печать 20.12.2006 г.

© В.Л.Эмануэль, 2007
УДК 616.62-076

В.Л. Эмануэль

ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ОЦЕНКИ МОЧЕВОГО СИНДРОМА

V.L. Emanuel

LABORATORY TECHNOLOGIES OF THE ASSESSMENT OF URINARY SYNDROME

Кафедра клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: анализ мочи; преаналитический этап; мочевого синдром; ошибки диагностики.

Key words: analysis of urine, preanalytic stage, urinary syndrome, errors in diagnostics.

Изменения мочи являются важным признаком поражения почек и мочевыводящих путей, поэтому **общий анализ мочи** остается традиционным методом исследования [1].

Анализ мочи обычно показан при следующих клинических ситуациях:

- выявление или оценка динамики симптомов, свидетельствующих об инфекции мочевыводящих путей;

- скрининг и/или мониторинг неинфекционных заболеваний почек первичных и вторичных: при системных заболеваниях, таких как ревматические болезни, гипертензия, гестозы беременных или нефротоксичность лекарственных препаратов;

- выборочный скрининг на сахарный диабет: определение глюкозурии у пациентов, например, направленных в стационары по различным показаниям или у беременных женщин. Наблюдение за пациентами с сахарным диабетом (глюкозурия или кетонурия);

- скрининг на выявление отдельных метаболических нарушений при различных состояниях, таких как желтухи, рвота или диарея, ацидоз/алкалоз или рецидивирующее камнеобразование.

При организации проведения исследований мочи важным вопросом является своевременность получения диагностической информации. Поэтому приоритетным представляется выполнение исследований методами «сухой химии», т.н. тест-полосками.

Подготовка пациента перед сбором мочи

Пациенту следует разъяснить, почему его моча исследуется, и инструктировать, как ее следует собирать. Идеально, если инструкции будут даны устно и выданы в форме иллюстрированной памятки с учетом проведения микробиологического или

физико-химического исследования и необходимости сбора суточного объема. При анализе случайных образцов мочи в неотложных случаях эти образцы мочи следует маркировать как случайные (нестандартизированные).

Преаналитические условия необходимо учитывать при интерпретации и биохимических исследованиях мочи. Так, концентрация компонентов мочи изменяется при изменении диуреза, связанного с употреблением жидкости, при снижении концентрационной способности почек или приеме диуретиков. Для получения количественных данных и установления связи между измеренными концентрациями химических компонентов и объемной скоростью мочи наиболее часто используется креатинин (путем расчета индексов анализ/креатинин).

Так, например, голодание снижает содержание таких составляющих компонентов мочи, количество которых зависит от их потребления с пищей (например, соль или фосфаты), но повышает экскрецию метаболитов, связанных с процессами катаболизма (например, кетоновые тела и аммоний). При скрининге на глюкозурию потребление пищи, содержащей углеводы, перед сбором анализа мочи значительно повышает чувствительность скрининга («послеобеденная» моча).

Достаточно широкие вариации состава мочи также связаны с физической активностью. Исследование утренней мочи при исключении сильных физических упражнений минимизирует эти влияния. В то же время, экскреция кальция с мочой повышается более, чем в два раза после гиподинамии. Физическая нагрузка может повышать экскрецию с мочой различных составляющих в результате повышения скорости клубочковой фильтрации, связанной с повышением артериального давления (на-

пример, альбуминурия) или путем снижения объема мочи при повышенном потоотделении и сниженном потреблении воды.

В общем, стандартная подготовка пациентов перед сдачей крови натощак может комбинироваться с таковой для сбора анализа мочи.

Сбор образцов, хранение (консервирование) и транспортировка

Анализ мочи может быть получен при мочеиспускании, катетеризации, надлобковой пункцией с применением различных сосудов для сбора мочи. Наиболее часто образец мочи получают из средней порции струи при произвольном мочеиспускании. Для правильной интерпретации результатов клинический персонал должен документировать вариант сбора мочи.

Необходимо избегать или минимизировать:

- 1) загрязнение образцов, полученных из средней порции струи бактериями-комменсалами;
- 2) рост бактерий в моче после сбора образца;
- 3) повреждение или гибель диагностически значимых бактерий;
- 4) разрушение форменных элементов, имеющих диагностическое значение.

Свести к минимуму загрязнение образцов мочи, полученных из средней порции струи, бактериями-комменсалами является особенно важным для микробиологического анализа и требует детального информирования пациента. Важно промыть водой область вокруг наружного отверстия уретры у женщин и головку полового члена у мужчин перед мочеиспусканием. Использование антисептических веществ не рекомендуется, так как они могут влиять на жизнеспособность микроорганизмов. Первая порция струи обычно загрязнена уретральными бактериями и должна быть всегда удалена. Последняя порция отбрасывается после сбора 50-100 мл мочи в контейнер, за исключением проведения т.н. трех-стаканной пробы при обследовании ряда урологических

заболеваний или заболеваний, передающихся половым путем. Первая порция мочи – оптимальный образец для обнаружения *C. Trachomatis* путем амплификации нуклеиновых кислот.

Все контейнеры, содержащие образцы мочи, должны быть идентифицированы и должны содержать информацию о способе сбора пробы, предупреждение о возможном использовании консерванта.

Время от момента мочеиспускания до исследования мочи является основной проблемой диагностической надежности [2].

Для многих **химических компонентов** нет необходимости использовать консерванты, если анализ производится в течение 24 часов или если пробирка замораживается. Для исследования **частиц (микроскопическое исследование)** образец следует заморозить, если он не исследуется в течение часа. Чем дольше отсрочка, тем больше вероятность, что элементы подвергнутся лизису, особенно, если pH мочи щелочная, а относительная плотность низкая. Подсчет лейкоцитов может быть сомнительным уже после 2-4 часов. Если исследуются только кристаллы, образец следует хранить при комнатной температуре во избежание искусственной кристаллизации.

Исследование **общего анализа мочи** включает: определение физико-химических свойств (цвет, прозрачность, реакция, относительная плотность, белок, глюкоза, кетоны, билирубин, уробилиноген), а также микроскопию осадка. Однако большинство вышеперечисленных физических параметров мочи зависит от экстраренальных факторов (особенности диеты и водного режима, приема некоторых лекарственных препаратов и т.д.), а также возраста и могут иметь диагностическое значение лишь в совокупности с другими характеристиками мочевого синдрома или в сочетании с использованием функциональных проб.

Таблица 1

Изменения цвета мочи

Цвет мочи	Патологические состояния	Причина
Темно-желтый	Застойная почка, отеки, ожоги, понос, рвота	Повышенная концентрация красящих веществ
Бледный	Сахарный и несахарный диабет, ренальная глюкозурия, почечная недостаточность	Малая концентрация красящих веществ
Темно-бурый	Гемолитическая анемия	Уробилиногенурия
Темный (черный)	Острая гемолитическая почка, алкаптонурия, меланосаркома	Гемоглобинурия, меланин
Красный	Нефролитиаз, инфаркт почки, свинцовая анемия	Гематурия, уропорфирурия
Вид «мясных помоев»	Острый и обострение хронического гломерулонефрита	Гематурия
Цвет пива, или зеленовато-бурый	Паренхиматозная желтуха	Билирубинурия, уробилиногенурия
Зеленовато-желтоватый, коричневый	Механическая желтуха	Билирубинурия
Беловатый	Жировое перерождение	Липидурия, гной, кристаллы фосфатов

1. Цвет мочи. В деятельности «врача общей практики» нужно помнить о самых простых признаках, например, изменении цвета мочи, которые лежат у истоков диагностики *in vitro* и могут быть тем признаком, который побудит пациента обратиться к врачу (табл. 1).

Прием пищи тоже может сказаться на оттенках мочи. Так, свекла в большом количестве может придать ей красный оттенок, а ревень зеленый. Особенно важно ориентировать пациентов на возможное изменение цвета мочи при приеме медикаментов. Например, аспирин придает розовый оттенок, амидопирин – красный, 5-НОК и фурагин, часто применяемые у больных с инфекцией мочевой системы, окрашивают мочу в желто-коричневый цвет, а витамины дают достаточно выраженную опалесценцию желтым цветом.

Изменение цвета мочи часто зависит от наличия солей. Соли кислой мочи, такие как мочевая кислота, придают моче цвет «желтого песка», ураты чаще проявляются в форме осадка кирпично-красного цвета. Соли щелочной мочи – фосфаты и трипельфосфаты – могут сформировать плотный белый осадок. Кристаллизация солей в остывающей *in vitro* моче обусловлена не только снижением растворимости по мере снижения температуры пробы, но и денатурацией стабилизатора коллоидных свойств мочи – уропротеина Тамма – Хорсфала [3]. Выявление дефекта коллоидной устойчивости мочи как саногенетической системы даже на стадии предболезни может иметь существенное значение для ранней диагностики мочекаменной болезни кристаллографическими методами [4,5].

2. Запах. Запах нормальной мочи относится к ароматам сложного происхождения, обусловленным разнообразием ее компонентов. Инфицированная моча может иметь зловонный запах или аммиака. При некоторых обменных заболеваниях моча может приобретать своеобразный, характерный запах (табл. 2).

3. Относительная плотность мочи. При исследовании мочи о концентрационной способности

почек свидетельствует относительная плотность или удельный вес мочи. Нарушения концентрирования мочи наблюдаются при снижении осмотического давления в ткани мозгового слоя почек, возникающие при воспалительном процессе, отеке интерстиция, наблюдаемых при тубулоинтерстициальных нефритах и пиелонефрите.

О нормальной функции свидетельствует плотность не менее 1,020 г/мл. При отсутствии таких значений в утренней порции мочи проводится оценка колебаний плотности в течение суток при дискретном сборе мочи каждые 3 часа: проба Зимницкого. Можно иметь в виду правило, связывающее концентрационную функцию почек с объемом мочи, в котором почка выделяет осмотически активные компоненты: 2 первые цифры диуреза + 2 последние цифры плотности в сумме = 30. Например, суточный диурез – 1500 мл, плотность 1,015 г/мл.

Необходимо проводить коррекцию величины плотности при глюкозурии, поскольку 1% глюкозы в моче повышает плотность мочи на 0,004 г/мл. Например, определена плотность мочи, равная 1,020 при наличии в ней 3% глюкозы. Следовательно, истинная концентрационная способность определяется лишь величиной плотности равной 1,008 г/мл. Иначе говоря, первоначальное впечатление о достаточной концентрационной способности почек после расчета сменяется на заключение о существенном нарушении этого процесса. Протеинурия существенно меньше влияет на плотность мочи: 3 г/л белка в моче увеличивает ее плотность на 0,001. Искажения результатов при оценке плотности мочи наблюдаются в ближайшие сутки после применения рентгеноконтрастных веществ, которые существенно увеличивают плотность мочи до фантастических значений: 1,040-1,050 г/мл! В то же время качество рентгеноконтрастного исследования почек (экскреторная урография) зависит от интенсивности выделения препаратов и накопления его в просвете канальцев. При ухудшении функционального состояния почек снижается, как поступление рентгеновского контраста в канальцы (большинство современных рентгеновских контрастов выделяется, главным образом, за счет гломерулярной фильтрации), так уменьшение тубулярной реабсорбции воды. Все это приводит к уменьшению накопления рентгеновского контраста в паренхиме почек и, в конечном итоге, к ухудшению качества экскреторных рентгенограмм. Поэтому наиболее информативной последовательностью исследования является первоочередная оценка концентрационной способности, например, по пробе Зимницкого, а затем проведение рентгеноконтрастной урографии с ориентацией на

Таблица 2

**Характеристика запахов мочи
при обменных заболеваниях**

Заболевание	Запах
Изовалериановая ацидемия или глутаровая ацидемия	Потных ног (подошв)
Болезнь кленового сиропа	Кленового сиропа
Мальабсорбция метионина	Капусты, хмеля
Фенилкетонурия	Мышиный
Триметиламинурия (тирозинемия)	Гнилой рыбы, прогорклый

итоги исследования функции почек для коррекции дозы препарата и временных интервалов рентгенологической регистрации результатов. При сниженной концентрационной способности возможно увеличение в 2-3 раза дозы препарата, что, однако, весьма опасно в плане нарастания риска развития рентгеноконтрастной нефропатии. Поэтому более оправдано увеличение длительности регистрации контрастирования структур почки до 30-60 минут.

При поражении почек возможно развитие как гипо-, так и изостенурии. **Гипостенурия** – это нарушение процесса концентрирования первичного ультрафильтрата (плотность около 1,010–1,012 г/мл) при сохранении разведения, в то время как **изостенурия** является проявлением нарушения и концентрирования и разведения. Иначе говоря, о гипостенурии идет речь при максимальных значениях плотности мочи, не превышающих величины 1,012 г/мл при наличии размаха колебаний параметра (например, 1,002–1,014 г/мл), а при изостенурии размах колебаний существенно снижен (например, 1,008–1,012 г/мл).

Колебания относительной плотности мочи по пробе Зимницкого для здорового человека находятся в пределах 1,002 г/мл–1,028 г/мл. Существуют возрастные влияния на значения нормативных параметров: для лиц старше 45–50 лет максимальная относительная плотность мочи может не превышать 1,020 г/мл–1,022 г/мл. Способность почки концентрировать и разводить мочу можно определять не только пробой Зимницкого, но и пробой Рейзельмана. Преимущество последней в том, что мочу собирают не каждые 3 часа, а тогда, когда у больного имеется естественная потребность помочиться.

4. Реакция мочи. Следующим показателем является **реакция мочи**, которая зависит, прежде всего, от характера питания. Для обычного, т.н. смешанного питания, характерно преобладание кислых продуктов в пище, что и обуславливает выделение здоровым человеком слабокислой мочи (рН 5,5-6,5).

Для вегетарианцев характерным является нейтральная или щелочная реакция мочи. При обычном смешанном питании наличие щелочной мочи может быть признаком инфицирования мочевых путей, поскольку микрофлора преобразует мочевину, являющуюся обычным компонентом мочи, в аммоний, обуславливая ее защелачивание и, возможно, соответствующий запах. Определение рН важно в связи с тем, что одни антибактериальные препараты, используемые в урологической практике, эффективнее действуют в кислой среде, дру-

гие – в щелочной. Реакция мочи меняется при различных диатезах. Например, известно, что кислая моча способствует образованию уратных и оксалатных камней, а щелочная – фосфатных.

5. Глюкозурия. Наличие **глюкозурии** почти всегда следует расценивать как явление патологическое. Наиболее частой причиной глюкозурии является повышенная гликемия у больных с сахарным диабетом. Наличие глюкозы в моче при нормальной гликемии в крови может быть связано с нарушением реабсорбции ее в проксимальных канальцах вследствие первичного или вторичного поражения ферментных систем канальцевого эпителия. Почечная глюкозурия развивается при синдроме Фанкони (де Тони–Дебре–Фанкони), тяжелом, диабетическом гломерулосклерозе, может наблюдаться при беременности. Выявлены нарушения транспорта глюкозы при обострении гломерулонефрита [6].

6. Обнаружение кетоновых тел (ацетон, ацетоуксусная кислота, бета-оксимасляная кислота) методами, используемыми в клинко-диагностических лабораториях, свидетельствует о нарушении обмена углеводов, жиров и белков, которые приводят к увеличению кетогенеза: сахарный диабет, голодание, лихорадка при инфекционном процессе, отравления, алкогольная интоксикация, катаболизм и т.д. Однако кетонурия не является непосредственным проявлением патологии почек.

7. Обнаружение желчных пигментов (билирубинурия) и уробилина (уробилиноидов) характеризует различные формы желтух.

В моче содержание уробилиногена значительно повышено, билирубин отсутствует – надпеченочная желтуха.

В моче может определяться билирубин, уровень уробилиногена значительно повышен – печеночная желтуха.

В моче определяется билирубин, уробилиноген снижен или отсутствует – подпеченочная желтуха.

8. Протеинурия. Обнаружение белка в моче (**протеинурия**) является одним из наиболее важных и практически значимых симптомов поражения почек и мочевыводящих путей, встречается в изолированном виде или в сочетании с другими изменениями мочевого осадка в виде эритроцитурии, лейкоцитурии, цилиндрурии, бактериурии.

Нередко можно встретить неоднозначный ответ на самый простой вопрос: есть ли у здорового человека протеинурия и, если есть, то, что считать нормальным диапазоном? Отметим противоречие в приводимых в справочной литературе нормативах: обычно указывают, что концентрация белка в разовой порции не более 0,033 г/л, в то время как

объем суточной протеинурии допускается до 0,15 г/сут. (от следов и 50 мг/сутки [7], 100 мг/сутки [8] и 150 мг/сутки [9]). Для большинства здоровых людей характерна небольшая протеинурия в пределах 50 мг/сут, в то время как в популяции в целом протеинурия достигает более существенных величин. Иначе говоря, этот параметр в «норме» имеет негауссовский характер распределения и верхняя граница протеинурии, равная 0,020-0,050 г/сут или до 0,033 г/л, характерна для большинства здоровых людей, но не для всех. У незначительной части (у 10-15%) протеинурия может достигать 0,150 г/сут. Кроме того, в практике имеют значение особенности используемых методов, «захватывающих» различный спектр уропротеинов. Однако общепринятыми методами в моче здорового человека белок не обнаруживается. И если в моче обнаружены обычными методами при «общем анализе мочи» следы белка или концентрация его составляет 0,033 г/л, необходимо повторить анализ, поскольку даже минимальное количество должно настораживать в отношении возможного заболевания почек. В сомнительных случаях следует определять суточную потерю белка с мочой. Для выявления изменений белкового спектра мочи при патологических состояниях необходимо иметь представление не только о качественном, но и количественном составе белков в норме.

В моче здоровых людей обнаружено более двухсот белков, имеющих различное происхождение: одни фильтруются из плазмы крови, другие имеют почечное происхождение или секретируются эпителием мочевого тракта. Следует отметить, что основным компонентом плазменных белков, экскретируемых с мочой, является альбумин (за сутки выделяет менее 30 мг альбумина [10]). В моче также можно обнаружить различные **тканевые белки**, которые способны проходить через клубочек. Наибольший интерес представляют тканевые белки, которые в моче выявляются при поражениях тех или иных органов (слюнных желез, поджелудочной железы, сердца, печени, рабдомиолиз и др.).

Часть белков, появляющихся в моче, имеет **почечное происхождение** и является результатом нормальной тубулярной секреции или естественных процессов обновления почечной ткани. К гликопротеидам относится и количественно преобладающий белковый компонент нормальной мочи – **мукопротеин Тамма-Хорсфалла** [11]. Белок имеет исключительно почечное происхождение и синтезируется эпителиальными клетками толстого восходящего отдела петли Генле и начального сегмента дистальных извитых канальцев за исключением *macula densa* [12,13].

Интерпретация протеинурии определяется ее патофизиологическими механизмами. В норме гломерулярные базальные мембраны нефрона способны пропускать белки, размер которых не превышает 4 нм, а молекулярная масса не более 70 000 Да. Такие белки свободно фильтруются и реабсорбируются в проксимальных канальцах: сывороточный альбумин (ММ около 69 000 Да и размер молекулы 3,6 нм), миоглобин (ММ 17 000 Да; 1,95 нм), преальбумины (ММ 55 000 Да), лизоцим, β_2 -микроглобулин, α_1 - и α_2 -микроглобулины и др. Помимо молекулярной массы, размера и конфигурации белковой молекулы большую роль в процессе фильтрации играет ее заряд. Так, прохождение главного белка плазмы крови – альбумина, имеющего отрицательный заряд при физиологических значениях pH, затруднено главным образом из-за его заряда [14].

Так называемая, **функциональная протеинурия**, связанная с гемодинамическим стрессом, может наблюдаться при лихорадке, застойной сердечной недостаточности, эссенциальной гипертензии, а также после физической нагрузки или охлаждения. Данная протеинурия не связана с первичным поражением почек и, по определению, исчезает после устранения вызвавшей ее причины. Увеличение экскреции белка с мочой при смене положения тела (переходе в вертикальное положение), которое наблюдается чаще всего у подростков, называется **постуральной** или **ортостатической протеинурией**. Принято считать, что эти типы транзиторной протеинурии (физиологическая и ортостатическая) являются доброкачественными и не требуют углубленного обследования. Однако благодаря использованию современных методов исследования, главным образом прижизненной пункционной биопсии почек и электронной микроскопии, при некоторых видах так называемой физиологической протеинурии удалось обнаружить гистологические изменения в почках, что ставит под сомнение функциональный характер такой протеинурии.

Протеинурия может быть **транзиторная** или **персистирующая**. Персистирующая протеинурия чаще всего является симптомом поражения почек и может наблюдаться при остром или хроническом гломерулонефрите, пиелонефрите, врожденных или наследственных заболеваниях почек и др. Ее обнаружение независимо от наличия или отсутствия клинической симптоматики указывает на необходимость тщательного обследования. Особенно серьезный прогноз имеет протеинурия, сопровождающаяся гематурией и/или другими симптомами поражения почек [15]. Патологическая

протеинурия может быть **преренальной, ренальной и постренальной**.

Ренальная протеинурия обусловлена поражением клубочков и/или канальцев почек и зависит от степени и характера повреждения. Поэтому по составу уропротеинов выделяют три типа протеинурии: высокоселективный, селективный и неселективный. При **высокоселективном типе** в моче обнаруживаются низкомолекулярные белковые фракции – до 70000 Да (в основном альбумины). Нефротический синдром с минимальными изменениями послужил моделью высокоселективной протеинурии. При **селективной протеинурии** в моче выявляют такие же белки как при высокоселективном типе и протеины большей молекулярной массы до 150000 Да. И, наконец, при **неселективной протеинурии** в моче обнаруживаются белки с ММ 830000-930000 Да.

Тубулярный тип протеинурии характеризуется нарушением реабсорбции белков в проксимальных канальцах почек и преимущественной экскрецией с мочой низкомолекулярных протеинов. Тубулярная протеинурия обычно не превышает 2 г/1,73 м²/сут. Низкомолекулярная протеинурия характерна для всех состояний, сопровождающихся поражением интерстициальной ткани почек: интерстициального нефрита различной этиологии, в том числе действие нефротоксических агентов различного происхождения, включая токсическое действие лекарственных препаратов (салицилаты, аминогликозиды), отторжение трансплантата, инфекции и обструкции мочевых путей, уrolитиаз, болезнь Вильсона, балканская нефропатия, синдром Фанкони [16]. В качестве индикатора тубулярной протеинурии чаще всего использовался β_2 -микроглобулин (ММ 11,8 кДа). Однако экскреция β_2 -микроглобулина с мочой наблюдается не только при повреждении почечных канальцев при различных заболеваниях почек, но и при онкологической патологии, миеломной болезни, лимфогранулематозе, болезни Крона, гепатитах и т.д. [17].

Постренальная протеинурия обусловлена попаданием воспалительного экссудата, богатого белком, в мочу при заболеваниях мочевыводящих путей (цистит, простатит).

По величине протеинурия может колебаться от микропротеинурии до высокой (нефротической). В частности, под термином «микроальбуминурия» понимают экскрецию альбумина с мочой в количестве, превышающем физиологическую норму. К микроальбуминурии принято относить те случаи, когда с мочой за 24 часа теряется свыше 30 мг (свыше 20 мкг/мин) до 300 мг альбумина (200 мкг/мин). Микроальбуминурия может быть единствен-

ным проявлением поражения почечного клубочка и является ранним признаком развития диабетической нефропатии у больных с сахарным диабетом, ранним признаком поражения почек при артериальной гипертензии, атеросклерозе, сердечной недостаточности, метаболического синдрома, что может быть использовано для раннего обнаружения и мониторинга дисфункции эндотелия и субклинических повреждений почек [18].

Незначительная протеинурия (от 300 мг до 1 г/сутки) может наблюдаться при острой инфекции мочевыводящих путей, обструктивной уропатии и пузырно-мочеточниковом рефлюксе, тубулопатиях, мочекаменной болезни, хроническом интерстициальном нефрите, опухоли почки, поликистозе. **Умеренная протеинурия** (от 1 до 3 г/сутки) может отмечаться при остром канальцевом некрозе, гепаторенальном синдроме, первичном и вторичном гломерулонефрите (без нефротического синдрома), протеинурической стадии амилоидоза. Потеря больших количеств белка с мочой (>3г/сутки – **высокая или нефротическая протеинурия**) почти всегда связана с нарушением функции клубочкового фильтрационного барьера в отношении размера или заряда белков, что приводит к развитию нефротического синдрома [19].

В заключение следует отметить, что определение белка в моче имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение, позволяя осуществлять мониторинг течения нефропатий и эффективность проводимой терапии.

Информативность различных методов обнаружения белка в моче.

Низкое содержание белка в моче здоровых людей часто находится на пороге чувствительности большинства известных методов, и зачастую не удастся достаточно четко определить степень протеинурии.

Все **качественные пробы** на белок в моче основаны на способности белков к денатурации под влиянием различных физических и химических факторов: проба Геллера (с концентрированной азотной кислотой), проба с кипячением, проба с трихлоруксусной или сульфосалициловой кислотой. Последняя представляет собой наиболее простой в исполнении метод, поэтому ее считают наиболее подходящей для выявления патологической протеинурии.

Определение белка в моче с помощью тест-полосок относится к **полуколичественным методам**. Так как в диагностических полосках в качестве индикатора чаще всего используется бромфеноловый синий, они оказываются более чувствительными к альбуминам. При этом бумаж-

ные индикаторы часто выявляют даже физиологическое количество белков, при наличии которого проба с сульфосалициловой кислотой остается еще негативной. В то же время диагностические полоски менее чувствительны к мукопротеинам и низкомолекулярным белкам и вообще не выявляют протеинурию Бенс-Джонса.

Для **количественной оценки** белка в моче наибольшее распространение получили турбидиметрические методы. Они основаны на снижении растворимости белков мочи вследствие образования суспензии взвешенных частиц под воздействием преципитирующих агентов. О содержании белка в исследуемой пробе судят либо по интенсивности светорассеяния, определяемого числом светорассеивающих частиц (нефелометрический метод анализа), либо по ослаблению светового потока образовавшейся суспензией (турбидиметрический метод анализа). Под воздействием сульфосалициловой кислоты светорассеивающая способность частиц, образующихся из альбумина, в четыре раза превосходит светорассеивание частицами, образующимися в тех же условиях из глобулинов. Использование трихлоруксусной и фосфорно-вольфрамовой кислот значительно повышает чувствительность метода.

Наиболее чувствительными и точными являются фотометрические методы определения общего белка мочи, основанные на специфических цветных реакциях белков – по **биуретовой реакции**, и метод **Лоури**, а также методы, основанные на способности различных **красителей** образовывать комплексы с протеинами (Понсо S, Кумасси бриллиантовый синий и пирогаллоловый красный).

Проводя исследование уровня протеинурии, нужно иметь в виду, что различные методы определения протеинурии имеют разную чувствительность и специфичность к многочисленным белкам мочи.

Исходя из эмпирических данных, группа авторов [20] рекомендует для оптимизации определения протеинурии определять белок двумя разными методами и рассчитывать «истинное» значение по одной из приведенных формул:

протеинурия = $0,4799 B + 0,5230 L$; протеинурия = $1,0748 P - 0,0986 B$;

протеинурия = $1,5484 B - 0,4825 S$; протеинурия = $1,0104 P - 0,0289 S$;

протеинурия = $0,2167 S + 0,7579 L$;

протеинурия = $0,8959 P + 0,0845 L$,

где B – результат измерения с Кумасси G-250; L – результат измерения с реактивом Лоури; P – результат измерения с молибдатом пирогаллола; S – результат измерения с сульфосалициловой кислотой.

Современный метод оценки суточной протеинурии ориентирован на измерение уровня концентрации белка и креатинина в разовой порции мочи. Отношение белок/креатинин (мг/г) приблизительно соответствует суточной протеинурии (г/сут на $1,73 \text{ м}^2$ поверхности тела). У здоровых лиц это соотношение меньше 0,2, а при патологии колеблется в пределах 0,2–3,5, т.е. увеличивается по мере увеличения протеинурии. Например, если в пробе мочи тест-системой «сухой химии» обнаружен белок с концентрацией на 2+, т.е. приблизительно 1 г/л, а концентрация креатинина равна 11 ммоль/л, то с учетом коэффициента пересчета ммоль@мг (8,84) суточная протеинурия будет приблизительно соответствовать $1:8.84/11=0,8$ г/сут.

Представляется очень важным новшеством, реализованным в анализаторе «Aution Eleven» (ARKRAY, Япония), возможность одновременно определения уровня протеинурии и креатининурии тестами «сухой химии» – Aution Sticks 10PA. Конечно, диагностическая значимость протеинурии оценивается в совокупности иных признаков мочевого синдрома.

9. Микроскопическое исследование осадка

Различают органическую и неорганическую части мочевого осадка. Органическая часть осадка представлена эритроцитами, лейкоцитами, цилиндрами и эпителием.

9.1. Эритроцитурия – патологический мочевой синдром, характеризующийся повышенным содержанием эритроцитов в моче, а именно более 1 эритроцита в поле зрения при большом увеличении микроскопа при исследовании утренней порции мочи после соответствующего туалета. В нормальной моче, собранной в состоянии относительного покоя (после ночного сна), единичные эритроциты обнаруживаются не в каждом поле зрения микроскопа при увеличении в 280 раз [21]. Нередко эритроцитурию обозначают термином «гематурия».

Микрогематурия наиболее часто обнаруживается случайно или с помощью тест-полосок, механизм действия которых основан на псевдо-пероксидазной способности гемоглобина катализировать окисление ортотолуидина или тетраметилбензидина с образованием окрашенного соединения (голубого или зеленого). Они являются основным средством для скрининга гематурии. Этот тест более чувствителен к определению свободного гемоглобина и миоглобина (чем интактных эритроцитов) и может определять концентрацию гемоглобина, равную 0,015–0,062 мг/дл, что эквивалентно 5–20 эритроцитам в поле зрения.

В гипотоничной моче он более чувствителен для определения незначительной микрогематурии,

чем гипертоничной (в гипотоничной моче эритроциты лизируются, высвобождая гемоглобин, быстрее определяемый, чем целые эритроциты). По данным литературы известно, что тест-полоски на гемоглобин имеют чувствительность не менее 91% и специфичность 65–99% [22]. Однако исследования с помощью тест-полосок, обладая достаточной чувствительностью, часто дают ложноположительные результаты, поэтому для подтверждения гематурии обязательно микроскопическое исследование [23,24]. Положительный результат исследования на гематурию с помощью тест-полоски в сочетании с отсутствием эритроцитов при микроскопии осадка бывает при гемоглобинурии или миоглобинурии, при загрязнении мочи (действие бактериальных пероксидаз), в присутствии окисляющих агентов (например, чистящих средств, используемых при мытье посуды для сбора мочи) [25]. Ложно-негативные результаты связаны, в основном, с высокой концентрацией (более 5 мг/дл) аскорбиновой кислоты в моче, которая ингибирует пероксидазную реакцию, и высокой относительной плотностью мочи или снижением pH менее 5,1 [26].

Более точно эритроцитурия определяется при использовании количественных методов оценки клеточного состава мочи: пробы Нечипоренко или Амбурже.

По интенсивности выделения эритроцитов различают макроэритроцитурию (*макрогематурию*) (не менее 1 мл крови в 1 л мочи) и микроэритроцитурию (*микрогематурию*). При макрогематурии всегда изменен цвет мочи, при этом степень окраски колеблется от цвета «мясных помоев» до интенсивно красного и даже бурого (из-за перехода гемоглобина в гематин при кислой реакции мочи). Микрогематурия характеризуется отсутствием изменения цвета мочи и обнаружением эритроцитов лишь при микроскопии осадка.

Неполный перечень возможных причин эритроцитурии в зависимости от места кровотечения представлен в табл. 3 [27].

Наиболее прогрессивным является недавно разработанный специально для мочи автоматический поточный цитометр (UF-100), который использует поточную цитометрию и импеданс-метод для определения различных частиц в моче в зависимости от площади их поперечного сечения, длины, наличия или отсутствия ядра и т.д. Данный анализатор позволяет достаточно точно отличать эритроциты от лейкоцитов, эпителиальных клеток, цилиндров, бактерий, кристаллов и других компонентов мочи. Он автоматически анализирует и выводит точное количество каждого вида клеток в течение 60 секунд без предварительного цент-

Таблица 3

Причины эритроцитурии

Преренальные	Передозировка антикоагулянтов. Гемофилия гипо- и афибриногемии. Тромбоцитопении и тромбоцитопатии. Тяжелые заболевания печени с нарушением синтеза факторов свертывания. ДВС-синдром.
Почечные Клубочковые	Пролиферативные: Первичные гломерулонефриты: быстро прогрессирующий гломерулонефрит, IgA-нефропатия, мембранопротрофиеративный гломерулонефрит, постинфекционный гломерулонефрит. Вторичные гломерулонефриты: волчаночный нефрит, идиопатическая смешанная криоглобулинемия, пурпура Шенлейна-Геноха, гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром Гудпасчера. Непролиферативные: Семейные: доброкачественная семейная гематурия (нефропатия с тонкими базальными мембранами), наследственный нефрит, ногтевой коленно-чашечный синдром, болезнь Фабри, мембранозная нефропатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз, нефросклероз (диабетический, гипертонический), сосудистые поражения (микроангиопатия). Врожденные: поликистоз почек (аутосомно-доминантный и рецессивный), медуллярная кистозная болезнь, простые кисты.
Неклубочковые	Тубулоинтерстициальные поражения почек: аллергический васкулит, лекарственная нефропатия (при применении антибиотиков, нестероидных противовоспалительных средств), острый канальцевый некроз, дисметаболическая нефропатия (оксалатная, уратная, нефрокальциноз). Опухоли: ангиомиолипома (туберозный склероз), опухоль Вильмса, почечноклеточная карцинома. Сосудистые: злокачественная гипертензия, злоупотребление анальгетиками, пороки развития сосудов (аневризма, артериовенозная фистула, гемангиома), люмбалгический-геморрагический синдром, нефропатия при серповидноклеточной анемии. Инфекционные: пилонефрит, туберкулез почки.
Постренальные Повреждения лоханки и мочеточника Повреждения мочевого пузыря Повреждения мочеиспускательного канала	Закупорка, инфекция, камни в мочевыводящих путях, опухоль (переходноклеточная карцинома), пороки развития, травма. Закупорка, инфекционное воспаление, повреждение лекарственными препаратами (циклофосфамид), опухоли (переходноклеточная карцинома), пороки развития, травма. Инфекция, плоскоклеточная карцинома, травма.
Прочие	Гематурия, вызванная физической нагрузкой, нефроптоз, идиопатическая гиперкальциурия, гипертрофия или аденокарцинома предстательной железы, эндометриоз, юношеский ревматоидный артрит, псевдогематурия.

рифугирования. С помощью этого анализатора также можно определять источник гематурии по характеру распределения эритроцитов.

10. Лейкоцитурия. У здорового человека при микроскопии мочи можно обнаружить в каждом поле зрения: у мужчин до 2–3, а у женщин до 5–6 лейкоцита.

При интерпретации результатов уровня лейкоцитурии необходимо обращать внимание на реакцию мочи. Важно учесть, что в щелочной моче быстро происходит разрушение форменных элементов, прежде всего, лейкоцитов: в течение 2–3 часов до 50%. Иначе говоря, при этом пограничная величина лейкоцитурии, зафиксированная в анализе мочи, выполненном в амбулаторных условиях, может свидетельствовать о наличии диагностически значимой лейкоцитурии.

При «пограничных» значениях экскреции форменных элементов с мочой можно использовать методы количественной оценки экскреции форменных элементов. Наиболее распространенной является проба Нечипоренко, оценивающая экскрецию форменных элементов в единице объема мочи (мл, л). Более целесообразно учитывать скорость мочеобразования, то есть проводить оценку экскреции форменных элементов в единицу времени, что предусматривает проба Амбурже.

11. Цилиндрuria. При увеличении концентрации уромukoида Тамма-Хорсфалла у здорового человека при высокой концентрации мочи и значительном ее закислении (условия интенсивной физической нагрузки) могут наблюдаться единичные гиалиновые цилиндры. При наличии в моче иных, прежде всего плазменных, белков происходит их денатурация, проявляющаяся также обнаружением гиалиновых цилиндров. Зернистые цилиндры образуются при дистрофических изменениях клеток канальцев, их деструкции в сочетании с экскрецией форменных элементов крови. При хронических заболеваниях, например при нефротическом синдроме, образуются эпителиальные цилиндры как признак массивной дистрофии канальцев. Лейкоцитарные и эритроцитарные цилиндры представляют собой белковые «слепок» с включением большого количества лейкоцитов или эритроцитов при выраженной их именно почечной экскреции. Восковидные цилиндры образуются при наличии выраженной протеинурии (в каждом действующем нефроне), в сочетании со слабо щелочной средой, что характерно для снижения массы нефронов и их функции, т.е. при почечной недостаточности.

12. Эпителий. Эпителиальные клетки в моче имеют различное происхождение и попадают в

мочу по мере ее прохождения по всему мочевому тракту. Меняющиеся физико-химические свойства мочи оказывают влияние на морфологию этих клеток, среди которых выделяют плоские, цилиндрические и круглые клетки, и часто затрудняя их дифференциацию [28].

Эпителиальные клетки: обнаружение эпителиальных клеток в моче может быть использовано для локализации поражения мочевого тракта. Появление *слущенных эпителиальных клеток* с наружных гениталий или дистального отдела уретры является, однако, показателем плохо собранной мочи (за исключением образцов от беременных женщин с сильно отслаивающимся эпителием).

Переходные эпителиальные клетки происходят из многослойного эпителия, который выстилает мочевой тракт от чашечек почечной лоханки до мочевого пузыря у женщин и проксимального отдела уретры у мужчин. Присутствие в моче эпителиальных клеток в большом количестве свидетельствует о слущивании слизистой оболочки мочевых путей при их воспалении или при травматизации кристаллами солей, но самостоятельного диагностического значения не имеет. Детальная цитологическая диагностика мочевого тракта, как, например, обнаружение атипичных клеток, является трудной задачей с частыми ложнопозитивными и ложнонегативными результатами. Такие препараты должны исследовать только хорошо обученные цитологи.

Разграничивают канальцевый эпителий и эпителий мочевыводящих путей.

Наличие плоского и цилиндрического эпителия в осадке в небольшом количестве – вполне нормальное явление. Патологическим считается появление клеток почечного эпителия (канальцевых клеток). Клетки канальцев наиболее часто выявляются у пациентов с активным пролиферативным гломерулонефритом или тубулонефрозом. Так как клетки почечных канальцев трудно отличить от переходного эпителия при использовании традиционной микроскопии в светлом поле без применения окрашивания, в лабораторную практику введен термин «малые круглые эпителиальные клетки». Им следует придавать значение лишь при наличии в моче белка, цилиндров и форменных элементов крови, или при обнаружении признаков белковой или жировой дистрофии.

13. Бактериурия. Струя мочи у здорового человека, в какой-то степени инфицирована, поскольку наружная зона мочеиспускательного канала содержит сапрофитную флору. Получил широкое распространение метод выявления бактери-

Таблица 4

Информация о нормах метода «сухой химии» и факторах, влияющих на результаты исследований

Показатель	Ед. измерения	Норма метода	Ложноположительные результаты	Ложноотрицательные результаты
Лейкоциты	Кл/мкл	< 10 кл/мкл	Низкая отн. плотн., следы окислителей.	Длительное хранение мочи, хромогены (билирубин, нитрофурантоин, цефалексин, нитрофурантоин, тетрациклин, гентамицин), отн. плотн. > 1.025, pH > 8, глюкоза > 160 ммоль/л, кетонурия, высокая концентрация белка, аскорбиновая кислота.
Нитриты	+/-	Отр.	Терапия феназопиридином, длительное хранение мочи: воздействие кислорода воздуха на полоску.	Повышенная относительная плотность, повышенный уровень уробилиногена, pH < 6,0; высокая концентрация аскорбиновой кислоты, увеличенный диурез, недостаток пищевых нитратов, бактерии не являющиеся нитроредуцирующими.
Уробилиноген	ммоль/л	Отр. <17ммоль/л	Высокая концентрация аскорбиновой кислоты и сульфонамидов, повышенный уровень нитритов; феназопиридин, запоры.	-
Белок	г/л	0 – 0.14 г/л	Высокая отн. плотность и pH > 8, лекарственные препараты, содержащие хинин и хинолин, феназопиридин, четвертичные соединения аммония, моющие и дезинфицирующие средства.	Кислая или разведённая моча; основной выделяемый белок не является альбумином.
pH	Ед	4.8 – 7.4	Длительное хранение мочи, моющие и дезинфицирующие средства.	
Эритроциты	Кл/мкл	< 5 кл/мкл	Обезвоживание, физические нагрузки, гемоглобинурия, менструальная кровь, миоглобинурия, некоторые бактерии, дрожжи, плесни, большая отн. плотность мочи, гентизиновая кислота, моющие и дезинфицирующие средства.	Каптоприл, аскорбиновая кислота, pH < 5,1, повышенная отн. плотность, протеинурия.
Отн. плотность	г/мл	1.002 - 1.030	Высокая протеинурия, кетоацидоз, растворы декстранов, рентгеноконтрастные вещества.	Концентрация аскорбиновой кислоты (> 700 мг/л), pH >6,5.
Кетоны	ммоль/л	Отр.	Лекарственные препараты и диагностикумы, содержащие фталейны, фенилкетоны и сульфгидрильные группы метаболиты некоторых препаратов (например, леводопы); кислая моча, повышенная отн. плотность.	Длительное хранение мочи перед анализом.
Билирубин	+/-	Отр.	Феназопиридин, высокая уробилиногенурия.	Прямой свет, длительное хранение мочи, высокая концентрация аскорбиновой кислоты (> 500 мг/л), селен, хлорпромазин.
Глюкоза	ммоль/л	0 – 1 ммоль/л	Кетоны, леводопы, моющие и дезинфицирующие средства.	Повышенная отн. плотность, мочевиная кислота, аскорбиновая кислота, гентизиновая кислота.

урии, основанный на применении технологии «сухой химии»: экспресс-тест диагностическими полосками продуктов жизнедеятельности микроорганизмов-нитратов. Эта технология заслуживает внимания как способ массового скрининга для ранней диагностики инфекции мочевых путей [29,30]. Все еще применяемая полуколичественная оценка бактериурии при микроскопии мочи (+, ++, +++) может быть адекватно расценена при проведении исследования свежеполученной порции мочи. Однако полноценным является лишь бактериологическое исследование с определением вида, числа возбудителей («диагностический титр при подсче-

те колоний») и чувствительности к антибактериальным препаратам, а также определение их терапевтической концентрации. Необходимо проводить контрольные исследования мочи при применении антибиотиков из-за возможности развития кандидоза.

Технология проведения общего анализа мочи с помощью мочевых анализаторов «сухой химии» в соответствии с общепринятыми принципами международной практики предполагает следующее:

1. Все образцы мочи, поступающие на «общий анализ», подвергаются тестированию с использованием мультипараметровых полосок «сухой химии».

2. Если результаты по всем исследуемым параметрам отрицательны, данные анамнеза и клинического обследования не побуждают клинициста назначить обязательное микроскопическое исследование, дальнейшее обследование пациента не проводится.

3. Если результаты определения одного из показателей (лейкоциты, эритроциты, белок, нитриты, образцы с pH > 7) положительны, сотрудники лаборатории самостоятельно принимают решение о проведении микроскопического исследования мочи.

4. Для количественного определения лейкоцитов и эритроцитов используется подсчет форменных элементов в счетной камере или метод Амбурже или Нечипоренко.

5. Сопоставление результатов скринингового определения с микроскопическим исследованием осадка мочи свидетельствует о том, что технология «сухой химии» выявляет 95% образцов мочи с патологическими изменениями (диагностическая чувствительность). При этом ложноположительные результаты получены в 4,5% случаев, т.е. диагностическая специфичность составляет 95,5% при соблюдении преаналитических правил.

6. Для получения достоверных результатов исследования образцов мочи должно проводиться не позднее 2 часов после сбора при хранении в условиях комнатной температуры.

7. Информация о нормах метода «сухой химии» и влияющих факторах представлена в табл. 4 [31].

Для автоматизированного учета результата исследования могут быть использованы различные анализаторы, снижающие субъективизм при визуальной оценке анализа: Аркрей, Клинитек, Клинитек-статус, Лаура, Мидитрон, Урискан и другие.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- European Urinalysis guidelines (Eds: Kouri T, Fogazzi G, Gant V et al.). *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: S 231
- Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Intern Med* 2000; 160: 2537-2540
- Oliver CJ, Pike ER, Cleave AJ, Peakoke AR. Determination of the diffusion coefficient and molecular weight of Tamm-Horsfall glycoprotein by intensity fluctuation spectroscopy. *Biopolymers* 1971;10(9): 1731-1733
- Залеский МГ. Клинико-лабораторная информативность исследования высушенных капель мочи и других биологических жидкостей: Дис...канд.биол.наук-СПб., 2006
- Залеский МГ, Эмануэль ВЛ. Роль мочи в формировании уровня литогенности мочи. *Клин Лаб Диагностика* 2005 (10): 70-71
- Есаян АМ, Клемина ИК. Функционально-морфологические корреляции при титровании нефронов глюкозой у больных гломерулонефритом. *Тер арх* 1987; 59 (11): 54-57
- Чиж АС. *Протеинурия: Клиническое значение и патогенез*. Вышэйшая шк., Минск, 1983; 144
- Пушкарев ИА. *Лабораторная диагностика протеинурий*. Зинатне, Рига, 1985; 119
- Bergstein JM. A practical approach to proteinuria. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 697-700
- Larson TS. Evaluation of proteinuria. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 1154-1158
- Лисовая НА. *Информативность новых лабораторных технологий в диагностике заболеваний почек у детей*. Автореф. дисс... канд. мед. наук. СПб., 2001
- Tamm I, Horsfall FL. A mucoprotein derived from human urine which reacts with influenza, mumps, and newcastle disease viruses. *J Exp Med* 1952; 95: 71-97
- Thornley C, Dawnay A, Cattell WR. Human Tamm-Horsfall protein: urinary and plasma levels in normal subjects and patients with renal disease determined by a fully validated radioimmunoassay. *Clin Sci* 1985; 68: 529-535
- Burke JR. Urinary tract infections: investigation in young children. *Medicine Today* 2003; 4: 69-76
- Diven SC, Travis LB. A practical primary care approach to hematuria in children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 65-72
- Urine protein as diagnostic test: evaluation of proteinuria in children. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9 [Suppl 3]: S15-S19
- Чиж АС. *Протеинурия: Клиническое значение и патогенез* Вышэйшая шк., Минск, 1983; 144
- Титов ВН, Лисицына ДМ. *Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина*. ООО Издательство «Триада», 2006; 670
- Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D et al. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000; 105:1242-1249
- Раков СС. *Белковые маркеры нарушений гисто-гематологического барьера*. Дис...докт.мед.наук, М., 2003
- Пытель ЮА, Шапиро СБ. Клиническое значение обнаружения эпителиальных клеток и эритроцитов в моче при урологических заболеваниях. *Лаб дело* 1977; (4): 198-203
- Diven SC, Travis LB. A practical primary care approach to hematuria in children. *Pediatric Nephrol* 2000; 14: 65-72
- Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy—part I: definition, detection, prevalence, and etiology. *Urology* 2001; 57: 599-603
- Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy—part II: patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up. *Urology* 2001; 57:604-610
- McTaggart SJ. Childhood urinary conditions. *Aust Fam Physician* 2005; 34(11): 937-941
- Smith P, Morris A, Reller LB. Predicting urine culture results by dipstick testing and phase contrast microscopy. *Pathology* 2003; 35: 161-165
- Смоляр ВЕ. Гематурия. В: Шейман ДА, ред. *Патофизиология почки*. Бином, М., 1997; 138-154
- Морозова ВТ, Миронова ИИ, Марцишевская РЛ. *Мочевые синдромы. Лабораторная диагностика*. Лабпресс, М., 2000; 96
- Leman P. Validity of urinalysis and microscopy for detecting urinary tract infection in the emergency department. *Eur J Emerg Med* 2002; 9:141-147
- Burke JR. Urinary tract infections: investigation in young children. *Medicine Today* 2003; 4: 69-76
- Jeff AS, William CM, John JP. Urinalysis (review). *Am Fam Physician* 2005; 71(6): 1153-1162

Поступила в редакцию 8.12.2006 г.

Принята в печать 20.12.2006 г.

© О.Б.Кузьмин, 2007
УДК 616.61-036.12:616.1

О.Б. Кузьмин

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

O.V. Kuzmin

CHRONIC KIDNEY DISEASE AND CARDIOVASCULAR SYSTEM

Кафедра фармакологии Оренбургской государственной медицинской академии, Россия

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистый континуум, нейрогуморальный дисбаланс, асимметричный диметиларгинин, гомоцистеин, анемия.

Key words: chronic kidney disease, cardiovascular continuum, neurohumoral disbalance, asymmetrical dimethylarginine, homocysteine, anemia.

Сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной смерти больных с хронической болезнью почек (ХБП). Ретроспективный анализ причин смерти 16075 нефрологических больных показывает, что смертность пациентов от сердечно-сосудистых причин более чем в 4,1 раза превышает число случаев смерти от всех болезней почек, включая терминальную почечную недостаточность [1]. Хорошо известно также, что сердечно-сосудистая смертность больных, находящихся на гемодиализе, примерно в 10–30 раз выше, чем в соответствующих возрастных категориях людей из общей популяции, и составляет в среднем не менее 43,6% всех причин смерти пациентов с конечной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) [2,3]. Сейчас стало очевидным, что даже легкая дисфункция почек у больных с ранними стадиями ХБП способна увеличивать риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых осложнений, заметно ухудшая качество и прогноз жизни таких пациентов [4–6].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе ускоренного прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП, во многом остаются неясными, несмотря на глубокую разработку некоторых аспектов этой проблемы, особенно у больных с конечной стадией заболевания [7–10]. Выяснение этих механизмов имеет существенное значение не только для определения патогенетической роли ХБП в сердечно-сосудистом континууме (непрерывном развитии сердечно-сосудистых заболеваний), но и для разработки новых подходов к современной превентивной нефрологии, важной задачей которой остается улучшение

прогноза, повышение качества жизни и снижение смертности нефрологических больных от сердечно-сосудистых осложнений.

ХБП и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний

Сердечно-сосудистый континуум представляет собой непрерывную цепь патологических процессов в сердечно-сосудистой системе, ведущих от факторов риска к основным заболеваниям (артериальная гипертензия, ИБС), ремоделированию миокарда, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и в конечном итоге к гибели больного (рисунок). Одним из его главных движущих механизмов является нейрогуморальный дисбаланс, который проявляется в избыточной активности симпатико-адреналовой (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), эндотелиновой (ЭТ) и других сосудосуживающих нейрогуморальных систем, вызывающих пролиферацию клеток и ремоделирование сердца, сосудов и почек [11].

В последнее время выполнен ряд клинических исследований, в которых оценивалась связь степени тяжести ХБП с риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности в общей популяции амбулаторных больных и у пациентов, уже имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы.

Наиболее крупное из этих исследований включало 1120295 амбулаторных больных с ХБП, разделенных по величине исходной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на группы, соответствующие основным стадиям этого заболевания. Анализ полученных данных показал, что, количество больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, начиная с СКФ ниже 60 мл/мин, быстро нара-

Сердечно-сосудистая заболеваемость больных с хронической болезнью почек

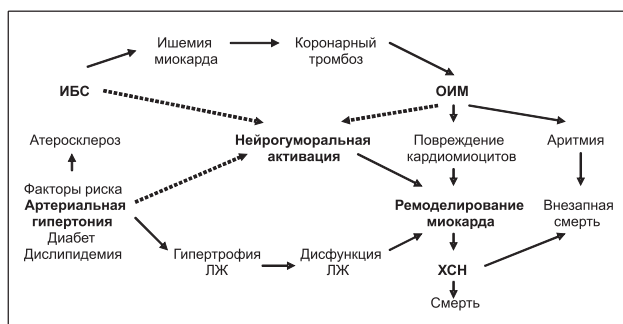
Показатель (%)	Скорость клубочковой фильтрации							
	60-89 мл/мин		30-59 мл/мин		15-29 мл/мин		< 15 мл/мин	
	n=924136 ^a	n=1546 ^b	n=187701 ^a	n=917 ^b	n=7085 ^a	n=107 ^b	n=1373 ^a	n=60 ^b
Возраст	49,1	66	68,3	74	70,1	77	63,0	60
Ишемическая болезнь сердца	4,5		16,9		24,5		17,9	
Сердечная недостаточность	1,0	20,6	8,9	31,0	20,8	44,3	18,5	43,9
Цереброваскулярная болезнь	4,5	11,3	16,9	17,8	12,8	26,2	10,2	18,8
Заболевания периферических сосудов	1,1	11,1	6,0	19,3	12,0	13,1	8,9	29,0
Артериальная гипертензия	15,4	60,1	39,7	71,3	46,9	86,0	50,2	97,1
Дислипидемия	26,8	52,0	32,1	49,8	29,3	44,9	28,0	46,4
Сахарный диабет	8,6	24,3	16,0	27,5	28,2	43,9	31,1	68,1

^a – общая популяция амбулаторных больных с ХБП [12], ^b – больные ишемической болезнью сердца с ХБП [14].

стает, достигая максимума у пациентов с IV-V стадиями ХБП. Особенно это касается артериальной гипертензии, частота выявления которой увеличивается до 50,2% в группе больных с терминальной почечной недостаточностью, несмотря на их относительно молодой возраст (таблица). По сравнению с лицами, имеющими исходную СКФ на уровне 60-89 мл/мин, во всех группах больных спустя 2,8 года было отмечено достоверное повышение риска госпитализации, сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности с максимальным приростом этих показателей соответственно в 3,1, 3,4 и 5,9 раза в группе пациентов с конечной стадией ХБП [12]. Похожие результаты были получены и при оценке риска развития инфаркта миокарда в популяции из 4484 относительно здоровых пожилых людей, включенных в Роттердамское исследование, которое продолжалось 8,6 года. В конце наблюдения мультивариантный анализ, выполненный у 218 лиц, перенесших к этому времени инфаркт миокарда, подтвердил, что частота его выявления нарастает по мере усугубления нарушения функции почек, увеличиваясь в 1,64, 1,94 и 3,06 раза соответственно во II, III и IV стадиях ХБП. В среднем в этой группе пациентов снижение СКФ на каждые 10 мл/мин сопровождалось повышением риска развития инфаркта миокарда на 32% [13].

Наличие ХБП оказывает неблагоприятное

влияние на процессы сердечно-сосудистого континуума и у больных с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Еще одно подтверждение этому получено в длительном исследовании с участием 31914 больных с артериальной гипертензией, имевших один или несколько факторов риска развития ИБС. Для сравнения больные были разделены на группы с исходными уровнями СКФ: более 90 мл/мин, 60-89 мл/мин и менее 60 мл/мин, включавшей лиц с III-IV стадиями ХБП. Спустя 6 лет наблюдения установлено, что у пациентов с умеренной и значительной степенью снижения СКФ чаще развивается ИБС (15,4%), чем терминальная почечная недостаточность (6,0%), а риск развития коронарного атеросклероза на 32% выше, чем у больных с начальной стадией заболевания почек [14]. Показано также, что прогрессирование ХБП у лиц с клинически тяжелой ИБС способствует ухудшению профиля сердечно-сосудистых рисков: увеличению количества неблагоприятных факторов, более быстрому развитию ХСН и других сердечно-сосудистых осложнений. У таких больных значительно чаще встречается артериальная гипертензия, частота выявления которой в конечной стадии заболевания достигает 97,1% случаев (таблица). Снижение величины СКФ в этой группе пациентов на каждые 10 мл/мин, начиная с III стадии ХБП, вызывает достоверный прирост общей смертности в среднем на 14% [15]. Подобная закономерность сохраняется и у больных с тяжелыми ишемическими заболеваниями периферических сосудов конечностей, имеющих одновременно ХПН разной степени тяжести. Спустя 1 год смертность у таких лиц с СКФ более 60 мл/мин достигает 17%, среди пациентов, имеющих СКФ 30-59 мл/мин, этот показатель составляет уже 27%, а у додиализных больных с СКФ менее 30 мл/мин он возрастает до 44%. Риск смерти у пациентов с III и IV стадиями ХБП превышает аналогичный показатель для больных с СКФ более 60 мл/мин соответственно в 1,31 и 3,24 раза [16].



Сердечно-сосудистый континуум [11]. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек.

Таким образом, имеются достаточные основания рассматривать ХБП как самостоятельный фактор риска, который ускоряет процессы сердечно-сосудистого континуума, способствуя развитию инфаркта миокарда, ХСН и других сердечно-сосудистых осложнений. Процесс повреждения сердечно-сосудистой системы у больных с ХБП начинается очень рано, задолго до достижения ими конечной стадии заболевания. Расчеты, проведенные на основании ретроспективного анализа результатов, полученных в 85 клинических исследованиях, включавших более 550 000 больных с ХБП, показывают, что «критической точкой» является величина СКФ, соответствующая примерно 75 мл/мин, ниже которой начинается нарастающее увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, достигающее максимума у больных с терминальной почечной недостаточностью [17].

Патологические процессы, участвующие в повреждении сердечно-сосудистой системы у больных с ХБП

Дисфункция почек у больных с ХБП ведет к прогрессированию в сердечно-сосудистой системе двух разных, но взаимосвязанных патологических процессов – атеросклеротическому и артериосклеротическому ремоделированию артериальных сосудов. Первый из них вызывает нарастающее нарушение проводящей функции сосудов с развитием ишемического повреждения сердца, почек и других органов, а второй первично нарушает демпфирующую функцию аорты, других крупных артерий, способствуя перегрузке левого желудочка, его дисфункции и развитию сердечной недостаточности.

Атеросклероз сосудов – одна из главных причин повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных с ХБП. Основными патогенетическими звеньями этого патологического процесса являются дисфункция эндотелия, связанная с подавлением продукции и/или биодоступности оксида азота (NO), вялотекущее воспаление, нарушение метаболизма липопротеидов и кальцификация интимы, которая встречается в 80–90% случаев атероматозного процесса. Важную роль в атеросклеротическом повреждении сосудов играют оксидативный стресс, который участвует практически во всех стадиях атеросклеротического процесса, иммунные реакции и внутрисосудистый тромбоз как непосредственная причина ишемического повреждения сердца и других органов [18, 19]. Клинико-инструментальные признаки атеросклероза нарастают по мере прогрессирования ХБП, проявляясь максимально у лиц, находящихся на диализной терапии. Результаты, полученные

в группе, состоявшей из 165 относительно молодых додиализных больных со II–III стадиями ХПН, показывают, что у 43% из них выявляется атеросклероз центральных и периферических сосудистых областей. При этом наиболее часто встречается атеросклеротическое поражение аорты (37%) и коронарных сосудов сердца (24%), в то время как признаки атеросклероза сосудов головного мозга, почек и конечностей наблюдаются соответственно в 18%, 14% и 5% случаев [20]. Значительная часть таких пациентов имеет кальцификацию сердечных сосудов разной степени тяжести, которая рассматривается сейчас как неблагоприятный фактор риска инфаркта миокарда, кардиосклероза и других коронарных осложнений. Согласно данным, полученным с помощью методики послойной компьютерной томографии, их количество среди лиц, имеющих средние значения СКФ на уровне 33–37 мл/мин, составляет не менее 40% [21, 22]. Переход к диализной терапии сопровождается дальнейшим ускорением процессов атерогенеза. Частота выявления клинико-инструментальных признаков атеросклероза за два года диализной терапии возрастает при этом у больных в среднем с 32% до 87% [23].

Артериосклероз – склеротическое повреждение сосудов, которое развивается в конечной стадии ХБП и особенно выражено у диализных больных. Для этого процесса характерна диффузная дилатация и гипертрофия аорты, других крупных проводящих артерий эластического типа с одновременным увеличением их жесткости и нарушением способности демпфировать повышение систолического АД при каждой желудочковой систоле. Увеличение жесткости и снижение эластичности сосудистой стенки являются следствием повышения содержания во внеклеточном матриксе коллагена и избыточной кальцификации медиа (Monckeberg's sclerosis), которая рассматривается сейчас как проявление общего процесса генерализованной дистрофической кальцификации «мягких» тканей у больных с V стадией ХБП [8]. Жесткость проводящих сосудов, оцениваемая по величине скорости пульсовой волны, превышает возрастные показатели уже в III стадии ХБП, достигая максимальных значений у уремических больных с конечной стадией заболевания [24]. Прогрессирующее нарушение демпфирующей функции аорты и других крупных сосудов вызывает нарастающее увеличение систолического и пульсового АД с одновременным снижением диастолического АД. Эти неблагоприятные гемодинамические сдвиги не только способствуют гипертрофии и декомпенсации левого желудочка сердца, но

и нарушают коронарный кровоток во время диастолы, повышая риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности у больных, получающих диализную терапию [25, 26].

Нейрогуморальный дисбаланс как причина прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ХБП

Нейрогуморальный дисбаланс, проявляющийся в гиперактивности САС, РААС и других сосудосуживающих, антинатрийуретических нейрогуморальных систем, вызывающих пролиферацию клеток и ремоделирование сердца, сосудов и почек, рассматривается сейчас как патогенетическая основа прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [11]. Эти нейрогуморальные системы непосредственно вовлекаются также в механизм дисфункции и склеротического повреждения почек у больных с ХБП диабетического и недиабетического происхождения. Сейчас становится очевидным, что почки являются при этом не только «жертвой», но и причиной избыточной активности САС, РААС и, возможно, ЭТ-системы, которые не только участвуют в повреждении почек и формировании ХПН, но и одновременно ускоряют процессы сердечно-сосудистого континуума, увеличивая риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений.

Симпатико-адреналовая система. Участие поврежденной почки в механизме симпатической гиперактивности при ХБП в клинических условиях впервые было установлено в работе R.L.Converse и соавт., которые, используя методику микронейрографии, показали, что активность симпатических волокон перитонеального нерва у больных, находящихся на гемодиализе, примерно в 2,5 раза выше, чем у пациентов, не имеющих ХПН. Не менее показательным в этом исследовании оказалось и то, что двухсторонняя нефрэктомия вызывает у таких лиц нормализацию активности симпатических нервов, которая сопровождается выраженным антигипертензивным эффектом [27]. В дальнейшем было установлено, что избыточная активность САС появляется на самых ранних этапах ХБП и постоянно поддерживается по мере ее прогрессирования. Так, активность симпатических нервов и содержание норадреналина в крови повышены у пациентов с ишемическим повреждением почек [28], нефротическим синдромом [29] и поликистозной болезнью почек [30], несмотря на их относительно нормальное функциональное состояние. У больных эссенциальной гипертензией с легкой дисфункцией почек уровень активности мышечных симпатических нервов почти в 1,42 раза выше, чем у пациентов без почечной патологии и в 2,13 раза превышает аналогичный показатель у здоро-

вых нормотензивных лиц [31]. Высокая симпатическая активность характерна также для пациентов с выраженной ХПН [32] и, особенно, для больных с конечной стадией ХБП, у которых обнаружена тесная прямая корреляция между концентрацией норадреналина в крови и смертностью от сердечно-сосудистых причин [33].

Длительная гиперактивность САС оказывает крайне неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему, вызывая в ней многочисленные функциональные и морфологические дефекты, которые ускоряют развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Они включают артериальную гипертензию, гипертрофическое ремоделирование сердца и сосудов, нарушение функции левого желудочка, электрическую нестабильность миокарда, эндотелиальную дисфункцию, повышение агрегации тромбоцитов и т.д. Эти нарушения способствуют развитию атеросклероза коронарных и периферических сосудов, инфаркта миокарда, ХСН и сердечных аритмий, которые являются одной из причин внезапной смерти больных [11, 34].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Дисфункция и повреждение почек у большинства больных с ХПН сопровождаются активацией циркулирующей (плазменной) РААС, которая играет важную роль в процессах сердечно-сосудистого континуума. Существенное увеличение активности ренина и концентрации альдостерона в крови выявляется уже при легкой и умеренной ХПН, особенно у пациентов, имеющих повышенное АД [35]. Наиболее высокий прирост этих показателей характерен для терминальной почечной недостаточности. Активность ренина плазмы крови у гипертензивных больных с III стадией ХПН, получающих консервативную терапию, в среднем в 3,6 раза, а у диализных больных с неконтролируемой артериальной гипертензией – в 4,6 раза выше, чем у здоровых лиц контрольной группы. Содержание в крови этих пациентов альдостерона превышает контрольные показатели соответственно в 3,3 и 5,2 раза, что подтверждает наличие у них выраженного гиперальдостеронизма [36].

Избыточное накопление в крови и тканях ангиотензина (Анг) II и альдостерона, основных эффекторных гормонов РААС, является одним из главных патогенетических факторов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Хорошо известно, что Анг II прямо участвует в механизмах эндотелиальной дисфункции, артериальной гипертензии, ускоряет процессы оксидативного стресса и воспаления, лежащие в основе атеросклероза коронарных и периферических сосудов, способствует гиперкоагуляции и тромбозам, вызы-

вает повреждение кардиомиоцитов и развитие ХСН [37, 38]. Не менее серьезные последствия возникают и при чрезмерном длительном возбуждении альдостероном неэпителиальных минералкортикоидных рецепторов, экспрессированных в различных структурах сердечно-сосудистой системы. Прежде всего это касается рецепторов кардиомиоцитов и миофибробластов, которые непосредственно вовлекаются в процессы гипертрофии и фиброза миокарда, связанного с участием гормона в регуляции структурной композиции внеклеточного матрикса. Избыточная стимуляция альдостероном минералкортикоидных рецепторов эндотелиальных и гладкомышечных клеток вызывает также системную дисфункцию эндотелия и вялотекущее воспаление сосудистой стенки, которые способствуют атеросклеротическому повреждению сосудов и повышению АД [39, 40].

Эндотелиновая система. Эндотелин-1 (ЭТ-1), главный эффекторный пептид ЭТ-системы, является ауто- и паракринно действующим пептидом, который функционирует преимущественно на уровне клеток отдельных органов и тканей. ЭТ-система участвует в регуляции сердечно-сосудистого и водно-солевого гомеостаза организма, хотя ее функциональные возможности по сравнению с циркулирующей РААС более ограничены. Содержание ЭТ-1 в крови пациентов с конечной стадией ХБП, имеющих артериальную гипертензию, и, особенно у гипертензивных лиц, получающих лечение гемодиализом, значительно выше нормальных показателей, что косвенно говорит о высокой степени гиперактивности ЭТ-системы у этой категории больных [41, 42]. Эти данные предполагают возможность участия ЭТ-системы в механизме артериальной гипертензии у больных с терминальной почечной недостаточностью. Гиперпродукция ЭТ-1, обладающего высокой пролиферативной и митогенной активностью, способствует также дисфункции эндотелия, гипертрофическому ремоделированию коронарных сосудов, электрической нестабильности и гипертрофии миокарда левого желудочка, то есть тем процессам, которые участвуют в развитии инфаркта миокарда, желудочковых аритмий и ХСН [43].

Таким образом, по мере прогрессирования ХБП у больных развивается дисбаланс нейрогуморальных систем, который может включаться в патогенетический механизм, ускоряющий прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее чувствительным его звеном, является, по-видимому, САС, гиперактивность которой наблюдается уже на самых ранних этапах ХБП. Включение циркулирующей РААС в этот механизм происходит,

по-видимому, не ранее III стадии заболевания и характерно прежде всего для больных с артериальной гипертензией. На это указывает, в частности, отсутствие участия РАС в нарушении функционального состояния периферических сосудов у нормотензивных больных стабильной стенокардией с легкой дисфункцией почек [44]. Гиперактивность ЭТ-системы, оцениваемая по приросту в крови содержания ЭТ-1, выявляется только у тяжелых больных с конечной стадией ХБП, имеющих повышенное АД.

Уремические токсины и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ХБП

В развитии сердечно-сосудистых осложнений при ХБП заметную роль могут играть также некоторые уремические токсины. К ним прежде всего относятся асимметричный диметиларгинин (АДМА) и гомоцистеин, обладающие высокой атерогенной активностью.

Асимметричный диметиларгинин. Водорастворимый АДМА, эндогенный ингибитор NO-синтазы, образуется в клетках различных тканей под влиянием специфических метилтрансфераз из белков, содержащих аминокислоту аргинин. Впоследствии это потенциально опасное соединение метаболизируется в биологически неактивные диметилламин и цитруллин с участием двух изоферментов диметиламиногидралазы, активность которой подавляется по мере нарастания оксидативного стресса при ХПН, сердечно-сосудистых и некоторых других заболеваниях [45].

Почки играют особую роль в клиренсе циркулирующего АДМА. Они участвуют в реабсорбции и сохранении в организме аргинина и обеспечивают элиминацию из общей циркуляции значительной части АДМА за счет выделения его с мочой и интенсивного метаболизма почечной диметиламиногидралазой. АДМА способен поэтому накапливаться в крови больных с ХБП в количествах, которые могут значительно превышать аналогичные показатели у пациентов с атеросклерозом, артериальной гипертензией, ХСН или сахарным диабетом, не имеющих нарушения функции почек. Концентрация этого вещества в плазме крови субъектов с умеренной ХПН в среднем в 2,6 раза, а у тяжелых и диализных больных – в 3,2-3,4 раза выше, чем у относительно здоровых лиц с нормальной функцией почек [46, 47].

Избыточное накопление в крови АДМА сопровождается эндотелиальной дисфункцией, увеличением резистентности тканей к инсулину и ускорением атеросклеротического повреждения сосудов. Уровень АДМА в крови пациентов с легкой и уме-

ренной ХПН коррелирует с такими маркерами атеросклероза, как толщина интимы-медии каротидных артерий и содержание в сыворотке крови сосудистых молекул адгезии-1 [48]. У больных, находящихся на гемодиализе, обнаружена связь циркулирующего АДМА с концентрической гипертрофией и дисфункцией левого желудочка сердца [49] и концентрацией в крови С-реактивного белка, отражающей интенсивность воспалительных процессов в организме [47]. Результаты проспективного исследования, включавшего 225 диализных больных, подтверждают наличие тесной связи между динамикой содержания АДМА в крови, сердечно-сосудистой и общей смертностью больных при длительности наблюдения, составлявшей в среднем 33,4 месяца [50].

Гомоцистеин. Небелковая аминокислота гомоцистеин (ГЦ), обладающая токсичными свойствами, является побочным продуктом трансметилирования серосодержащей аминокислоты метионина. В метаболических превращениях этого соединения с обратным рециклированием в метионин или образованием цистеина и глутатиона участвуют витамины группы В (B_{12} , фолиевая кислота, B_6), дефицит которых вызывает повышение его содержания в крови. Предполагается, что образующийся в организме ГЦ с помощью метионил-тРНК-синтетазы первоначально превращается в промежуточный метаболит ГЦ-тиолактон, который затем опосредует его токсические эффекты, проявляющиеся в стимуляции аутоиммунных реакций, повреждении клеток и ускорении процессов атеросклероза [51]. Атерогенное и протромботическое действие ГЦ в значительной степени обусловлено нарушением синтеза и биодоступности NO и, по-видимому, отчасти связано с аккумуляцией АДМА благодаря угнетению активности диметиламиногидралазы, осуществляющей метаболизм этого соединения [52].

ХПН, помимо генетических факторов и дефицита витаминов группы В, является одной из самых частых причин гипергомоцистеинемии, которая рассматривается сейчас как самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Главной причиной избыточного накопления ГЦ в крови при ХБП является нарастающее снижение почечного клиренса, который играет ведущую роль в его элиминации из организма. Патогенетический механизм, обеспечивающий этот процесс, недостаточно ясен, так как большая часть ГЦ в плазме крови находится в связанном с белками состоянии и практически не фильтруется в клубочках. Предполагается, что гипергомоцистеинемия, возникающая при ХБП, является поэтому следствием на-

рушения в почках процессов катаболизма метионина и самого ГЦ, которые особенно выражены при уремии [53]. Содержание ГЦ в крови больных по мере прогрессирования ХБП постепенно нарастает, увеличиваясь по сравнению с нормальными показателями в 2–4 раза у лиц с IV–V стадиями заболевания и больных, получающих диализную терапию. Одновременно растет и частота выявления гипергомоцистеинемии, составляющая у пациентов на додиализном этапе 90,2%, а у диализных больных – 94,7% [54].

Критические значения гипергомоцистеинемии, способные повышать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, достигаются, по-видимому, не ранее V стадии ХБП. На это указывают результаты ретроспективной оценки взаимосвязи концентрации ГЦ в крови и сердечно-сосудистых исходов у 804 больных с III–IV стадиями заболевания, включенных ранее в исследование MDRD, которое продолжалось в течение 10 лет. Результаты многофакторного анализа подтвердили связь уровня гипергомоцистеинемии в этой группе пациентов со степенью снижения клубочковой фильтрации и выраженностью протеинурии, но не выявили к концу наблюдения какой-либо зависимости показателей общей и сердечно-сосудистой смертности от изменения содержания ГЦ в крови [55]. В то же время многочисленные данные говорят о наличии тесной корреляции между концентрацией в крови ГЦ и риском смерти от различных сердечно-сосудистых причин у додиализных больных с конечной стадией ХБП и пациентов, получающих гемодиализную терапию [56–58].

Анемия как фактор прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ХБП

Эпидемиологические исследования в больших группах больных с ХБП разной степени тяжести показывают, что анемический синдром начинает развиваться в III стадии заболевания. Среди пациентов, имеющих СКФ на уровне 60 мл/мин, больные с анемией составляют всего около 1%, при СКФ в 30 мл/мин этот показатель возрастает до 9%, а при СКФ, равной 15 мл/мин, анемия выявляется уже у 33% мужчин и 67% женщин, имеющих ХБП [59]. В общей популяции пациентов с III–IV стадиями ХБП лица с анемией составляют 47,7%, а среди додиализных больных с конечной стадией заболевания их количество превышает 65% [60].

Анемия сама по себе не является специфическим фактором развития ХСН, но может оказывать неблагоприятное влияние на функциональное состояние сердца, способствуя дилатации левого желудочка, его гипертрофии и последующей дисфунк-

ции. В одной из работ специально оценивалось влияние анемии и ее сочетания с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) на сердечно-сосудистые исходы у 2423 больных в основном с III стадией ХБП, выделенных из 28172 пациентов, участвовавших ранее в исследованиях ARIC, CHS, FHS и Offspring. Среди них у 11,8% была выявлена анемия, 5,6% пациентов имели ГЛЖ и 1,1% больных – комбинацию этих признаков. Проведенные расчеты показали, что за 8,5 года наблюдения сама анемия не оказывает влияния на смертность больных от сердечно-сосудистых причин, но вызывает у них прирост общей смертности в 1,51 раза. Более неблагоприятным для прогноза оказалось наличие у пациентов ГЛЖ и, особенно, ее сочетания с анемией, ускоряющей процессы повреждения миокарда. В этих условиях у больных с одной ГЛЖ общая и сердечно-сосудистая смертность, увеличилась к концу наблюдения в 1,67 раза, в то время как у лиц с ГЛЖ и анемией величина этого показателя возросла к этому времени более чем в 4,5 раза [61].

Крупномасштабное исследование ARIC, продолжавшееся более 12 лет, подтвердило, что анемия может способствовать также увеличению риска смерти у больных с III стадией ХБП, имеющих атеросклероз коронарных сосудов сердца. В это исследование было включено 14971 пациентов со II–III стадиями ХБП и ИБС разной степени тяжести. За время наблюдения у 10,9% больных, несмотря на проводимую лекарственную терапию, отмечались нефатальные коронарные осложнения, 2,4% пациентов погибли от инфаркта миокарда и сердечных аритмий и 11,5% лиц умерли от других причин. Анализ этих результатов показал, что у больных ИБС без анемии при уровне СКФ 30–59 мл/мин риск общей и сердечно-сосудистой смертности возрастает по сравнению с лицами, имеющими СКФ ≥ 90 мл/мин, в 1,7 раза, а при сочетании ИБС с анемией увеличивается почти в 3,5 раза [62].

Неблагоприятные последствия анемии, которая встречается у большинства уремических больных, связаны преимущественно с ухудшением сократительной способности миокарда левого желудочка и ускорением развития сердечной и почечной недостаточности [63]. В результате у пациентов, получающих диализную терапию, отмечается тесная связь между уровнем общей смертности, включающей в основном смертность от сердечно-сосудистых и почечных причин, и степенью снижения содержания гемоглобина в эритроцитах крови. Так, в популяции диализных больных с недиабетической нефропатией при уровнях гемоглобина ниже 100 и 100–109 г/л риск смерти повышается в 1,43 и 1,13 раза, а в аналогичной группе лиц с диабетической

нефропатией его значение возрастает соответственно в 1,34 и 1,18 раза [64]. Клиническая эффективность лечения таких больных препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина относительно невелика и в значительной мере зависит от тяжести их исходного состояния и степени коррекции анемии.

Кардиопротективная терапия больных с хронической болезнью почек

Разработка современных представлений о нейрогуморальном дисбалансе как основе непрерывного развития ХСН и других сердечно-сосудистых заболеваний сыграла решающую роль в создании новых лекарственных технологий для их лечения. В результате были созданы и внедрены в клиническую практику ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента (АПФ), антагонисты AT_1 -рецепторов и другие нейрогуморальные модуляторы, лечебный эффект которых обусловлен их способностью восстанавливать баланс нейрогуморальных систем в организме и препятствовать повреждению сердца, сосудов и почек. Сейчас основными кардиопротективными средствами являются ингибиторы РААС, включая антагонисты альдостерона, блокаторы β_1 -адренорецепторов, подавляющие активность САС, и статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы), обладающие выраженным гиполипидемическим действием.

Ингибиторы АПФ и антагонисты AT_1 -рецепторов широко применяются для нефропротективной терапии ХБП различного происхождения. В последнее время появились работы, в которых целенаправленно оцениваются кардиопротективные возможности этих препаратов у больных с ХБП разной степени тяжести. В исследовании PEACE, продолжавшемся около 5 лет, проведено сравнение исходов лечения трандалаприлом в дозе 4 мг/сут 1355 пациентов со стабильной стенокардией, имеющих СКФ на уровне 30–59 мл/мин, и 6935 аналогичных больных с сохраненной функцией почек. Результаты этой работы не только подтвердили тесную связь между умеренной дисфункцией почек и повышенной смертностью больных ИБС, но и показали, что лечение ингибитором АПФ избирательно улучшает прогноз жизни в группе пациентов с ХБП и коронарной болезнью сердца, снижая у них общую смертность на 27% [65]. Не менее высокая кардиопротективная активность выявлена при длительном применении антагониста AT_1 -рецепторов кандесартана в дозе 4–8 мг/сут у пожилых лиц с умеренной ХБП, перенесших ранее инсульт или инфаркт миокарда, и пациентов с конечной стадией заболевания, находящихся на гемодиализной терапии [66, 67].

Первоначальная оценка кардиопротективных свойств β_1 -адреноблокаторов при ХБП подтверждает возможность их благоприятного влияния на сердечно-сосудистую смертность больных, получающих диализную терапию. Ретроспективный анализ результатов лечения 2550 таких пациентов, включенных в базу данных USRDS, показывает, что препараты этого ряда снижают на 31% риск сердечно-сосудистой и общей смертности у лиц без клинических проявлений ХСН, хотя не влияют на динамику сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с уже сформировавшейся ранее сердечной недостаточностью [68]. Эти данные подтверждаются результатами изучения кардиопротективной активности β_1 -адреноблокатора карведилола у диализных больных с асимптоматической систолической дисфункцией левого желудочка, которые указывают на значительное улучшение его геометрических показателей, снижение конечно-диастолического объема и увеличение фракции выброса к концу 2-летнего периода лечения этим препаратом [69].

Статины, обладающие выраженными гиполипидемическими свойствами, являются эффективными средствами профилактики ИБС и лечения различных видов гиперхолестеринемии. Препараты этого ряда оказывают также умеренное антипротеинурическое действие и замедляют в среднем на 1,22 мл/мин за 1 год лечения скорость снижения СКФ в общей популяции больных ХБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но относительно малоэффективны как нефропротективные средства у пациентов с сахарным диабетом, гипертонической нефропатией и гломерулонефритом [70]. Учитывая высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений при ХБП и относительную безопасность применения статинов, NKF-K/DOQI рекомендовали эти лекарственные средства для агрессивной терапии дислипидемии у больных с III, IV и V стадиями ХБП [71]. Последующие исследования в целом подтвердили способность этих препаратов снижать риск коронарных и цереброваскулярных осложнений на ранних стадиях ХБП, но не выявили достоверного уменьшения сердечно-сосудистой смертности, частоты нефатальных инфарктов миокарда и инсультов у диализных больных с сахарным диабетом 2 типа [72]. В настоящее время проводятся два крупных рандомизированных исследования (AURORA и SHARP), которые позволят уточнить кардиопротективные возможности статинов у додиализных пациентов и больных, получающих гемодиализную терапию.

Таким образом, немногочисленные пока данные говорят о том, что ингибиторы АПФ и антагонисты AT_1 -рецепторов, обладающие выраженными не-

фропротективными свойствами, препятствуют также развитию сердечно-сосудистых осложнений в некоторых группах больных с ХБП. Аналогичным действием обладают β_1 -адреноблокаторы у лиц с асимптоматической левожелудочковой сердечной недостаточностью, находящихся на длительной диализной терапии. Способны ли эти препараты оказывать кардиопротективный эффект в других популяциях больных с диабетической и недиабетической ХБП разной степени тяжести остается неясным. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования кардиопротективных свойств различных ингибиторов РААС и САС у нефрологических больных для разработки практических рекомендаций по кардиопротективной терапии ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ермаков ЮА, Вишняков НИ, Ковальский ГБ. Хроническая почечная недостаточность у нефрологических больных в Санкт-Петербурге по данным патологоанатомических исследований за 1993-2003 годы. *Нефрология* 2004; 9 (2): 78-82
2. Levey AS, Beto JA, Coronado BE et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5): 853-906
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 [Suppl 12]: S16-S23
4. Henry RM, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62 (4): 1402-1407
5. Fried LF, Shlipak MG, Crump C et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (8): 1364-1372
6. Кузьмин ОБ, Пугаева МО, Чуб СВ. Легкая дисфункция почек у больных с эссенциальной гипертензией: клинические проявления и лекарственная терапия. *Нефрология* 2004; 8 (3): 15-21
7. O'Riordan E, Foley RN. Effects of anemia on cardiovascular status. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 3]: 19-22
8. Goodman WG, London G, Amann K et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (3): 372-379
9. Кутырина ИМ, Руденко ТЕ, Дзисоева МЮ. Ремоделирование сосудов при хронической почечной недостаточности. *Клин мед* 2005; 83 (2): 16-21
10. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9 (3): 7-15
11. Беленков ЮН, Мареев ВЮ. Сердечно-сосудистый континуум. *Журн серд недостаточность* 2002; 3 (1): 7-11
12. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and risk of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351 (13): 1296-1305
13. Brugts JJ, Knetsch AM, Mattase-Raso FU et al. Renal function and risk of myocardial infarction in elderly population. The Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2005; 165 (22): 2659-2665
14. Rahman M, Pressel S, Davis BR et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 144 (3): 172-180
15. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH et al. Chronic kidney disease, mortality and treatment strategies among patients with significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (9): 2373-2380

16. O'Hare AM, Bertenthal D, Shlipak MG et al. Impact of renal insufficiency on mortality in advanced lower extremity peripheral arterial disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (2): 514-519
17. Vanholder R, Massy Z, Argiles A et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (6): 1048-1056
18. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation and genetics. *Circulation* 1995; 91 (9): 2488-2496
19. Kaysen GA, Eiserich JP. The role of oxidative stress-altered lipoprotein structure and function and microinflammation on cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (3): 538-548
20. Кутырина ИМ, Руденко ТЕ, Швецов МЮ, Кушнир ВВ. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у больных на додиализной стадии хронической почечной недостаточности. *Тер архив* 2006; 78 (5): 45-50
21. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP et al. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44 (6): 1024-1030
22. Tomiyama C, Higa A, Dalboni MA et al. The impact of traditional and non-traditional risk factors on coronary calcification in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (9): 2464-2471
23. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Мнускина ММ. Факторы риска ИБС у больных, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология* 2002; 7 [Прил 1]: 7-13
24. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Huang JJ. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (3): 494-501
25. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintains hemodialysis. *JAMA* 2002; 287 (12): 1548-1555
26. London GM. Vascular disease and atherosclerosis in uremia. *Nefrologia* 2005; 25 [Suppl 2]: 91-95
27. Converse RL, Jacobson TN, Toto RD et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *New Engl J Med* 1992; 327 (27): 1912-1918
28. Johansson M, Flam M, Rundquist B et al. Increased sympathetic nerve activity in renovascular hypertension. *Circulation* 1999; 99 (9): 2537-2542
29. Rahman SN, Abraham WT, Van Putten VJ et al. Increased norepinephrine secretion in patients with the nephrotic syndrome and normal glomerular filtration rates: evidence for primary sympathetic activation. *Am J Nephrol* 1993; 13 (3): 266-270
30. Cerasola G, Vecchi ML, Mule G et al. Sympathetic activity and blood pressure pattern in autosomal dominant polycystic kidney disease hypertensive. *Am J Nephrol* 1998; 18 (5): 391-398
31. Tinucci T, Abrahao AB, Santello JL, Mion D. Mild chronic insufficiency induces sympathetic overactivity. *J Hum Hypertens* 2001; 15 (6): 401-406
32. Klein IH, Ligtenberg G, Neumann J et al. Sympathetic nerve activity inappropriately increased in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (12): 3239-3244
33. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S et al. Plasma norepinephrine predict survival and incident cardiovascular events in patients with end stage renal disease. *Circulation* 2002; 105 (11): 1354-1359
34. Adams KF. Pathophysiologic role of renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems in heart failure. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61[Suppl 2]: S4-S13
35. Levitan D, Massry SG, Romoff M, Campese VM. Plasma catecholamines and autonomic nervous system function in patients with early renal insufficiency and hypertension. *Nephron* 1984; 36 (1): 24-29
36. Лифшиц НЛ, Кутырина ИМ. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе артериальной гипертензии при хронической почечной недостаточности. *Тер архив* 1999; 71 (6): 64-67
37. Volpe M, Savoia C, De Paolis P et al. The renin-angiotensin system as a risk factor and therapeutic target for cardiovascular and renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 [Suppl 3]: S173-S178
38. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in the cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 98 (1): 121-128
39. Stier CT, Chander RM, Rocha R et al. Aldosterone as a mediator in cardiovascular injury. *Cardiol Rev* 2002; 10 (2): 97-107
40. Rossi G, Boscaro M, Ronconi V, Funder JW. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16 (3): 104-107
41. Shichiri M, Hirata Y, Ando K et al. Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. *Hypertension* 1990; 15 (5): 493-496
42. Liakopoulos V, Wurth P, Mertens PR et al. Endothelin-1 plasma levels in hemodialysis treatment – the influence of type 2 diabetes. *Ren Fail* 2005; 27 (5): 515-522
43. Monacsi D, Maqyar J, Tamas B, Nanasi PP. Effect of endothelins on cardiac and vascular cells: new therapeutic target for the future? *Curr Vasc Pharmacol* 2004; 2 (1): 53-63
44. Van der Harst P, Smilde TD, Buikema H et al. Vascular function and mild renal impairment in stable coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26 (2): 379-384
45. Teerlink T. ADMA metabolism and clearance. *Vasc Med* 2005; 10 [Suppl 1]: S73-S81
46. Kielstein JT, Boger JH, Bode-Boger SM et al. Marked increase of asymmetrical dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (1): 170-176
47. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R et al. Asymmetrical dimethylarginine, C-reactive protein and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (2): 490-496
48. Nanayakkara PW, Teerlink T, Stehouwer CD et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration is independently associated with carotid intima-media thickness and plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM) concentration in patients with mild to moderate renal failure. *Kidney Int* 2005; 68 (5): 2230-2236
49. Zoccali C, Mallamaci F, Maas R et al. Left ventricular hypertrophy, cardiac remodelling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62 (1): 339-345
50. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358 (9299): 2113-2117
51. Jakubowski H. Pathophysiological consequences of homocysteine excess. *J Nutr* 2006; [Suppl 6]: S1741-S1749
52. Dayal S, Lentz SR. ADMA and hyperhomocysteinemia. *Vasc Med* 2005; 10 [Suppl 1]: S27-S33
53. Garibotto G, Sofia A, Valli A et al. Causes of hyperhomocysteinemia in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2006; 21 (1): 3-7
54. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Голубев ПВ и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология* 2005; 9 (2): 48-52
55. Menon V, Sarnac MJ, Greene T et al. Relationship between homocysteine and mortality in chronic kidney disease. *Circulation* 2006; 113 (12): 1572-1577
56. Buccianti G, Baragetti I, Bamonti F et al. Plasma homocysteine levels and cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Nephrol* 2004; 17 (3): 405-410
57. Anan F, Takahashi N, Shimomura T et al. Hyperhomocysteinemia is a significant risk factor to silent cerebral infarction in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Metabolism* 2006; 55 (5): 656-661
58. Abdel-Raheem MM, Hebert B, Potti A et al. Hyperhomocysteinemia and risk of thromboembolic phenomenon in patients with chronic renal disease. *Thromb Res* 2002; 105 (4): 299-302
59. Astor BC, Muntner P, Levin A et al. Association of kidney function with anemia. *Arch Intern Med* 2002; 162 (12): 1401-1408

60. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK et al. The prevalence of anaemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (9): 1501-1510
61. Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT et al. Effect of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (6): 1803-1810
62. Astor BC, Coresh J, Heiss G et al. Kidney function and anemia as risk factor for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2006; 151(2): 492-500
63. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (1): 53-61
64. Li S, Foley RN, Collins AJ. Anemia, hospitalization and mortality in patients receiving peritoneal dialysis in the United States. *Kidney Int* 2004; 65 (5): 1864-1869
65. Solomon SD, Rice MM, Jablonski K et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation* 2006; 114 (1): 26-31
66. Nakamura T, Kanno Y, Takenaka T et al. Angiotensin receptor blockers reduces the risk of congestive heart failure in elderly hypertensive patients with renal insufficiency. *Hypertens Res* 2005; 28 (5): 415-423
67. Takanashi A, Takase H, Toriyama T et al. Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis – a randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (9): 2507-2512
68. Abbot KC, Trespalacios FC, Agodoa CY et al. β -Blocker use in long-term dialysis patients. *Arch Intern Med* 2004; 164 (22): 2465-2471
69. Nakayama M, Ishii A, Takeuchi F, Nakano H. Efficacy of additional low-dose carvedilol in maintenance hemodialysis patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *J Cardiol* 2006; 47 (6): 285-291
70. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (7): 2006-2016
71. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Group. K/DOQI guidelines for management of dyslipidemias in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 [Suppl]: S1-S91
72. Wanner C, Krane V, Mars W et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353 (3): 238-248

Поступила в редакцию 06.06.2006 г.
Принята в печать 10.09.2006 г.

© Ю.А.Борисов, Э.Б.Лебедева, В.Н.Спиридонов, Е.Д.Суглобова, 2007
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:612.014

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

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ВНЕШНЕМУ ДЕЙСТВИЮ КАНАЛОФОРМЕРА КАК ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН ПАЦИЕНТОВ ГЕМОДИАЛИЗА

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

RESISTANCE TO EXTERNAL ACTION OF A CHANNEL FORMER AS A CHARACTERISTIC OF CELL MEMBRANES OF HEMODIALYSIS PATIENTS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Целью настоящего исследования явилась разработка нового теста, позволяющего оценить состояние билипидного слоя эритроцитарных мембран у пациентов, получающих лечение регулярным гемодиализом в различных внешних условиях и при влиянии на мембраны различных эффекторов на фоне воздействия каналоформера. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали группу из 147 человек (78 мужчин и 69 женщин, средний возраст – $43,9 \pm 1,4$ года), получавших заместительную терапию регулярным гемодиализом. Контрольной группой служили добровольцы. Эритроциты отделяли от плазмы путем центрифугирования. Полученный осадок эритроцитов отмывали от плазмы и переносили в ячейки, содержащие либо модельный солевой раствор, либо аутологичную плазму. В качестве провокатора трансмембранных потоков Na^+ и K^+ использовали нистатин ($3,0 \cdot 10^{-4} \text{M}$). Эффекторами эритроцитарной мембраны в экспериментах служили убаин ($5,60 \cdot 10^{-4} \text{M}$), эритропоэтин и мембраноактивные компоненты аутологичной плазмы крови. В качестве лизирующего агента использовали сапонин. Определение внеклеточной концентрации K^+ производили методом ионометрии с использованием ионоселективных электродов и ионоселективные полевые транзисторы с фотополимеризуемыми полиуретановыми мембранами. Для оценки резистентности эритроцитов к внешнему действию каналоформера применяли новый показатель – «интегральный нормированный выход K^+ », который рассчитывали для разных временных промежутков после внесения нистатина. При определении данного показателя вычисляли площадь области диаграммы, расположенной под кривой зависимости нормированной концентрации K^+ во времени. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлены значимые различия интегрального нормированного выхода K^+ для эритроцитов здоровых доноров и больных с ХПН, получающих лечение регулярным гемодиализом при инкубации клеток во внеклеточной среде различного состава и при воздействии различных по своей природе эффекторов. Показано наличие иного механизма взаимодействия убаина с плазматической мембраной помимо классического ингибирования Na^+ , K^+ -АТФазы, приводящего к парадоксальному мембраностабилизирующему эффекту, наблюдаемому для эритроцитов пациентов гемодиализа. Установлено дестабилизирующее действие эритропоэтина при непосредственном его влиянии на эритроциты. Выявлен сильный мембранопротекторный эффект компонентов аутологичной плазмы, характерный как для эритроцитов здоровых доноров, так и для клеток пациентов гемодиализа. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Интегральный нормированный выход K^+ является достаточно информативным клинико-лабораторным показателем и может с успехом применяться для оценки качества плазматических мембран у больных, получающих заместительную терапию хроническим гемодиализом.

Ключевые слова: регулярный гемодиализ, плазма крови, эритроцит, мембраны, каналоформеры, калий, эритропоэтин, ионометрия.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to develop a new test allowing assessment of the bilipid layer of erythrocyte membranes in patients on regular hemodialysis in different environmental conditions and under the influence of different effectors on the membranes against the background of the action of a channel former. **PATIENTS AND METHODS.** Under examination there were 147 patients (78 men and 69 women, mean age 43.9 ± 1.4 years) treated by substitution therapy with regular hemodialysis. The control group consisted of volunteers. The erythrocytes were separated from plasma by centrifugation. The sediment was washed from plasma and transferred into wells containing either model saline or autologous plasma. Nistatin ($3.0 \cdot 10^{-4} \text{M}$) was used as a promoter of transmembrane currents of Na^+ and K^+ . Uabain ($5.60 \cdot 10^{-4} \text{M}$), erythropoietin and membrane active components of autologous blood plasma were taken as effectors of the erythrocyte membrane in experiments. Saponin was used as a lysing agent. Extracellular concentration of K^+ was determined by the method of ion-metry using ion-selective electrodes and ion-selective field transistors with photopolymerisable polyurethane membranes. The resistance of erythrocytes to an external action of the channel former was assessed by a new index – “the integral normalized outcome of K^+ ” which was calculated for different time intervals after administration of nistatin. When determining this index the diagram area under the curve of dependence of the normalized K^+ concentration in time was calculated. **RESULTS.** Considerable differences of the integral normalized outcome of K^+ were detected for the erythrocytes of healthy donors and patients with CRF treated by regular hemodialysis during the incubation of cells in the extracellular medium of different composition and exposed to effectors of different nature. Another mechanism of the interaction of uabain with plasma membrane was shown in addition to classical inhibition of Na^+ , K^+ -ATPase resulting in a paradoxical membrane-stabilizing effect observed in erythrocytes of hemodialysis patients. A destabilizing effect of erythropoietin

was established under its direct influence on erythrocytes. A strong membrasne-protecting effect of the components of autologous plasma was found characteristic of both the erythrocytes of healthy doors and the cells of hemodialysis patients. **CONCLUSION.** The integral normalized outcome of K^+ is a sufficiently informative clinico-laboratory index and can be successfully used for the assessment of plasma membrane quality in patients treated by substitution therapy with regular hemodialysis.

Key words: hemodialysis, blood plasm, erythrocyte, membranes, channelformers, potassium, erythropoietine, ionometry.

ВВЕДЕНИЕ

Известен целый класс веществ, обозначаемых термином «каналоформеры», которые при встраивании в бислой плазматической мембраны способны образовывать неселективные поры или каналы (понятие «каналы» может включать в себя как собственно поры, так и селективные каналы). К их числу относятся как неполярные, так и амфифильные молекулы, характеризующиеся эффективным взаимодействием с мембранами. При этом амфифильные молекулы, обладая четко выраженными полярными и неполярными частями, в больших концентрациях могут действовать как детергенты и разрушать бислой [1]. При детальном анализе закономерностей формирования гидрофильных структур под действием порообразующих гемолизинов показано, что коллоидно-осмотический механизм процесса способствует формированию в плазматической мембране водонаполненных пор небольшого размера, протекающему достаточно мягко с сохранением целостности мембраны [2, 3].

При моделировании процессов трансмембранного переноса веществ в большинстве случаев используют искусственные фосфолипидные бислои, которые являются очень удобными и простыми экспериментальными объектами, однако в отношении проницаемости для одних и тех же веществ они кардинально отличаются от нативных мембран. Выявление таких различий, зафиксированных еще несколько десятилетий назад, привело к расширению представлений о механизмах функционирования ионных каналов, как селективных, так и неселективных [4, 5]. К настоящему времени вопросы о возможностях моделирования канальной проницаемости, в основном, решены [6–10]. Одним из наиболее интересных достижений здесь является расшифровка последовательности действия воротного («gating») механизма работы мембран-

ных транспортных туннелей. На примере ионных каналов, сформированных в бислойных липидных мембранах антибиотиком сирингомицином Е (циклический липодепептид, продуцируемый фитопатогенными бактериями), подробно рассмотрена зависимость проводимости канала (в данном случае – анионная) от концентрации электролита в окружающей среде [11]. Широкому обсуждению подверглась и многоуровневая организация зон проводимости – вариабельность их состояния при различных количествах переносимых ионов. Подобная кластерность характерна и для многих каналов клеточных мембран [12], и часто рассматривается как результат кооперативного конформационного открывания сразу нескольких проводящих единиц [13]. Кроме того, показано существование некоего «абсолютно непроводящего» состояния системы, и тем самым подтвержден феномен инактивации, обозначенный для сирингомициновых каналов [в 14] и характерный не только для билипидных модельных мембран, но и для эритроцитарных [15, 16]. Результаты последующих экспериментов показали, что в воротном механизме принимают участие заряженные группы мембранообразующих липидов, при этом вклад их дипольных моментов достаточно существен [17–19].

Значительно раньше (в середине 70-х годов прошлого века) началось изучение процесса модификации мембран другими каналоформерами – грамицидином и двумя полиеновыми антибиотиками – амфотерицином В и нистатином (рис.1).

Модель канала, образованного гидрофобным пептидом грамицидином А, состоит из двух молекул антибиотика в положении «голова к голове». Проводимость такого катион-селективного канала достаточно велика ($\approx 30 \text{ нСм/1 канал}$). И хотя, например, размеры анионов Cl^- достаточно малы, что позволяет им пройти через такую пору, но из-

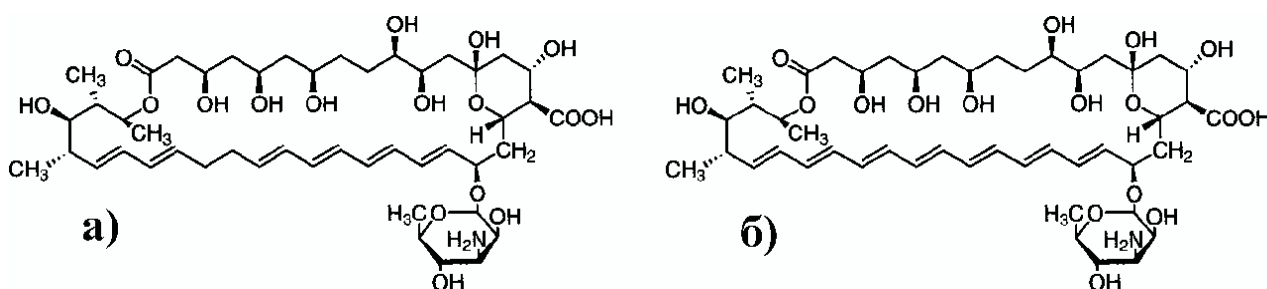


Рис.1. Строение нистатина (а) и амфотерицина В (б).

за электростатического отталкивания анионов и диполей, образуемых карбонильными группами и формирующих ворота канала, их транспорт не осуществляется [20]. Поскольку диаметр грамицидинового канала составляет всего 4 ангстрема, через него происходит лишь однорядная диффузия ионов [21] и, кроме того, транспортируемый катион должен быть частично дегидратированным. Сам по себе процесс открывания/закрывания грамицидинового канала реализуется в результате ассоциации мономеров, образующих димер, или, возможно, через создание некоего конгломерата димеров и, наконец, их диссоциации. Время жизни димера составляет в среднем от 10 мс до 10 с и зависит от липидного состава мембраны.

В середине 80-х годов D.C. Tosteson [22] высказана идея о процессе инактивации грамицидинового канала во времени. Согласно этому представлению, для канала, кроме циклического процесса открывания/закрывания, характерен еще и механизм полного прекращения его функционирования как транспортной единицы. Изначально существование такого процесса стабилизации мембраны (repairing the membrane или self-treatment) рассматривалось только в рамках бислойных моделей, но несколько позднее уменьшение проводимости канала во времени было выявлено и для эритроцитарных мембран, модифицированных грамицидином А [23–25]. При этом показано, что при уменьшении содержания холестерина в мембранах красных кровяных клеток скорость инактивации значительно снижается. Однако связать этот эффект с конденсирующим влиянием последнего на липидный бислой не удалось. Замена же самого холестерина на аналогично действующие 7-дегидрохолестерин или эргостерин приводило к блокированию канала формой активности грамицидина. Поэтому одной из наиболее вероятных причин существования self-treatment'a в настоящее время считают латеральную диффузию фосфолипидов, подобно тому как это наблюдается при затекании гидрофильной поры.

Несколько менее подробно изучено поведение каналов, формируемых в холестеринсодержащих мембранах представителями другой группы каналоформеров – полиеновыми антибиотиками амфотерицином В и нистатином. Диаметр формируемой ими гидрофильной поры составляет примерно 8 ангстрем. Форма такого канала предполагает наличие двух цилиндрических полупор, каждая из которых собрана из 8–10 молекул полиена, чередующихся с молекулами холестерина. Гидроксилированные части молекул обращены внутрь, наружная поверхность цилиндра неполярна. Таким образом, в

целом структура амфифильна [26]. В серии работ отечественных авторов показано, что амфотерициновые и нистатиновые каналы неселективны, а степень модификации мембраны (охарактеризованная как степень изменения ее проницаемости) в значительной мере зависит от концентрации антибиотика по обе стороны бислоя. В случае «двустороннего» воздействия полиенов скорость модификации значительно возрастает, поскольку в этих условиях полупоры, собираемые в монослоях, гораздо быстрее объединяются в проводящие каналы [27–31]. В силу некоторых различий в строении молекул амфотерицина В и нистатина (см. рис. 1) – у последнего в негидроксилированном участке цепи отсутствует одна из двойных связей, существуют различия и в проводимости формируемых ими каналов: одинаковая проводимость мембраны достигается только в случае, когда концентрация нистатина в 5 раз превышает таковую для амфотерицина В [32].

Несколько позднее Х.М. Касумов и О.К. Малафриев указывали на снижение проводимости амфотерициновых каналов во времени, происходящее, по их мнению, из-за «распада проводящего комплекса до непроводящих мономерных единиц антибиотиков и дефектных структур в мембране» [33]. Однако в последующие годы это направление исследований не было форсировано.

В 90-х годах прошлого века авторами настоящей работы было предпринято изучение особенностей функционирования мембран эритроцитов, ресуспендированных в солевых средах и в нативной плазме при их модификации нистатином [34, 35]. В ходе этих исследований была продемонстрирована зависимость интенсивности утечки ионов от концентрации антибиотика в пробе. Инактивация формируемых неселективных гидрофильных каналов рассматривалась и ранее, но только лишь в контексте функционирования систем активного транспорта ионов как один из механизмов сопротивления холестеринсодержащей мембраны агрессии каналоформера. В настоящее время стало очевидным, что определение резистентности эритроцитарной мембраны по отношению к внешнему воздействию каналоформера может быть использовано как диагностический тест для оценки состояния билипидного слоя мембран у больных с терминальной стадией ХПН, получающих лечение регулярным гемодиализом.

Представляемые исследования – результат многолетней работы. Их основной целью явилось применение интегрального электролитного показателя, определенного в ходе экспериментов, в качестве клинко-лабораторной характеристики состояния клеточных мембран пациентов гемодиализа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

При изучении резистентности эритроцитов по отношению к внешнему воздействию каналоформера обследовали группу из 147 человек (78 мужчин и 69 женщин, средний возраст – $43,9 \pm 1,4$ года), получавших заместительную терапию регулярным гемодиализом. Контрольной группой служили добровольцы (12 мужчин и 12 женщин, средний возраст – $42,3 \pm 1,3$ года). По возрастному и половому составу исследуемая и контрольная группы достоверно не отличались друг от друга ($t = 1,09$; $\chi^2 = 0,001$ соответственно).

В исследуемой группе у 121 человека в качестве основной патологии был диагностирован хронический гломерулонефрит, у 3 человек – первичный хронический пиелонефрит, у 12 человек – диабетический нефросклероз, у 5 – поликистоз и вторичный пиелонефрит, и у 4 человек – прочие заболевания почек.

Сеансы стандартного бикарбонатного гемодиализа выполнялись с применением аппаратов «искусственная почка» производства Fresenius мод. 4008B и 4008H, Braun HD-Secura Ver He A, Hospal Integra и Bellco Formula 2000 с применением полисульфоновых полиметилметакрилатных диализаторов и диализаторов с мембраной из синтетически модифицированной целлюлозы площадью $1,3-1,8$ м². Скорость потока крови составляла в среднем 300 мл/мин, диализирующего раствора – 500 мл/мин. Сеансы проводились 3 раза в неделю по 4 – 4,5 часа. Количество полученных сеансов колебалось от 3 до 2580 и составляло в среднем $560,5 \pm 49,4$.

При изучении влияния аутологичной плазмы на резистентность мембран эритроцитов при действии на них нистатина из указанного контингента больных выделили группу из 114 человек (57 мужчин и 57 женщин, средний возраст – $44,3 \pm 1,5$ лет). В указанной группе у 103 пациентов в качестве основного заболевания был диагностирован хронический гломерулонефрит, у 8 – диабетический нефросклероз, у двоих – первичный хронический пиелонефрит, и у одного – поликистоз почек.

У 40 больных (24 мужчины и 16 женщин, средний возраст – $42,2 \pm 2,1$ года) исследовалось влияние эритропоэтина на выход калия из эритроцитов при внешнем действии каналоформера. Из них у 38 человек был установлен хронический гломерулонефрит, у одного больного – поликистоз почек и вторичный пиелонефрит, и еще у одного – прочие заболевания. В данной группе количество полученных сеансов гемодиализа составило в среднем $323,5 \pm 59,0$.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАБОЧЕЙ ПРОБЫ

Эритроциты из свежей гепаринизированной крови пациентов гемодиализа (взятой до и после сеанса) и здоровых доноров отделяли от плазмы путем центрифугирования (3000 об/мин, 4°C, центрифуга PC-6) в течение 10 мин. Полученный осадок эритроцитов дважды отмывали от плазмы раствором Моргана [36] при центрифугировании в прежних условиях. По 1 мл полученной эритроцитарной массы переносили в ячейки и добавляли либо 0,5 мл раствора Моргана, либо 0,5 мл аутологичной плазмы, в зависимости от условий эксперимента.

В качестве провокатора трансмембранных потоков Na^+ и K^+ использовали нистатин – каналоформер, антибиотик полиенового ряда. 0,04 мл его раствора в перегнанном диметилформамиде концентрацией 5 мг/мл ($3,0 \cdot 10^{-4}$ М) вносили в ячейку для индуцирования интенсивного выхода внутриклеточного K^+ во внешнюю среду по сформированным каналам. Концентрация нистатина в пробе, таким образом, составляла 0,222 мг/мл внеклеточной жидкости. Указанная концентрация была подобрана с учетом результатов описанных экспериментов [34]. Поскольку скорость изменения внеклеточной концентрации K^+ сильно зависит от количества организованных в эритроцитарной мембране каналов и, следовательно, от концентрации каналоформера в пробе, именно такое содержание антибиотика явилось оптимальным для полной регистрации кинетической зависимости. Продолжительность эксперимента в этих условиях составляла примерно 1 ч от момента внесения нистатина в пробу.

Эффекторами эритроцитарной мембраны в экспериментах служили следующие вещества:

1. Уабаин – специфический ингибитор Na^+ , K^+ -АТФазы. 0,04 мл его раствора в деионизированной воде (14,6 мг/мл деионизированной воды) добавляли в ячейку за 10 мин до внесения туда раствора нистатина. В «безуабаиновые» ячейки при этом вносили 0,04 мл деионизированной воды.

2. Рекормон – рекомбинантный человеческий эритропоэтин, пептид с молекулярной массой 34 кДа. Препарат производства Boeinger Mannheim во флаконах емк. 0,5 мл; одна терапевтическая доза – 2000 IU или 36,6 мг чистого вещества. В экспериментах в ячейку вносили 0,04 мл его готового раствора, что соответствовало 160 IU. Таким образом, конечная концентрация препарата в ячейке в 24 раза превышала таковую, достигаемую в плазме крови при его однократном внутривенном введении. Уровень содержания эритропоэтина в рабочей пробе выбирали с тем расчетом, чтобы его концентрация имела такой же порядок, что и содержание остальных эффекторов, т.е. чтобы количество его молекул и мо-

лекул других агентов, взаимодействующих с одной клеткой, было примерно одинаковым.

3. Мембраноактивные компоненты, входящие в состав аутологичной плазмы крови.

В качестве ячеек применялись фторопластовые боксы с внутренним диаметром 12 мм, в пластиковых крышках которых закреплялись либо ионоселективные электроды (диаметр корпусов 4мм), либо ионселективные полевые транзисторы (ИСПТ) (пластина толщиной 0,8мм), и электролитические мостики [37]. Растворы эффекторов вносили в ячейку через специальные отверстия. Туда же вносили раствор сапонина, что вызывало достаточно быстрый лизис эритроцитов; для обеспечения тотального лизиса эритроцитов применяли также замораживание-оттаивание ячеек.

Ячейки помещали в жидкостной термостат 1ТЖ-003, снабженный шейкером; все определения, как и предварительные калибровки датчиков, производили при 37°C.

Определение э.д.с. выстраиваемых рабочих гальванических элементов производили на иономере И-130 (в случае использования в качестве датчиков ионоселективных электродов) и на специальном устройстве, разработанном в Барселонском институте микроэлектроники (в случае применения ИСПТ).

Квалификация всех использованных реактивов была не ниже «ХЧ».

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕЛИЧИНЫ ИНТЕГРАЛЬНОГО НОРМИРОВАННОГО ВЫХОДА КАЛИЯ

На рис. 2 приведены кинетические зависимости изменения внеклеточной концентрации K^+ при действии нистатина на эритроциты больных с ХПН, получающих терапию регулярным гемодиализом. Результаты представлены в прямых координатах «время – нормированная концентрация K^+ во внеклеточной среде» ($C_{\text{норм.}K^+} = f(t)$). Необходимо отметить, что взаимное расположение концентрационных кривых оказалось весьма разнообразным и зависе-

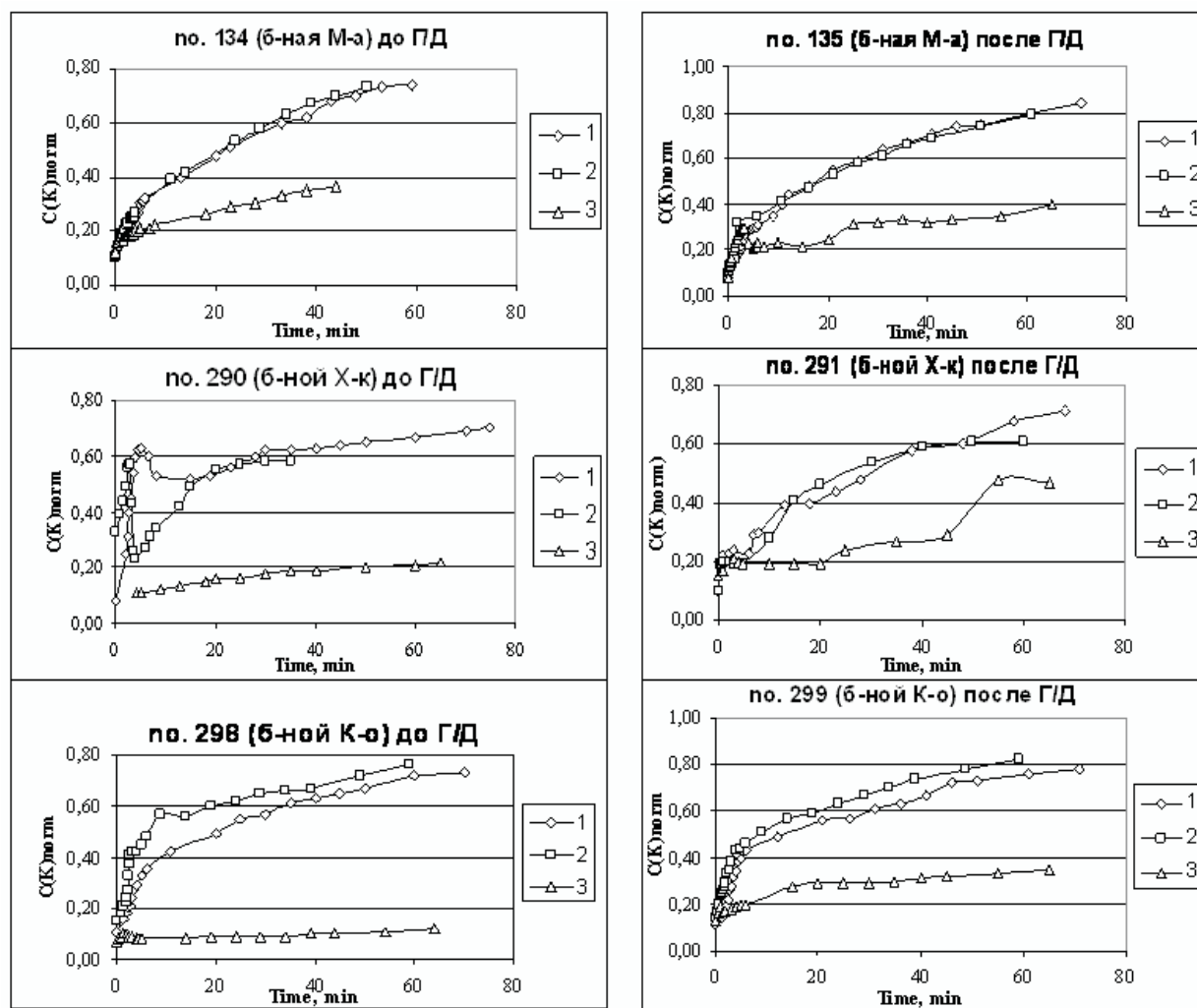


Рис.2. Кинетические зависимости изменения внеклеточной концентрации K^+ при действии нистатина на эритроциты больных с ХПН, получающих терапию регулярным гемодиализом. По оси ординат: $C(K)_{\text{норм}}$ – нормированная концентрация K^+ во внеклеточной среде. По оси абсцисс: Time, min – время в минутах, прошедшее с момента внесения в рабочую пробу нистатина. 1 – при действии только нистатина; 2 – при действии нистатина с предварительной инкубацией с убаином; 3 – при ресуспендировании в аутологичной плазме и действии нистатина.

ло от индивидуальных особенностей эритроцитов и плазмы крови конкретного пациента гемодиализа. Однако к числу общих признаков таких зависимостей можно отнести немонотонность, чрезвычайно затрудняющую их динамическое сглаживание как функции времени. Такая особенность оказалась характерной именно для крови больных, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом, по сравнению с эритроцитами и плазмой здоровых доноров. Поэтому расчет положения теоретических точек концентрации K^+ , соответствующих отсутствию резистентного ответа плазматических мембран на внешнее действие каналоформера, оказался задачей трудновыполнимой.

Для оценки указанной резистентности эритроцитов по отношению к нистатину мы предложили использовать другой показатель, получивший описательное название «интегральный нормированный выход K^+ », который рассчитывался следующим образом:

1. Нормировка внеклеточной концентрации K^+ . Несмотря на то обстоятельство, что рабочие ячейки готовили стандартно, и количество эритроцитов в пробах одной серии было примерно одинаковым (в каждой ячейке определяли значение гематокрита), для нивелирования возникающих различий величину концентрации K^+ , фиксируемую в каждый следующий момент, относили к конечному (лизисному) значению.

2. При определении «интегрального выхода K^+ » вычисляли площадь области диаграммы, расположенную под кривой зависимости «нормированной концентрации K^+ » от времени.

Для характеристики быстрых процессов рассчитывали «интегральный нормированный выход K^+ » за 3 и 10 минут, прошедших с момента внесения в пробу нистатина. Для описания эффекта резистентности в целом более адекватными представлялись временные интервалы от 25-й до 35-й минуты от начала воздействия каналоформера и от 40-й до 45-й минуты (рис. 3).

Некоторая часть экспериментальных кривых носила инверсионный характер, в других же опытах инверсия временных концентрационных зависимостей не отмечалась [38]. Для оценки глубины или площади инверсии (фактически – непосредственной демонстрации функционирования активного притивогradientного транспорта) требуется построить виртуальный теоретический вариант кинетической кривой, отвечающий исключительно процессу пассивной диффузии ионов по нистатиновым каналам. Для этого мы попытались использовать прием линеаризации. Однако, ни при использовании сплайн-функции, ни функции степен-

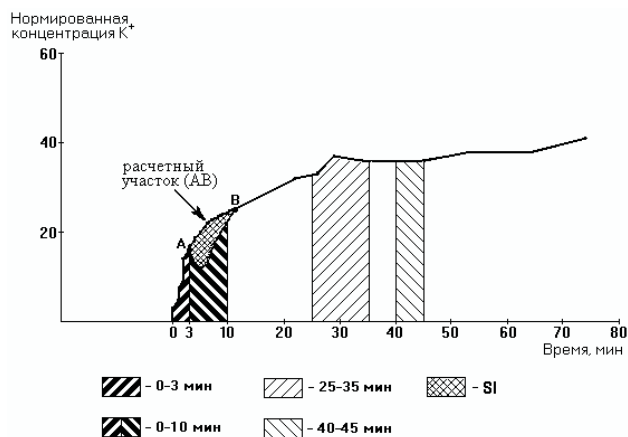


Рис.3. Определение интегрального нормированного выхода K^+ . По оси абсцисс: время, мин – время в минутах, прошедшее с момента внесения в рабочую пробу нистатина.

ного многочлена удовлетворительный результат не был достигнут, в особенности для крайних участков кинетических кривых. Поэтому была разработана специальная компьютерная программа, позволяющая построить участок кривой между точками A и B (рис. 3), соответствующими моментам изменения знака производной $S_{\text{норм.}K^+} = f(t)$. Местоположение точек A и B определялось для каждой экспериментальной кривой визуально. Теоретический участок кривой, расположенный между точками A и B, строился на основе координат этих точек.

Разность между площадями участка области диаграммы, расположенного под зависимостью, полученной расчетным путем, и участка под реальной опытной кривой $S_{\text{норм.}K^+} = f(t)$ и была определена как «площадь инверсии» (SI).

РЕЗУЛЬТАТЫ

ДЕЙСТВИЕ НИСТАТИНА НА ЭРИТРОЦИТЫ ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ

Величины интегрального нормированного выхода K^+ при действии каналоформера нистатина на эритроциты контрольной группы здоровых доноров ($n = 24$) представлены в табл. 1.

Во втором столбце приведены значения суммарного изменения внеклеточной концентрации K^+ за первые 3 и первые 10 минут, в промежутках времени от 25-й до 35-й минуты, и от 40-й по 45-ю минуты от момента внесения нистатина в пробу. В третьем столбце для тех же временных интервалов внесены значения, полученные для ячейки, в которой отмытые от плазмы эритроциты, ресуспендированные в растворе Моргана, предварительно экспонировались с убаином в течение 10 минут. В столбце 4 – результаты экспериментов, в ходе которых в суспензию клеток, отмытых солевым раствором, добавляли аутологичную плазму.

Как следует из данных, представленных в табл.

Интегральный нормированный выход калия для эритроцитов здоровых доноров ($\bar{X} \pm m$; Медиана, min – max)

Показатель	Доноры n = 24			t критерий Стьюдента
	(Ny)	(Ou + Ny)	(PI + Ny)	
0 – 3 мин	12,0 $\pm$ 1,1 12,1 (1,5-22,9)	14,6 $\pm$ 1,2 14,3 (1,6-30,5)*	4,7 $\pm$ 0,9 3,8 (0,4-21,2)*#	p<0,0001
0 – 10 мин	89,0 $\pm$ 6,1 91,7 (34,4-140,4)	105,4 $\pm$ 5,6 106,6 (43,6-151,2) *	39,9 $\pm$ 5,1 42,4 (7,0-88,6) *#	p<0,0001
25 – 35 мин	238,5 $\pm$ 12,1 249,7 (125,9-406,5)	272,2 $\pm$ 9,4 282,3 (181,5-345,2)*	96,8 $\pm$ 10,8 85,6 (25,5-227,9)*#	p<0,0001
40 – 45 мин	125,3 $\pm$ 6,7 128,2 (65,5-209,5)	143,6 $\pm$ 4,9 148,4 (94,0-179,7) *	50,2 $\pm$ 5,6 45,1 (9,2-115,3)*#	p<0,0001
SI	0,5 $\pm$ 0,5 0,0 (0,0-12,6)	Не определяется Не определяется	3,3 $\pm$ 2,9 0,0 (0,0-69,0)	p=0,772

Примечания: * – величина достоверно отличается от значения интегрального нормированного выхода K^+ для проб, в которые внесен только нистатин; # – величина достоверно отличается от значений интегрального нормированного выхода K^+ для проб, в которые нистатин внесен после предварительной инкубации с убаином.

Здесь и далее: (Ny) – величины, полученные при действии на эритроциты только нистатина; (Ou+Ny) – величины, полученные при действии на эритроциты, предварительно инкубированные с убаином; (PI+Ny) – величины, полученные при действии нистатина на эритроциты, ресуспендированные в аутологичной плазме крови.

1, в первые минуты после внесения нистатина в пробах, предварительно инкубированных с убаином, наблюдалось 18-20%-ное увеличение скорости выхода K^+ по сформированным каналам, по сравнению с пробами, в которых отсутствовал специфический ингибитор Na^+, K^+ -АТФазы. В дальнейшем различия между динамикой выхода K^+ из эритроцитов и при наличии убаина в пробе, и без него уменьшались: для периода стабилизации транспортных процессов (25-35 мин с момента внесения ни-

сестина в пробу) и в заключительной части фиксируемой кинетической зависимости (промежуток от 40-й до 45-й минуты) указанное превышение составляло 14%.
Распределение величин интегрального нормированного выхода K^+ для контрольной группы здоровых доноров является нормальным; проведенное сравнение по Стьюденту (попарно сопряженные коварианты) показало высокую достоверность описанных изменений.

Интенсивность выхода K^+ из клеток, ресуспен-

дированных в модельном растворе Моргана, на всех этапах регистрируемой кинетической зависимости оказалась в 2,5 – 3 раза выше, чем эта же величина для проб, в которые добавляли плазму крови. Различия между зафиксированными интегральными величинами высоко достоверны. Протективные свойства нативной среды сказывались не только на увеличении общей резистентности мембран по отношению к внешнему воздействию каналоформера, но также и на величине «площади инверсии»,

то есть интегральной величины уменьшения нормированного ионного выхода при наличии инверсии на кривой в координатах « $C_{\text{норм } K^+} - f(t)$ ». В убаино-вых же пробах инверсия и вовсе не была зафиксирована. Однако дисперсия результатов здесь очень велика и различия недостоверны.

ДЕЙСТВИЕ НИСТАТИНА НА ЭРИТРОЦИТЫ БОЛЬНЫХ ХПН, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ РЕГУЛЯРНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

В таблицах 2, 3 и 4 представлены результаты определения величин интегрального нормированного выхода K^+ из эритро-

Интегральный нормированный выход калия из эритроцитов здоровых доноров и эритроцитов пациентов гемодиализа до и после сеанса при действии нистатина ($\bar{X} \pm m$; Медиана, min-max)

Показатель	Доноры n = 24 (Ny)	Пациенты n = 147		Критерий U Манна-Уитни, p
		(Ny) _{до}	(Ny) _{после}	
		1	2	
0 – 3 мин	12,0 $\pm$ 1,1 12,1 (1,5-22,9)	23,0 $\pm$ 1,8 15,6 (0,1-120,5)	25,0 $\pm$ 2,4 14,7 (0,7-154,6)	$p_{1,2} = 0,088$ $p_{1,3} = 0,059$ $p_{2,3} = 0,517$
0 – 10 мин	89,0 $\pm$ 6,1 91,7 (34,4-140,4)	132,2 $\pm$ 8,4 104,9 (5,1-538,3)	141,2 $\pm$ 9,8 116,4 (10,5-774,5)	$p_{1,2} = 0,147$ $p_{1,3} = 0,104$ $p_{2,3} = 0,532$
25–35 мин	238,5 $\pm$ 12,1 249,7 (125,9-406,5)	312,7 $\pm$ 12,7 290,3 (44,1-741,5) *	321,3 $\pm$ 13,7 330,0 (11,1-909,8) *	$p_{1,2} = 0,044$ $p_{1,3} = 0,008$ $p_{2,3} = 0,616$
40-45 мин	125,3 $\pm$ 6,7 128,2 (65,5-209,5)	177,0 $\pm$ 6,6 174,8 (2,8-396,2) *	182,6 $\pm$ 7,3 181,2 (9,8-472,5) *	$p_{1,2} = 0,002$ $p_{1,3} = 0,001$ $p_{2,3} = 0,499$
SI	0,5 $\pm$ 0,5 0 (0,0-12,6)	24,3 $\pm$ 4,6 0 (0,0-329,6) *	25,6 $\pm$ 6,8 0 (0,0-758,2) *	$p_{1,2} = 0,006$ $p_{1,3} = 0,021$ $p_{2,3} = 0,635$

Примечания: * – величина достоверно отличается от значения, полученного для эритроцитов доноров.

Здесь и далее: (Ny)_{до} – величины, полученные при действии только нистатина на эритроциты, взятые до сеанса гемодиализа; (Ny)_{после} – величины, полученные при действии только нистатина на эритроциты, взятые после сеанса гемодиализа.

Интегральный нормированный выход калия из эритроцитов здоровых доноров и пациентов гемодиализа до и после сеанса при предварительной экспозиции с убаином и действии нистатина ($\bar{X} \pm m$; Медиана, min-max)

Показатель	Доноры n = 24 (Ou + Ny)	Пациенты n = 147		Критерий U Манна-Уитни, p
		(Ou+Ny) _{до}	(Ou+Ny) _{после}	
		1	3	
0 – 3 мин	14,6±1,2 14,3 (1,6-30,5)	24,5±2,2 14,0 (0,2-165,9)	21,2±1,6 13,4 (2,1-94,8)	p _{1,2} = 0,676 p _{1,3} = 0,848 p _{2,3} = 0,116
0 – 10 мин	105,4±5,6 106,6 (43,6-151,2)	136,6±9,4 101,9 (0,9-633,8)	128,4±8,3 105,2 (1,1-549,0)	p _{1,2} = 0,986 p _{1,3} = 0,931 p _{2,3} = 0,399
25 – 35 мин	272,2±9,4 282,3 (181,5-345,2)	308,3±15,5 272,3 (10,1-898,6)	309,2±14,4 166,7 (174,5-726,3)	p _{1,2} = 0,982 p _{1,3} = 0,749 p _{2,3} = 0,689
40 - 45 мин	143,6±4,9 148,4 (93,9-179,7)	171,1±8,2 152,6 (0,0-493,0)	174,4±7,9 162,0 (0,0-505,3)	p _{1,2} = 0,536 p _{1,3} = 0,259 p _{2,3} = 0,839
SI	0 0	23,5±5,1 0 (0,0-510,2) *	12,9±3,0 0 (0,0-283,5) *	p _{1,2} = 0,002 p _{1,3} = 0,018 p _{2,3} = 0,111

Примечания: * – величина достоверно отличается от значения, полученного для эритроцитов доноров.

Здесь и далее: (Ou+Ny)_{до} – величины, полученные при действии нистатина на эритроциты, предварительно инкубированные с убаином, взятые до сеанса гемодиализа; (Ou+Ny)_{после} – величины, полученные при действии нистатина на эритроциты, предварительно инкубированные с убаином, взятые после сеанса гемодиализа.

цитов больных ХПН, получающих лечение регулярным гемодиализом в сравнении с показателя-

у пациентов гемодиализа и до, и после сеанса величины 3-минутного выхода K⁺ в 2 раза, а 10-минутного – в полтора раза пре-

ми, зафиксированными для клеток здоровых доноров контрольной группы строго в тех же условиях эксперимента. В столбце 1 всех трех указанных таблиц приведены значения величин выхода K⁺ для контрольной группы, в столбце 2 – для пациентов гемодиализа до сеанса, а в столбце 3 – после него.

При действии нистатина на клетки, ресуспендированные в модельном растворе, с первых минут после внесения нистатина в пробу наблюдались значительные различия для эритроцитов доноров и пациентов диализа (см. табл. 2).

Однако следует отметить, что свойства клеток отдельных индивидуумов внутри группы больных существенно различались. Дисперсия здесь чрезвычайно велика и, несмотря на тот факт, что в среднем у пациентов гемодиализа и до, и после сеанса величины 3-минутного выхода K⁺ в 2 раза, а 10-минутного – в полтора раза превышали аналогичные показатели для контрольной группы, достоверность указанных различий отсутствовала.

На участке стабилизации кинетической зависимости в интервале от 25-й до 35-й минуты от момента внесения нистатина в пробу интегральный нормированный выход K⁺ у пациентов превышал соответствующие величины для здоровых доноров в 1,3-1,4 раза, и в данном случае различия в каналоформерной резистентности стали достоверными (312,7±12,73 и 321,3±13,65 против 238,5±12,12; p = 0,044 и p = 0,008 соответственно). То же можно сказать о значениях выхода K⁺ и в более отдаленный промежуток времени: от 40-й до 45-й минуты величины для клеток пациентов гемодиализа и до, и после сеанса дос-

Интегральный нормированный выход калия из эритроцитов здоровых доноров и эритроцитов пациентов гемодиализа при ресуспендировании клеток в аутологичной плазме и действии нистатина ($\bar{X} \pm m$; Медиана, min – max)

Показатель	Доноры n = 24 (PI + Ny)	Пациенты n = 114		Критерий U Манна-Уитни, p
		(PI+Ny) _{до}	(PI+Ny) _{после}	
		1	3	
0 – 3 мин	4,7±0,9 3,8 (0,4-21,2)	12,3±1,5 6,2 (0,1-77,5) *	8,5±1,0 5,4 (0,0-77,5) *	p _{1,2} = 0,007 p _{1,3} = 0,024 p _{2,3} = 0,163
0 – 10 мин	39,9±5,1 42,4 (7,0-88,6)	68,1±7,3 42,1 (1,4-500,9)	47,5±4,3 36,4 (0,7-342,6) #	p _{1,2} = 0,322 p _{1,3} = 0,821 p _{2,3} = 0,014
25 – 35 мин	96,8±10,8 85,6 (25,5-227,9)	153,0±12,2 121,5 (6,4-713,9) *	124,7±8,4 95,2 (5,8-550,3)	p _{1,2} = 0,046 p _{1,3} = 0,277 p _{2,3} = 0,055
40 - 45 мин	50,2±5,6 45,1 (9,2-115,3)	88,7±6,7 67,5 (4,4-393,4) *	73,8±4,8 60,7 (3,2-303,4) *	p _{1,2} = 0,004 p _{1,3} = 0,030 p _{2,3} = 0,063
SI	3,3±2,9 0,0 (0,0-69,0)	15,7±4,2 0,0 (0,0-313,0)	9,5±2,6 0,0 (0,0-147,5)	p _{1,2} = 0,118 p _{1,3} = 0,328 p _{2,3} = 0,203

Примечания: * – величина достоверно отличается от значения, полученного для эритроцитов здоровых доноров; # – величина достоверно различается до и после гемодиализа.

Здесь и далее: (PI+Ny)_{до} – величины, полученные при действии нистатина на эритроциты, ресуспендированные в аутологичной плазме крови, взятые до сеанса гемодиализа; (PI+Ny)_{после} – величины, полученные при действии нистатина на эритроциты, ресуспендированные в аутологичной плазме крови, взятые после сеанса гемодиализа.

товерно отличались от величин контрольной группы ($177,0 \pm 6,6$ и $182,6 \pm 7,3$ против $125,3 \pm 6,7$; $p=0,002$ и $p=0,001$ соответственно).

Площадь инверсии при действии нистатина на эритроциты больных с терминальной ХПН значительно отличалась от соответствующего показателя у здоровых доноров: если в контрольной группе эта величина составляет всего лишь 0,5, то и до, и после диализа обращение кинетических зависимостей радикально изменяло общие интегральные характеристики выхода K^+ из клеток. Что касается изменений, привнесенных самой гемодиализной сессией, то, несмотря на некоторое увеличение постдиализных показателей по сравнению с додиализными, достоверных различий между до- и постдиализными интегральными характеристиками не выявлено.

При предварительной инкубации эритроцитов с убаином – специфическим ингибитором Na^+ , K^+ -АТФазы (см. табл. 3), значения интегрального нормированного выхода калия, как и в случае действия на клетки только одного каналоформера для эритроцитов больных хронического гемодиализа в первые минуты после внесения нистатина в пробу, достоверно не отличались от величин, характеризующих контрольную группу, как до сессии, так и после нее. ($24,5 \pm 2,2$ и $21,2 \pm 1,6$ против $14,6 \pm 8,2$ соответственно).

Хотя по средним величинам превышение и в дальнейшем составляло от 13 до 30%, но дисперсия оказалась весьма велика, и в области стабилизации изменений внеклеточных концентраций достоверности различий не наблюдалось (для интервала «25–35 мин» – $308,3 \pm 15,5$ и $309,2 \pm 14,4$ против $272,2 \pm 9,4$ и для интервала «40–45 минут» – $171,1 \pm 8,2$ и $174,4 \pm 7,8$ против $143,6 \pm 4,9$).

Достоверно отличались от характеристик контрольной группы только величины площади инверсии: так, если у здоровых доноров при действии нистатина на клетки, экспонированные с убаином, уменьшения внеклеточной концентрации K^+ в ходе получасового наблюдения не зафиксировано (активный транспорт K^+ внутрь клеток не осуществляется), то у больных ХПН как до, так и после сеанса диализа инверсия кинетических кривых оно оказалось достаточно значимым (в табл. 3: $23,5 \pm 5,1$ и $12,9 \pm 3,0$; $p_{1,2} = 0,002$; $p_{1,3} = 0,018$ соответственно). Несмотря на то, что в среднем постдиализная площадь инверсии почти в два раза меньше, чем додиализная, эти величины достоверно не различались.

Результаты экспериментов при действии нистатина на эритроциты, отмытые от плазмы солевым модельным раствором и в ней же ресуспен-

дированные, оказались принципиально иными по сравнению с полученными для исключительно солевых проб. Здесь за первые три минуты, прошедшие после внесения нистатина, интегральный выход K^+ для эритроцитов гемодиализных больных превышал выход иона по сравнению с эритроцитами здоровых доноров в 2,6 раза до сеанса и почти в 1,8 раза после него. При этом зафиксированы достоверные различия величин, характеризующих контрольную группу и группу пациентов (в табл. 4: $12,3 \pm 1,5$ против $4,7 \pm 0,9$, $p_{1,2} = 0,007$, и $8,5 \pm 1,0$ против $4,7 \pm 0,9$, $p_{1,3} = 0,024$). Однако додиализные и постдиализные интегральные величины достоверно не отличались.

При оценке 10-минутных интегральных изменений следует отметить, что достоверные различия между характеристиками клеток здоровых доноров здесь не зафиксированы, и это несмотря на продолжающееся значительное превышение выхода K^+ по сравнению с контрольными значениями (в 1,8 раза до сеанса гемодиализа и в 1,2 раза после процедуры: $68,1 \pm 7,3$ и $47,5 \pm 4,3$ против $39,9 \pm 5,1$ соответственно). Однако наряду с этим, при определении интегральных изменений внеклеточных концентраций в ходе сеанса гемодиализа (додиализные $68,1 \pm 7,3$ против постдиализных $47,5 \pm 4,3$) $p_{2,3}$ оказалось равным 0,014.

Для области стабилизации процессов трансмембранного переноса ионов по нистатиновым каналам при ресуспендировании эритроцитов с добавлением аутологичной плазмы характерным оказалось значительное отличие в нормированном выходе K^+ у больных перед гемодиализной процедурой по сравнению со здоровыми донорами на фоне отсутствия достоверной разницы по этому показателю между донорами и пациентами после сеанса, а при сравнении величин $(PI+Nys)_{25-35 \text{ до}} = 153,0 \pm 12,2$ и $(PI+Nys)_{25-35 \text{ после}} = 124,7 \pm 8,4$ (см. табл. 4) $p_{2,3}$ оказалась равной 0,055.

В самой отдаленной части кинетической зависимости – через 45 минут от момента внесения нистатина в пробу, нормированный выход K^+ достоверно отличался от величин, описывающих состояние мембран донорских эритроцитов ($88,7 \pm 6,7$ против $50,2 \pm 5,6$; $p=0,004$ и $73,8 \pm 4,8$ против $50,2 \pm 5,6$; $p=0,030$) и до сеанса, и после него, однако достоверной разницы между до- и постдиализными значениями интегральных ионных выходов не выявлено.

Что же касается площадей инверсии кинетических зависимостей при ресуспендировании клеток с добавлением аутологичной плазмы, то несмотря на значительную разницу в средних показателях (в силу весьма высокой дисперсии

Таблица 5

Сравнительный анализ частоты встречаемости инверсии (в %) при действии только нистатина и при экспозиции с убаином на кривых зависимости « $C_{\text{нормK}^+}$ – время» для эритроцитов здоровых доноров и пациентов гемодиализа

Показатель	Доноры n = 24	Показатель	Пациенты n = 147	Критерий Фишера
(Ny)	4,2%	(Ny) _{до}	26,9%	p=0,005
(Ou+Ny)	0%	(Ny) _{после} (Ou+Ny) _{до} (Ou+Ny) _{после}	24,5% 31,3% 19,7%	p=0,030 p<0,001 p<0,001

результатов) достоверных различий ни между величинами, полученными для эритроцитов людей без почечной патологии, и пациентами гемодиализа, ни между до- и постдиализными пробами эритроцитов больных не зафиксировано.

ЧАСТОТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРИСУТСТВИЯ ИНВЕРСИИ ДЛЯ КИНЕТИЧЕСКИХ ЗАВИСИМОСТЕЙ ИНТЕГРАЛЬНОГО НОРМИРОВАННОГО ВЫХОДА K^+ .

Данные по частоте наличия инверсии для кинетических зависимостей внеклеточной концентрации K^+ приведены в табл. 5.

Из указанных данных следует, что при внешнем воздействии каналоформера на эритроциты больных, получающих терапию регулярным гемодиализом, интенсивное противодействие пассивной ионной диффузии по трансмембранным каналам и до, и после сеанса гемодиализа встречалось достоверно чаще, чем это наблюдалось при действии нистатина на клетки здоровых доноров (26,9% и 24,5% против 4,2%; p=0,005 и p=0,030 соответственно). В случае предварительной инкубации с убаином инверсия у здоровых доноров практически не встречалась вообще, тогда как в случае экспериментов с эритроцитами пациентов гемодиализа, взятыми до сеанса, она наблюдалась даже чаще, чем в опытах с «чисто нистатиновыми» пробами. Частота встречаемости процесса противогradientного транспорта в «убаиновых» пробах у больных хронического гемодиализа в десятки раз превышала таковую, наблюдающуюся у здоровых доноров. Напротив, для отмытых клеток, ресуспендированных с добавлением аутологичной плазмы, несмотря на численное преобладание инверсионных вариантов в случае проб с эритроцитами гемодиализных больных, взятыми как до, так и после процедуры гемодиализа, по сравнению со здоровыми донорами достоверных отличий не зафиксировано (22,1% и 15,9% против 8,3%; p=0,162 и p=0,526 соответственно) (табл. 6).

Таблица 6

Сравнительный анализ частоты встречаемости инверсии (в %) при действии только нистатина и в присутствии аутологичной плазмы крови на кривых зависимости « $C_{\text{нормK}^+}$ – время» для эритроцитов здоровых доноров и пациентов гемодиализа

Показатель	Доноры n = 24	Показатель	Пациенты n = 113	Критерий Фишера
(Ny)	4,2%	(Ny) _{до}	26,9%	p=0,005
(PI+Ny)	8,3%	(Ny) _{после} (PI+Ny) _{до} (PI+Ny) _{после}	24,5% 22,1% 15,9%	p=0,030 p=0,162 p=0,526

ЭФФЕКТОРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПО ОТНОШЕНИЮ К ВНЕШНЕМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ КАНАЛОФОРМЕРА НА МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ БОЛЬНЫХ С ХПН, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ РЕГУЛЯРНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ.

В качестве эффекторов, изменяющих проницаемость клеточных мембран эритроцитов человека, модифицированных нистатином, мы рассмотрели убаин, компоненты нативной плазмы крови и эритропоэтин (рекомбинантный человеческий эритропоэтин – препарат Recormon). Результаты экспериментов представлены в таблицах 7 и 8.

Как следует из данных, представленных в таблицах 7 и 8, в описываемых сериях экспериментов в качестве реперных служили величины интегрального нормированного выхода K^+ , полученные для опытов, в которых отмытые от плазмы солевым раствором Моргана и ресуспендированные в нем же клетки подвергались воздействию исключительно нистатина.

При оценке влияния на эритроциты специфического ингибитора Na^+, K^+ -АТФазы убаина, в первую очередь, следует отметить, что ни до, ни после сеанса гемодиализа предварительная 10-минутная экспозиция клеток с этим эффектором не приводила к достоверным отличиям выхода K^+ ни в первые минуты после внесения каналоформера (24,5±2,2 против 23,0±1,8 и 136,6±9,4 против 132,2±8,4, а также 21,2±1,6 против 25,0±2,4 и 128,±8,3 против 141,2±9,8) ни в области стабилизации кинетической зависимости (308,3±15,5 против 312,7±12,7, а также 309,2±14,4 против 321,3±13,7). По сравнению с экспериментами, проведенными на донорских эритроцитах, для которых, как следует из данных табл. 5, наблюдается достоверное увеличение внеклеточной концентрации K^+ при внесении в пробу нистатина после предварительной экспозиции с убаином, здесь, наоборот, для «убаиновых» проб средние интегральные величины,

Таблица 7

**Влияние эффе́кторов на интегральный нормированный выход калия из эритроцитов
до сеанса гемодиализа ($\bar{X} \pm m$; Медиана, min-max)**

Показатель	(Ny) _{до} n = 147	(Ou + Ny) _{до} n = 147	(Pl + Ny) _{до} n = 114	(Erp + Ny) _{до} n = 40	Критерий Фридмана
0 – 3 мин	23,0±1,8 15,6 (0,1-120,5)	24,5±2,2 14,0 (0,2-165,9)	12,3±1,5 6,2 (0,1-77,5) *#	57,7±5,8 22,4 (0,0-159,0) *\$	p<0,0001
0 – 10 мин	132,2±8,4 104,9 (5,1-538,3)	136,6±9,4 101,9 (0,9-633,8)	68,1±7,3 42,1 (1,4-500,9) *#	268,6±20,2 149,8 (0,0-663,7) *\$	p<0,0001
25 – 35 мин	312,7±12,7 290,3 (44,1-741,5)	308,3±15,5 272,3 (10,1-898,6)	153,0±12,2 121,5 (6,4-713,9) *#	468,9±22,0 408,3 (0,0-803,6) *\$	p<0,0001
40 – 45 мин	177,0±6,6 174,8 (2,8-396,2)	171,1±8,2 152,6 (0,0-493,0)	88,7±6,7 67,5 (4,4-393,4) *#	226,0±14,5 199,5 (0,0-598,5) \$	p<0,0001
SI	24,3±4,6 0,0 (0,0-329,6)	23,5±5,1 0,0 (0,0-510,2)	15,7±4,2 0,0 (0,0-313,0)	36,1±11,9 0,0 (0,0-294,4)	p=0,327

Примечания: * – величина достоверно отличается от значения интегрального нормированного выхода K^+ , полученного при действии только нистатина; # – величина достоверно отличается от значения интегрального нормированного выхода K^+ для проб, в которые нистатин внесен после предварительной инкубации с убаином; \$ – величина достоверно отличается от значения интегрального нормированного выхода K^+ при действии нистатина на эритроциты, ресуспендированные в аутологичной плазме.

Здесь и далее: (Erp+Ny)_{до} – величины, полученные при действии нистатина на эритроциты при предварительной инкубации с эритропозтином, взятые до сеанса гемодиализа.

наблюдающиеся для эритроцитов больных после сеанса гемодиализа, были даже несколько ниже, чем для «безубаиновых» ячеек, а в случае «до-диализных» проб практически совпадали.

При ресуспендировании отмытых эритроцитов, взятых у пациентов гемодиализа, с добавлением аутологичной плазмы, в данном случае рассматриваемой в качестве эффе́ктора, при последующем воздействии на мембраны нистатина, как и в случае опытов с донорскими клетками, подвергаемыми такой же процедуре, выход K^+ во внеклеточную среду в значительной степени нивелировался. Все величины, характеризующие интегральный нормированный выход K^+ – и в «додиализном» варианте, и в «последидиализном», достоверно отлича-

лись от значений, полученных для проб, где отмытые от плазмы и ресуспендированные в растворе Моргана клетки подвергались воздействию исключительно нистатина. Однако здесь присутствовали и некоторые различия в кинетике процессов: так, если до сеанса гемодиализа изменение внеклеточной концентрации K^+ в первые минуты после внесения нистатина в пробу в присутствии аутологичной плазмы составляло 50–53% от значений, зафиксированных для проб с солевым раствором (12,3±1,5 по отношению к 23,0±1,8; p<0,0001), то после процедуры соотношение интегральных величин снизилось до 34% (8,5±1,0 по отношению к 25,0±2,4; p<0,0001). В отдаленных временных областях значения несколько сближались: если до

Таблица 8

**Влияние эффе́кторов на интегральный нормированный выход калия из эритроцитов
после сеанса гемодиализа ($\bar{X} \pm m$; Медиана, min-max)**

Показатель	(Ny) _{после} n = 147	(Ou + Ny) _{после} n = 147	(Pl + Ny) _{после} n = 114	(Erp + Ny) _{после} n = 40	Критерий Фридмана
0 – 3 мин	25,0±2,4 14,7 (0,7-154,6)	21,2±1,6 13,4 (0,1-94,8)	8,5±1,0 5,4 (0,0-77,5) *#	54,5±4,5 43,6 (0,9-163,9) *#\$	p<0,0001
0 – 10 мин	141,2±9,8 116,4 (10,5-774,5)	128,4±8,3 105,2 (1,1-549,0)	47,5±4,3 36,4 (0,7-342,6) *#	261,3±12,7 189,3 (9,2-648,1) *#\$	p<0,0001
25 – 35 мин	321,3±13,7 330,0 (11,1-909,8)	309,2±14,4 166,7 (174,5-26,3)	124,7±8,4 95,2 (5,8-550,3) *#	481,3±16,0 435,6 (50,3-831,1) *#\$	p<0,0001
40 – 45 мин	182,6±7,3 181,2 (9,8-472,5)	174,4±7,9 162,0 (0,0-505,3)	73,8±4,8 60,7 (3,2-303,4) *#	222,9±15,2 170,8 (41,7-438,6) \$	p<0,0001
SI	25,6±6,8 0 (0,0-758,2)	12,9±3,0 0 (0,0-283,5)	9,5±2,6 0 (0,0-147,5)	27,2±12,3 0 (0,0-369,6)	p=0,224

Примечания: * – величина достоверно отличается от значения интегрального нормированного выхода K^+ , полученного при действии только нистатина; # – величина достоверно отличается от значения интегрального нормированного выхода K^+ для проб, в которые нистатин внесен после предварительной инкубации с убаином; \$ – величина достоверно отличается от значения интегрального нормированного выхода K^+ при действии нистатина на эритроциты, ресуспендированные в аутологичной плазме.

Здесь и далее: (Erp+Ny)_{после} – величины, полученные при действии нистатина на эритроциты при предварительной инкубации с эритропозтином, взятые после сеанса гемодиализа.

диализа интегральный нормированный выход K^+ от 25-й до 35-й минуты при использовании аутологичной плазмы при ресуспендировании составлял около 50% от величины, характеризующей чисто солевые пробы ($153,0 \pm 12,2$ по отношению к $312,7 \pm 12,7$), то постдиализные величины соотношения интегральных изменений внеклеточной ионной концентрации уменьшались до 40% ($124,7 \pm 8,4$ по отношению к $321,3 \pm 13,7$).

Прямое действие эритропоэтина как клеточного эффектора принципиально отличалось от действия и убаина, и компонентов нативной плазмы. При предварительной 10-минутной экспозиции клеток с рекормоном и последующем внесении нистатина интегральный нормированный выход K^+ в первые минуты после добавления каналоформера возрастал в 2–2,5 раза перед диализом и в 1,8–2,2 раза после сеанса по сравнению с исключительно нистатиновыми пробами ($57,7 \pm 5,8$ против $23,0 \pm 1,8$, $268,6 \pm 20,2$ против $132,2 \pm 8,4$ и $54,5 \pm 4,5$ против $25,0 \pm 2,4$, $261,3 \pm 12,7$ против $141,2 \pm 9,8$; $p < 0,0001$). В области же стабилизации кинетических зависимостей такие различия пропадали: интегрированный выход иона в период от 25-й до 35-й минуты, и с 40-й по 45-ю минуту в обоих случаях (и до, и после процедуры) составил 150% и 120% в «эритропоэтиновых» пробах по сравнению с «чисто нистатиновыми» соответственно ($468,9 \pm 22,0$ против $312,7 \pm 12,7$, $226,0 \pm 14,5$ против $177,0 \pm 6,6$ и $481,3 \pm 16,0$ против $321,3 \pm 13,7$, $222,9 \pm 15,2$ против $182,6 \pm 7,3$; $p < 0,0001$). Следует отметить, что все различия между обсуждаемыми величинами высоко достоверны.

В отношении площади инверсии кинетических зависимостей следует отметить, что, несмотря на значительную разницу между средними величинами при действии эффекторов облегченного канального транспорта K^+ , ни до, ни после сеанса достоверных отличий не выявлено.

ОЦЕНКА РАЗНОСТНЫХ ДОДИАЛИЗНЫХ И ПОСЛЕДИАЛИЗНЫХ ВЕЛИЧИН ИНТЕГРАЛЬНОГО НОРМИРОВАННОГО ВЫХОДА K^+ .

Особый интерес представляет сравнение разностных величин интегрального нормированного выхода K^+ при ресуспендировании эритроцитов в растворе Моргана и интегрального нормированного выхода K^+ при ресуспендировании клеток с добавлением аутологичной плазмы крови (см. табл. 9), поскольку именно эти переменные характеризуют состояние отмытой плазматической мембраны без нативного окружения и состояние мембраны, взаимодействующей с активными компонентами естественной среды пребывания эритроцита. Изменения, происходящие во время диализной процедуры, тем более важны, поскольку они отражают модификации поверхностных слоев при движении по экстракорпоральной системе кровообращения и взаимное влияние трансформированных молекул, находящихся на внешней поверхности, и «очищенного» в процессе детоксикации комплексов веществ жидкой фазы.

За первые три минуты, прошедшие с момента внесения в ячейку нистатина, указанная разностная величина после сеанса гемодиализа оказалась в 1,7 раза выше, чем до процедуры. Однако данные различия недостоверны. В дальнейшем, за 10 мин ($79,0 \pm 11,0$ против $50,7 \pm 10,0$), в периоды с 25-й по 35 минуту ($172,5 \pm 14,6$ против $134,9 \pm 15,3$), и с 40-й по 45-ю минуту ($97,2 \pm 8,2$ против $75,3 \pm 8,0$) с момента внесения нистатина в пробу, рассматриваемые отношения оказались достаточно высокими (они составили 150 – 130%) и значимыми.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки резистентности эритроцитов здоровых доноров по отношению к внешнему воздействию каналоформера всецело подтвердили адекватность выбранного показателя «интегральный нормированный выход калия».

Таблица 9

Разности интегральных нормированных выходов калия при действии нистатина на отмытые эритроциты, ресуспендированные в солевом растворе Моргана и в аутологичной плазме, до и после сеанса гемодиализа ($\bar{X} \pm m$; Медиана, min-max)

Показатель	(Ny) _{до} - ($PI+Ny$) _{до}	(Ny) _{после} - ($PI+Ny$) _{после}	Критерий Уилкоксона z (p)
0 – 3 мин	$7,1 \pm 2,1$ 4,6 (-61,6 – 77,9)	$12,6 \pm 2,3$ 6,9 (-43,3 – 152,2)	-1,75 (0,80)
0 – 10 мин	$50,7 \pm 10,0$ 34,1 (-439,1 – 413,2)	$79,0 \pm 11,0$ 57,7 (-217,3 – 769,5)	-2,02 (0,043)
25 – 35 мин	$134,9 \pm 15,3$ 137,5 (-525,7 – 543,5)	$172,5 \pm 14,6$ 172,2 (-283,4 – 666,8)	-2,47 (0,014)
40 – 45 мин	$75,3 \pm 8,0$ 78,1 (-251,9 – 311,5)	$97,8 \pm 8,2$ 96,4 (-187,4 – 395,7)	-2,43 (0,015)

При анализе изменений внеклеточной концентрации иона в соответствии с величинами коэффициентов диффузии через модифицированную клеточную мембрану показано, что в случае предварительной инкубации суспензии эритроцитов с убаином рост внеклеточной концентрации K^+ при последующем воздействии нистатина происходит более интенсивно по сравнению с пробами, неэкспонированными с этим специфическим ингибитором Na^+ , K^+ -АТФазы. Большее значение коэффициента диффузии в

случае инкубации с убаином, по-видимому, является следствием частичного или даже полного ингибирования убаин-чувствительной компоненты активного транспорта. Как уже обсуждалось, убаин не препятствует процессу инактивации нистатиновых каналов: латеральная диффузия, являющаяся единственным механизмом затекания пор на границе различных типов упаковок фосфолипидных цепей, при организации трансмембранного не-селективного дефекта не блокируется [38]. Следует отметить, что ингибирование активного транспорта становится более заметным при регистрации быстрых процессов, то есть в начальный период изменения внеклеточной концентрации K^+ после внесения в среду нистатина. По-видимому, снижение скорости переноса ионов при нарушении целостности гидрофильных структур несколько запаздывает во времени по сравнению с взаимодействием специфического ингибитора с калиевым сайтом Na^+, K^+ -АТФазы. «Площадь инверсии» при наличии в пробе убаина равна нулю, что вполне соответствует теоретическим представлениям. Стабилизация мембран эритроцитов, выражающаяся в почти трехкратном уменьшении динамики нарастания внеклеточной концентрации K^+ в случае добавления в ячейку аутологичной плазмы по сравнению с чисто «солевыми» пробами, скорее всего говорит об усилении в ее присутствии противодействия нативного гликокаликсного покрытия клеточной мембраны процессу каналообразования. С учетом чрезвычайно высокой скорости взаимодействия нистатина с мембраной эритроцита («посадки») и отсутствием его десорбции можно говорить не о нарушении связывания антибиотика, а о нерегулярности стерического расположения гидрофильных кластеров, которые впоследствии могли бы образовать ионный тоннель. Если на поверхности клеток, отмытых от плазмы солевым раствором Моргана и в нем же ресуспендированных, различные гликозилированные производные претерпевают неупорядоченные конформационные изменения, то при взаимодействии с белками и липопротеиновыми комплексами нативной плазмы они формируют протяженные полимерные правильно организованные отрицательно заряженные структуры. Именно поэтому ресуспендирование в аутологичной плазме осложняет процесс построения системы связей между молекулами нистатина и холестерина и уменьшает вероятность образования чередующейся последовательности стеринового и полиенового компонентов.

В отношении процессов, противодействующих транспорту ионов по сформированным нистатиновым каналам в соответствии с градиентами их

концентраций, можно утверждать, что их вклад в общую кинетическую картину становится более ощутимым в отдаленной, стабилизированной части зависимости. Интегральный нормированный выход калия для ячеек с нативной плазмой в первые три минуты после внесения нистатина составляет примерно 40% от его величины, измеренной для проб с эритроцитами, ресуспендированными в солевом растворе; в дальнейшем он достигает 45%. Весьма вероятно, что наибольший вклад диффузионной составляющей в кинетическую зависимость фиксируется именно в момент окончания формирования нистатиновых каналов. Процессы инактивации каналов и, возможно, активного транспорта «включаются» несколько позднее. В области 25–35 минут от момента внесения нистатина в пробу выход калия в опытах с плазмой вновь снижается до первоначального уровня, а поскольку указанное выше соотношение уже не меняется вплоть до окончания эксперимента, можно говорить о некотором «равновесии сил» в анализируемой системе.

Как следует из данных, приведенных в табл. 2–4, выход калия из эритроцитов у пациентов, получающих почечную заместительную терапию регулярным гемодиализом, при формировании в мембранах нистатиновых каналов, оказался в целом выше, чем у здоровых доноров; однако достоверные отличия, как было отмечено, обнаруживаются только в отдаленной, стабилизированной области экспериментальной кинетической зависимости. В области же быстрых процессов – первых минут после внешнего действия каналоформера, хотя различия в интегральном выходе калия и имеют такую же направленность, разброс данных весьма велик. Таким образом, формирование каналов в мембранах эритроцитов пациентов и в количественном, и в качественном отношении – чрезвычайно неоднородный процесс, поскольку качество билипидного мембранного слоя имеет значительные различия у разных индивидуумов. В целом же увеличение интегрального нормированного выхода калия из эритроцитов пациентов гемодиализа по сравнению со здоровыми донорами свидетельствует о сниженной резистентности мембранных систем по отношению к действию нистатина. На фоне интенсивного образования самих каналов, по-видимому, у больных снижается эффективность и систем активного транспорта и, что особенно важно, не реализуется в полной мере процесс самозалечивания мембран, т.е. замедляется инактивация каналов. Следует особо отметить, что при ресуспендировании эритроцитов в солевом растворе в условиях, когда клетки не подвергаются

воздействию нативных компонентов плазмы крови различий между додиализным и последиализным интегральным выходом калия нет.

Особый интерес вызывают результаты, полученные при инкубации отмытых от плазмы эритроцитов больных ХПН с убаином (см. табл. 3). Если при действии на клетки только нистатина интегральный нормированный выход калия у пациентов гемодиализа выше, чем у здоровых доноров, то при предварительном экспонировании с убаином достоверные различия в этом показателе не обнаруживаются. Как уже сообщалось выше, при блокировании активного транспорта у здоровых доноров выход калия из эритроцитов по сформированным нистатиновым каналам возрастал, а у пациентов гемодиализа в «убаиновых» пробах отмечалось даже некоторое его снижение по сравнению с «безубаиновыми». Более того, и до, и после сеанса гемодиализа площадь инверсии в случае применения убаина отлична от нуля. Таким образом, активный транспорт Na^+ и K^+ в данных условиях полностью не блокируется. Вполне возможно также, что в условиях хронического клеточного стресса, возникающего на фоне регулярного гемодиализа, не происходит ожидаемое снижение активности других видов транспорта ионов K^+ , например K^+/H^+ .

Для полноты проявления ионтранспортирующей функции Na^+/K^+ -насоса необходимым условием является сохранение полноценной четвертичной структуры молекулы фермента [39]. Продолжительная уремическая интоксикация может приводить к изменению нормального количественного соотношения молекулярных форм Na^+/K^+ -АТФазы, различающихся по чувствительности к убаину, а регулярные сеансы интенсивной экстракорпоральной детоксикации – к изменению сродства убаина к связывающему центру, находящегося в составе б-субъединицы фермента, к ингибитору. Наконец, образование малонового альдегида – продукта перекисного окисления формирующих бислой мембраны фосфолипидов, появление полиморфных валентных сшивок – спутников процессов полимеризации и поликонденсации и оснований Шиффа, формирование участков «повышенной гидрофильности» при включении кислорода в углеводородные цепи, и некоторые другие явления значительно изменяют локальное окружение Na^+/K^+ -АТФазы. Чувствительность Na^+/K^+ -насоса к убаину напрямую зависит от липидного состава выделенного участка мембраны. Однако события, приведенные выше, не дают полного объяснения парадоксальному снижению интегрального выхода калия в «убаиновых» пробах по сравнению с «безубаиновыми».

В этой связи имеются основания предполагать, что при локальной модификации поверхностной архитектоники, в том числе вследствие изменения заряда и стерических трансформаций, некоторые участки билипидного слоя становятся доступными для встраивания в них молекул убаина, в составе которых – стерановая группировка. Возможным результатом указанных процессов может явиться некоторая стабилизация бислоя, в результате чего действие убаина в отношении утечки K^+ по каналам, сформированным нистатином, и является парадоксальным.

Отсутствие достоверных различий между додиализными и постдиализными величинами площади инверсии свидетельствует лишь о слишком большой вариабельности этой характеристики.

При ресуспендировании отмытых эритроцитов с добавлением аутологичной плазмы крови кинетическая картина совершенно иная. Присутствие нативных компонентов плазмы увеличивает резистентность мембран эритроцитов по отношению к внешнему действию каналоформера и приводит к снижению интегрального нормированного выхода калия даже в додиализных пробах почти в два раза для коротких процессов, и более чем в два раза – для отдаленных областей, по сравнению с «чисто солевыми» пробами (см. табл. 4). Следовательно, плазма крови, даже имеющая в своем составе токсические компоненты, создает на поверхности эритроцитарной мембраны некое подобие «барьера», препятствующего интенсивному образованию нистатиновых каналов. Такой своеобразный «барьер» у здоровых доноров достоверно эффективнее в первые 3 минуты после внесения нистатина, чем у больных, как до сеанса гемодиализа, так и после него. В последующий же период, когда в общую кинетическую картину включаются активный транспорт ионов и процесс инактивации каналов, различия уже не столь значимы. Последний факт, по-видимому, означает, что у пациентов мембранопротекторные процессы начинают действовать в разные моменты времени и с различной интенсивностью. Достоверное изменение выхода калия во внеклеточную среду, впервые проявившееся за время сеанса гемодиализа, с наибольшей вероятностью указывает на присутствие в плазме крови эндогенных ингибиторов Na^+/K^+ -насоса, которые удаляются в ходе гемодиализной сессии. Вполне вероятно, что параллельно происходит и активация self-treatment'a. Запуск и интенсификация репаративных процессов приводит к очевидной стабилизации мембраны, что становится особенно заметным в отдаленной части кинетической зависимости: додиализное значение выхода калия от 25-й

до 35-й минуты с момента внесения в пробу нистатина у пациентов более, чем на 50% превышало его величину для доноров (и эти различия значимы!), а соответствующие последиализные значения у пациентов и доноров достоверно не различались.

При сопоставлении данных, полученных при ресуспендировании отмытых эритроцитов с добавлением аутологичной плазмы с параметрами, характеризующими мембранный статус эритроцитов, находящихся в солевом растворе, разнонаправленность изменений, происходящих в ходе диализной сессии, становится очевидной. Если при действии нистатина на эритроциты, ресуспендированные в растворе Моргана, после сеанса диализа интегральный выход калия несколько увеличивался, что, вероятно, является следствием изменений поверхности клеточных мембран при движении крови по экстракорпоральным магистралям через диализатор, то при ресуспендировании в плазме уменьшение указанной величины является результатом включения высокоинтенсивных превентивных процессов, препятствующих облегченной диффузии ионов по сформированным каналам. Последние сформулированные положения дают возможность представить разность $\Delta = \text{ИНВК}_{\text{Nys}} - \text{ИНВК}_{\text{Pl+Nys}}$ (ИНВК – интегральный нормированный выход K^+) в качестве характеристики влияния диализа на мембранный билипидный слой. Различия между указанными величинами Δ , полученными до сеанса и после него, значимы почти для всех областей кинетической зависимости, но поскольку отношение $\Delta' = (\Delta_{\text{после}} - \Delta_{\text{до}}) / \Delta_{\text{после}}$ уменьшается от 0,42 для первых трех минут с момента внесения нистатина в пробу до 0,22 для последнего этапа эксперимента, по всей видимости, можно утверждать, что именно стабилизирующая функция компонентов очищенной в ходе диализной сессии плазмы крови играет наиболее важную роль в резистентном ответе клеток на внешнюю агрессию каналоформера. Снижение числа полноценно сформированных нистатиновых каналов и в дальнейшем дает возможность мембране привлечь к защите своей целостности все доступные ресурсы, в том числе и энергетические. Следует отметить, что последнее утверждение справедливо не для всех пациентов: при общем увеличении площади инверсии по сравнению с ее величинами, полученными для контрольной группы, вариабельность данных очень велика и достоверных различий между глубиной инверсии для клеток, полученных от пациентов гемодиализа, и эритроцитов здоровых доноров, не найдено.

Сравнительно неожиданными оказались результаты экспериментов, в которых действию ни-

статина предшествовала экспозиция эритроцитов пациентов, получающих заместительную почечную терапию, с рекомбинантным человеческим эритропоэтином. В настоящее время обсуждается непосредственный эффект этого стимулятора эритропоэза как промоутера оксидативного стресса [40, 41]. По всей видимости, иначе трудно объяснить столь значительное увеличение интегрального выхода калия в присутствии эритропоэтина по сравнению с опытами, где использовался только каналоформер: при быстрых процессах превышение более чем двукратное, а в отдаленных областях – полуторное. Это означает, что наибольший эффект препарата наблюдается при формировании каналов. Взаимодействие пептидных цепей эритропоэтина с ионогенными группами, находящимися на поверхности клетки, приводит к модификации и открытых липопротеиновых участков мембраны, делая их более доступными для гидрофобных группировок молекулы антибиотика. Процесс инактивации в присутствии эритропоэтина протекает с меньшей интенсивностью, чем при действии на эритроциты только нистатина. Пока остается дискуссионным вопрос о вкладе в общую кинетическую картину эксперимента противогradientного транспорта. Но, по крайней мере, известно, что после проведения курса терапии рЭПО активность Na^+, K^+ -АТФазы уменьшалась [42]. Однако, поскольку лечение эритропоэтином достаточно длительно, гормон может быть воспринят клеточными анаболическими системами как промежуточное звено в цепи репрессии при синтезе новых единиц не только Na^+, K^+ -АТФазы, но и других ионных переносчиков, таких, как Na^+/H^+ , Na^+/Li^+ -транспортеров, а также анионных транспортных систем. При данном варианте уменьшение ионтранспортирующей способности последних вследствие индуцированного окислительного стресса может ослабить позитивный эффект элиминации уремических токсинов при диализе. Безусловно, в ограниченных временных рамках кинетического эксперимента описанное воздействие рЭПО вряд ли реализуется, однако совершенно очевидно, что это высокоэффективное лекарственное средство, являющееся препаратом выбора при коррекции анемии в процессе лечения больных с ХПН регулярным гемодиализом, перитонеальным диализом, гемофильтрацией и т.д., в высоких концентрациях становится сильным клеточным ядом. Таким образом, приведенные результаты могут служить дополнительным косвенным аргументом в пользу применения эритропоэтина в малых дозах при выборе алгоритма лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными тестами, характеризующими состояние плазматических мембран, в настоящее время являются: кислотный гемолиз эритроцитов по Терскову-Гительзону, осмотический гемолиз по Идельсону и ультразвуковой гемолиз. Однако предложенный в нашей работе новый показатель – «интегральный нормированный выход K^+ » при внешнем воздействии каналаформера вполне может претендовать на полноправное членство в данном клинко-лабораторном ряду, поскольку позволяет оценить состояние билипидного слоя мембраны в целом в различных условиях существования эритроцитов и при действии на их мембрану разных по своей природе веществ.

Весьма значимые различия в величинах интегрального нормированного выхода K^+ для эритроцитов здоровых доноров и больных с ХПН, получающих лечение регулярным гемодиализом, что говорит о кардинальных изменениях липидного бислоя мембраны при прогрессировании ХБП. Особенно показательными в смысле демонстрации таких трансформаций, происходящих с мембранными компонентами, представляются эксперименты, включающие в себя предварительную экспозицию клеток с убаином. Наблюдающееся парадоксальное уменьшение выхода K^+ из эритроцитов при формировании нистатиновых каналов в присутствии этого эффектора указывает на наличие иного механизма взаимодействия убаина с плазматической мембраной кроме непосредственного ингибирования Na^+ , K^+ -АТФазы.

Важным представляется и выявление протективных свойств плазмы крови. Взаимодействие пограничных поверхностных слоев клеточной мембраны даже с уремической, но все же нативной средой приводит к значительному росту резистентности эритроцитов к внешней агрессии каналаформера. Качественная детоксикация радикально повышает указанную резистентность.

В целом «интегральный нормированный выход K^+ » является новым и достаточно информативным клинко-лабораторным показателем для оценки качества клеточных мембран у больных, получающих заместительную почечную терапию хроническим гемодиализом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Maher P, Singer SJ. Structural changes in membranes produced by the bindings of small amphiphilic molecules. *Biochemistry* 1984; 23: 232-240
2. Красильников ОВ, Сабиров РЗ, Терновский ВИ. Белки, ионные каналы и регуляция транспорта ионов в мембранах. Фан, Ташкент, 1991; 21-23
3. Бессонова СВ, Азимов РР, Сабиров РЗ. Формирова-

ние теней в постлитической стадии коллоидно-осмотического лизиса человеческих эритроцитов. *Биологические мембраны* 2002; 19 (3): 221-227

4. Hauser H, Phillips MC, Stubbs M. Ion permeability of phospholipid bilayers. *Nature* 1972; 239: 342-344

5. Овчинников ЮА, Иванов ВТ, Шкроб АМ Мембраноактивные комплексы. Наука, М., 1974; 350-352

6. Palmer LG, Andersen OS. Interactions of amiloride and small monovalent cations with the epithelial sodium channel. Inferences about the nature of the channel pore. *Biophys J* 1989; 55: 779-787

7. Perozo E, Cortes DM, Cuello LG. Structural rearrangements underlying K^+ -channel activation gating. *Science* 1999; 285: 73-78

8. Canessa CM, Merillat AM, Rossier BC. Membrane topology of the epithelial sodium channel in intact cells. *Am J Physiol* 1994; 267: 1682-1690

9. Cottrel GA. The first peptide-gated ion channel. *J Exp Biol* 1997; 200: 2377-2386

10. Poet M, Tauc M, Lingueglia E et al. Exploration of the pore structure of a peptide-gated Na^+ -channel. *EMBO J* 2001; 20 (20): 5595- 5602

11. Щагина ЛВ, Каулин ЮА, Фейгин АМ и др. Зависимость свойств ионных каналов, образованных антибиотиком сирингомицином Е в липидных бислоях, от концентрации электролита в водной фазе. *Биологические мембраны* 1998; 15 (4): 433-446

12. Гелетюк ВИ, Казаченко ВН. Кластерная организация ионных каналов. Наука, М., 1990; 2-186

13. Kaulin YuA, Schagina LV, Bezrukov SM et al. Cluster organization of ion channels formed by the antibiotic syringomicin E in bilayer lipid membranes. *Biophys J* 1998; 74: 2918-2925

14. Малев ВВ, Каулин ЮА, Гурьев ФА и др. Кинетика открывания – закрывания каналов, образованных сирингомицином Е в липидных бислоях. *Биологические мембраны* 2000; 17 (6): 653-665

15. Agner G, Kaulin YA, Schagina LV et al. Effect of temperature on the formation and inactivation of syringomycin pores in red blood cells and bimolecular lipid membranes. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1466: 79-86

16. Szabo Z, Grof P, Schagina LV et al. Syringotoxin pore formation and inactivation in human red blood cell and model bilayer lipid membranes. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1567: 143-149

17. Гурьев ФА, Каулин ЮА, Такемото Д и др. Роль заряда и дипольного момента мембранных липидов в воротных свойствах ионных каналов, индуцируемых сирингомицином Е. *Биологические мембраны* 2002; 19 (3): 243-249

18. Malev VV, Schagina LV, Gurnev PA et al. Syringomycin E channel: a lipidic pore stabilized by lipopeptide? *Biophys J* 2002; 82: 1985-1994

19. Schagina LV, Gurnev PA, Takemoto JY, Malev VV. Effective gating charge of ion channels induced by toxin syringomycin E in lipid bilayers. *Bioelectrochem* 2003; 5776: 1-7

20. Sung S-S, Jordan PC. Why is gramicidin valence selective? *Biophys J* 1987; 51: 661-672

21. Urry DW, Goodall MC, Glickson JD, Mayers DC. The gramicidin A transmembrane channel: characteristics of head to head dimerized p (L, D) helices. *Proc Nat Acad Sci USA* 1971; 68: 1907-1911

22. Tosteson DC, Holmes SJ, Rasin M et al. Melittin lysis of red cells. *J Membrane Biol* 1985; 87: 35-44

23. Blasko K, Shagina LV, Grinfeldt AE, Lev AA. The dependence of tracer-determined permeability coefficients of gramicidin A treated red blood cell membranes and lipid bilayers on the ionic composition of the media. *Bioelectrochem Bioenerg* 1988; 19: 127-135

24. Shagina LV, Blasko K, Grinfeldt AE et al. Cholesterol dependent gramicidin A channel inactivation in red blood cell membranes and lipid bilayer membranes. *Biochim Biophys Acta* 1989; 978: 145-150

25. Щагина ЛВ. Взаимодействие ионных потоков при индуцированном транспорте катионов через модельные и

клеточные мембраны. Автореф.... докт биол наук 1989; Л., 51с

26. De Kruiff B, Demel RA. Polyene antibiotic-sterol interactions in membranes of *acholeplasma laudilawii* cells and lecithin liposomes. III. Molecular structure of the polyene antibiotics cholesterol complexes. *Biochim Biophys Acta* 1974; 339: 57-70

27. Ermishkin LN, Kasumov KhM, Potseluyev VM. Single ionic channels induced in lipid bilayers by polyene antibiotics. *Nature* 1976; 262: 698-699

28. Ermishkin LN, Kasumov KhM, Potseluyev VM. The properties of Amphotericin B channel in a lipid bilayer. *Biochim Biophys Acta* 1977; 470: 357-367

29. Borisova MP, Kasumov KhM. Sterolstructure-dependent properties of amphotericin B channels. *Stud Biophys* 1978; 71: 197-202

30. Борисова МП, Ермишкин ЛН, Зильберштейн АЯ и др. Зависимость свойств каналов от структуры лактонового кольца молекул полиеновых антибиотиков. *Биофизика* 1978; 23: 910-911

31. Ермишкин ЛН, Зильберштейн АЯ. Ионные каналы, образуемые антибиотиками. Структура и свойства. *Биофизика мембран* 1982; 2: 82-88

32. Kasumov KhM, Borisova MP, Ermishkin LN et al. How do ionic channel properties depend on the structure of polyene antibiotic molecules? *Biochim Biophys Acta* 1979; 551 (2): 229-237

33. Касумов ХМ, Малафриев ОК. Механизм немонотонной проводимости, индуцируемой в липидном бислое амфотерицином В и его производным метиловым эфиром N,N,N-триметиламфотерицина В. *Studia Biophysica* 1982; 89 (1): 71-78

34. Борисов ЮА, Соболева ОЮ, Суглобова ЕД, Щербак АИ. Ионметрическое изучение потоков Na^+ и K^+ через мем-

брану эритроцитов человека, модифицированную нистатином. *Цитология* 1991; (1): 24-32

35. Борисов ЮА, Соболева ОЮ, Суглобова ЕД, Федорович ЕЕ. Транспорт ионов Na^+ и K^+ через мембрану эритроцитов человека при формировании в ней нистатиновых каналов: некоторые особенности и анализ процессов. *Цитология* 1994; (5): 427-437

36. Cumberbatch M, Zareian K, Morgan DB, Swamihathan R. The relationship between sodium transport and Na^+ , K^+ -ATPase in human erythrocytes. *Biochem Med* 1981; 26: 60-66

37. Абрамова НЮ, Борисов ЮА, Братов АВ и др. Применение ионселективных полевых транзисторов (ИСПТ) с фотополимеризуемыми полиуретановыми мембранами в нефрологии для определения концентрации (активности) ионов калия. *Нефрология* 1998; (4): 68-76

38. Борисов ЮА, Суглобова ЕД, Щербак АИ. Динамика выхода калия из эритроцитов человека в присутствии нистатина в среде Моргана и аутологичной плазме. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова* 2004; (1): 76-79

39. Лопина ОД. Na^+ , K^+ -АТФ-аза: структура, механизм и регуляция активности. *Биологические мембраны* 1999; (6): 584-601

40. Herrera J, Nava M, Romero F, Rodriguez-Iturbe B. Melatonin prevents oxidative stress from iron and erythropoietin administration. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (4): 750-757

41. Ермоленко ВМ, Хасабов НН, Михайлова НА. Рекомендации по применению препаратов железа у больных с хронической почечной недостаточностью. *Анемия* 2005; (2): 9-25

42. Kavuksu S, Saatci U, Ciliv G et al. Effect of recombinant human erythropoietin on sodium balance in nondialysed children with chronic renal failure. *Int Urol Nephrol* 1993; 25 (6): 611-615

Поступила в редакцию 14.11.2006 г.

Принята в печать 20.12.2006 г.

© Н.А.Яицкий, А.М.Игнашов, А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, Д.В.Семенов, А.А.Курков, Е.П.Турובה, В.Ф. Ли, Т.Ю. Злочевская, С.В.Фиясь, В.Е. Трубкин, 2007
УДК 616.24-005.98-092:616.136.7-004

Н.А.Яицкий, А.М.Игнашов, А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, Д.В.Семенов, А.А.Курков, Е.П.Турובה, В.Ф. Ли, Т.Ю. Злочевская, С.В.Фиясь, В.Е.Трубкин

ПАТОГЕНЕЗ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ОТЕКА ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМИ ОККЛЮЗИОННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

N.A.Yaitsky, A.M.Ignashov, A.V.Smirnov, V.A.Dobronravov, D.V.Semenov, A.A.Kurkov, E.P.Turobova, V.F.Li, T.Yu.Zlochevskay, S.V.Fiyas, V.E.Trubkin

PATHOGENESIS OF RECURRENT PULMONARY EDEMA IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC OCCLUSIVE LESIONS OF RENAL ARTERIES

Кафедры госпитальной хирургии №1 и пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Целью работы явилась попытка на основании анализа наблюдения и лечения больных с атеросклеротическими окклюзионными поражениями почечных артерий (АОППА) и данных литературы установить причины развития у них рецидивирующего отека легких (РОЛ). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 82 больных с АОППА, из них у 5 (6%) наблюдался РОЛ. Все они имели билатеральные гемодинамически значимые АОППА, включая окклюзию одной из почечных артерий, высокую артериальную гипертензию, выраженную почечную недостаточность (Cr сыворотки от 0,16 до 0,43 ммоль/л, СКФ по MDRD от 9 до 32 мл/мин) и симметричную гипертрофию миокарда левого желудочка (ЛЖ) с выраженной его диастолической дисфункцией, но с сохранной фракцией выброса (от 48 до 61%). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У трех больных после реваскуляризации почек наблюдалось стойкое снижение АД, улучшение (стабилизация) почечной функции и отсутствие РОЛ в раннем и отдаленном периоде. Остальные двое больных без хирургического лечения умерли. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** РОЛ у больных с АОППА патогенетически обусловлен хронической ишемией почек, но реализуется через разные механизмы: через повышение давления в капиллярах малого круга кровообращения за счет диастолической дисфункции ЛЖ, спровоцированной острым повышением АД; посредством задержки натрия и воды через активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и/или азотемию, повышающую проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны легких. Единственным методом эффективного лечения РОЛ у больных с АОППА является устранение почечной ишемии с помощью реваскуляризации почек.

Ключевые слова: рецидивирующий отек легких, атеросклеротические поражения почечных артерий.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to establish causes of the development of recurrent pulmonary edema (RPE) in patients with atherosclerotic occlusive lesions of the renal arteries (AOLRA) on the basis of an analysis of the observations, treatment and literature data. **PATIENTS AND METHODS.** Among 82 AOLRA patients under examination there were 5 (6%) patients with RPE. All of them had bilateral hemodynamically significant AOLRA, including occlusion of one of the renal arteries, high arterial hypertension, pronounced renal failure (serum Cr from 0.16 to 0.43 mmol/l, GFR by MDRD from 9 to 32 ml/min) and symmetrical hypertrophy of the left ventricle (LV) myocardium with its pronounced diastolic dysfunction, but saved ejection fraction (from 48 to 61%). **RESULTS.** Three patients after revascularization of the kidneys had steadily decreased AP, improved (stable) renal function and no RPE in the early and long-term periods. The other two patients without surgical intervention died. **CONCLUSION.** RPE in AOLRA patients was found to be pathogenetically due to chronic renal ischemia, but realized by different mechanisms: higher pressure in the capillaries of the lesser circulation owing to diastolic dysfunction of LV caused by acute raising AP; by sodium and water retention due to activation of the rennin-angiotensin-aldosterone system and/or azotemia, increased permeability of the alveolar-capillary membrane of the lungs. The elimination of renal ischemia by revascularization of the kidneys is the only method of effective treatment of RPE in AOLRA patients.

Key words: recurrent pulmonary edema, atherosclerotic lesions of renal arteries.

ВВЕДЕНИЕ

Рецидивирующий отек легких (РОЛ) в последнее время стал сравнительно часто описываться у больных с атеросклеротическими окклюзионными поражениями почечных артерий (АОППА)

[1–6]. Во многом это обусловлено увеличением возраста пациентов, учащением случаев двусторонних АОППА, частыми нарушениями в других артериальных бассейнах, длительным персистированием артериальной гипертензии (АГ) и, как след-

ствие этого, уже произошедшими необратимыми склеротическими изменениями почек, сердца и артериальной сосудистой системы в целом [7]. По некоторым данным, у больных с атеросклерозом ПА частота РОЛ варьирует от 5% до 23% [1–3]. Из обследованных нами 82 больных с АОППА, доказанными ангиографически, у 5 (6%) наблюдали рецидивирующий отек легких. Все они имели двусторонние гемодинамически значимые окклюзионные поражения ПА, что составило 18% от всех случаев аналогичных нарушений проходимости данных артерий.

Практический интерес к РОЛ, вызванный АОППА, связан с одной стороны сложными и не вполне ясными механизмами его происхождения, с другой – возможностью эффективного лечения таких пациентов. В этой связи целью работы послужил анализ собственного опыта наблюдения и лечения таких больных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 82 больных с АОППА, из них у 5 (6%) наблюдался РОЛ. Все они имели билатеральные гемодинамически значимые АОППА, включая окклюзию одной из почечных артерий, высокую артериальную гипертензию, выраженную почечную недостаточность (Сг сыворотки от 0,16 до 0,43 ммоль/л, СКФ по MDRD от 9 до 32 мл/мин) и симметричную гипертрофию миокарда левого желудочка (ЛЖ) с выраженной его диастолической дисфункцией, но с сохраненной фракцией выброса (от 48 до 61%).

Случай 1. Больной З., 64 лет, длительное время злоупотребляющий курением, поступил в клинику госпитальной хирургии №1 30.12.2000г. в плановом порядке с жалобами на выраженную слабость, периодические головные боли, головокружения, отеки обеих голеней, похудание. В течение нескольких лет АД на уровне 150 – 170/100–110 мм рт.ст., а последние 6 месяцев с периодическими повышениями до 280 и 160 мм рт.ст., сопровождающимися приступами инспираторной одышки и ортопноэ. *Объективно:* состояние удовлетворительное, пониженного питания, кожные покровы бледные, пульсация периферических артерий отчетливая на всех уровнях, симметричная. В проекции брюшной аорты и над левой общей сонной артерией выслушиваются грубые систолические шумы. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 78 уд/мин, артериальное давление (АД) – 200 и 120 мм рт.ст. Дыхание жесткое, хрипов в момент осмотра нет, небольшие отеки обеих голеней. В анализах крови: умеренная анемия (эритроциты (Эр) – $2,7 \cdot 10^{12}$; гемоглобин (Hb) – 90 г/л), натрий

сыворотки крови – 142 ммоль/л; калий – 5 ммоль/л; креатинин – 0,18 ммоль/л; мочевина – 18 ммоль/л. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по уравнению MDRD – 28 мл/мин, суточная потеря белка (СПБ) – 0,3 г/сут. *Сонографически:* правая почка $7,1 \times 3,6$ см, паренхима – 0,7 см, эхогенность ее значительно повышена; левая почка – $10 \times 5,2$, паренхима – 1,3 см, эхогенность ее обычная; левое предсердие расширено; левый желудочек (ЛЖ) симметрично гипертрофирован, его сократительная способность сохранена, имеется его диастолическая дисфункция по I типу; фиброз межжелудочковой перегородки (МЖП); расчетное давление в легочной артерии – 34 мм рт.ст. *При аортоангиографии:* веретенообразная аневризма торакоабдоминального отдела аорты, атеросклеротическая окклюзия правой a.renalis и стеноз 75% левой a.renalis, окклюзия левой a.subclavia и стеноз левой общей сонной артерии.

В течение госпитализации у больного на фоне АД 180 – 210/120 – 140 мм рт.ст. четырежды имели место эпизоды удушья продолжительностью от 1,5 до 3 часов, сопровождавшиеся типичной аускультативной и рентгенологической картиной отека легких (ОЛ).

От оперативного лечения больной категорически отказался. В дальнейшем, несмотря на медикаментозную терапию, аналогичные приступы продолжались и через полгода больной умер вследствие острой левожелудочковой недостаточности.

Случай 2. Больная С., 80 лет, никогда не злоупотреблявшая курением, поступила в клинику госпитальной хирургии № 1 2.10.03г. в плановом порядке с жалобами на рецидив сильных головных болей и выраженной слабости в связи с постоянно высоким АД (на уровне 230 – 250 и 110 – 120 мм рт.ст.), которое периодически повышалось до 280 и 140 мм рт.ст., сопровождаясь появлением сжимающих болей в перикардиальной области и удушья. Страдает АГ в течение 40 лет, а пять лет назад произошло резкое повышение цифр АД. В 2002г. по поводу билатеральных стенозов почечных артерий ей была выполнена эндоваскулярная ангиопластика обеих ПА со стентированием правой из них с хорошим эффектом – АД на фоне медикаментозной терапии стабилизировалось на уровне 160 – 170 и 80 – 90 мм рт.ст. Однако за 4 месяца до поступления у больной вновь возник рецидив АГ (АД > 200/100 мм рт.ст.) с появлением отмеченных жалоб. Трижды госпитализировалась в экстренном порядке в терапевтическое отделение с клиническими и рентгенологическими признаками ОЛ, который был купирован медикаментозно. *Объективно:* состояние больной относительно

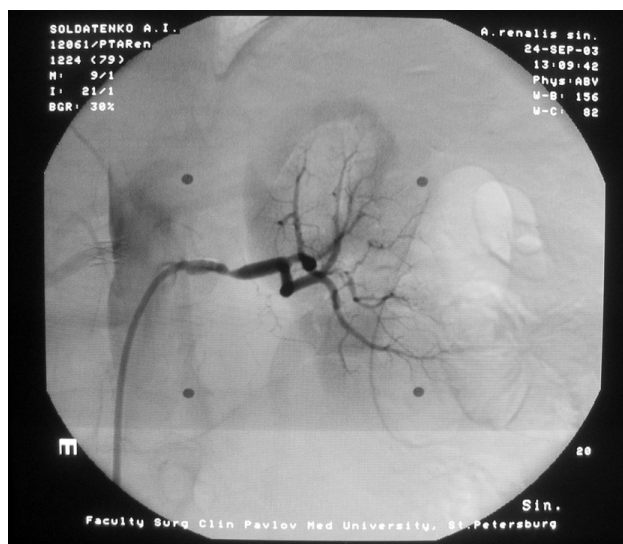


Рис. 1. Аортограмма больной С., 80 лет (прямая проекция): атеросклеротический стеноз 75% средней трети левой a. renalis с проходимым периферическим артериальным руслом левой почки; визуализируется стент, ранее установленный в правую a. renalis.



Рис. 2. Аортограмма той же больной: состояние левой почечной артерии после ее ангиопластики и стентирования.

удовлетворительное, пониженного питания, пульсация периферических артерий отчетливая на всех уровнях, симметричная. В проекции проксимального сегмента брюшной аорты и левом подреберье выслушивается умеренный систолический шум. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧСС – 80 уд/мин, АД – 210/110 мм рт.ст. *Лабораторно:* умеренная анемия (Эр – $3,5 \cdot 10^{12}$; Hb – 111 г/л) натрий сыворотки крови – 138 ммоль/л, калий – 4,8 ммоль/л, креатинин – 0,16 ммоль/л; мочевины – 6,4 ммоль/л, расчетная СКФ по формуле MDRD – 32 мл/мин, СПБ – 0,4 г/л, активность ренина плазмы и концентрация альдостерона в плазме периферической крови в пределах нормы. *Сонографически:* обе почки $10,5 \times 3,9$ см, паренхима их – 1,5 см,

эхогенность незначительно повышена; симметричная гипертрофия миокарда ЛЖ, фракция выброса (ФВ) – 55%, диастолические нарушения по I типу, расчетное давление в легочной артерии – 38 мм рт.ст. Ангиографически выявлен вновь возникший стеноз порядка 75% средней трети левой ПА, который обусловил рецидив реноваскулярной гипертензии и появление почечной дисфункции. В этой связи больной выполнена повторная ангиопластика левой ПА со стентированием (Рис.1,2) с хорошим непосредственным и отдаленным эффектом – сразу после операции и на протяжении последующих 36 месяцев почечная функция нормальная, АД на фоне антигипертензивной терапии стабилизировалось на уровне 160 – 180 и 80 мм рт.ст., рецидивов удушья не было.

Случай 3. В клинику госпитальной хирургии № 1 26.03.04 г. поступила больная Н., 53 лет, курильщица с многолетним стажем, с жалобами на постоянные головные боли, боли в области прекардиальной области, инверсию сна и периодически возникающие приступы удушья, а также на боли по типу перемежающейся хромоты в обеих нижних конечностях (НК) до 25 – 50 м, онемение, зябкость пальцев стоп, плохой аппетит и похудание на 10 кг в течение последних 6 месяцев. Умеренной АГ страдает в течение 10 лет, но 3 года назад произошла ее акселерация (АД на уровне 200 – 220/100 – 120 мм рт.ст.). Ранее, в 2002 г., перенесла острое ишемическое нарушение мозгового кровообращения, тогда же возникла стойкая азотемия. Ухудшение состояния отмечает в последний месяц, когда на фоне повышения АД до 240 и 130 мм рт.ст. дважды остро возникли приступы инспираторной одышки и ортопноэ, потребовавшие обращения за помощью – клинически был диагностирован ОЛ, купированный медикаментозно. *Объективно* при поступлении: состояние больной средней тяжести, заторможена, пониженного питания, кожные покровы бледные с сероватым оттенком, имеются умеренные отеки лица, голеней и стоп. Пульсация артерий верхних конечностей, шеи и брюшной аорты отчетливая, пульсация артерий правой НК отчетливо снижена, левая бедренная артерия пульсирует, пульсация подколенной и тibiальных артерий отсутствует. ЧСС 72 удара в минуту, АД 220 и 110 мм рт.ст. Дыхание жесткое, в нижних отделах легких выслушиваются мелкопузырчатые хрипы. Суточный диурез – 250 мл. *Лабораторно:* анемия (Эр – 3,2, Hb – 92 г/л), калий сыворотки крови – 5,0 ммоль/л, натрий – 144 ммоль/л, креатинин сыворотки – 0,19 ммоль/л, мочевины – 14,3 ммоль/л, расчетная СКФ по MDRD – 25 мл/мин; СПБ – 0,1 г/сут, активность ренина плазмы и кон-

центрация альдостерона в плазме периферической крови в пределах нормы. *Сонографически*: правая почка $6,5 \times 2,9$ см, ее паренхима – $0,5 - 0,6$ см см, резко повышенной эхогенности; левая почка $10,3 \times 4,5$ см, паренхима – $1,1 - 1,6$ см см, эхогенность ее не изменена; симметричная гипертрофия миокарда ЛЖ, ФВ – 49%, имеется диастолическая дисфункции I типа, расчетное давление в легочной артерии – 35 – 36 мм рт.ст. Ангиографически выявлены атеросклеротическая окклюзия обеих почечных артерий с выраженным нефросклерозом правой почки и окклюзионно-стенотические изменения артерий нижних конечностей. Однократно имел место эпизод ортопное и смешанной одышки, продолжительностью несколько часов, потребовавший терапии.

Больной проведено хирургическое лечение – левостороннее ретроградное аорто-почечное шунтирование и правосторонняя нефрэктомия с хорошим непосредственным и отдаленным эффектами: АД стабилизировалось на уровне 110 – 130 и 80 мм рт.ст. без приема антигипертензивных препаратов, почечная функция улучшилась (креатинин сыворотки – 0,16 ммоль/л, СКФ по MDRD – 32 мл/мин). Через 18 месяцев: АД 110 – 130 и 70 мм рт.ст. на фоне монотерапии фосиноприлом (10 мг/сут), креатинин сыворотки – 0,111 ммоль/л, СКФ по MDRD – 44 мл/мин, эпизодов удушья не было.

Случай 4. Больная Е., 73 лет, в прошлом курительница со стажем, поступила в клинику нефрологии 02.08.04 г. с жалобами на постоянные интенсивные боли в области мумифицированных дистальных фаланг пальцев обеих стоп и общую слабость с целью верификации впервые выявленной азотемии. В течение 8 лет страдает облитерирующим атеросклерозом артерий НК и умеренной АГ (АД на уровне 140 – 160 и 80 мм рт.ст. с максимальными подъемами до 180 и 100 мм рт.ст.), по поводу чего медикаментозную терапию принимает нерегулярно. Пять лет назад был диагностирован сахарный диабет II типа, ввиду чего больная придерживается диеты и принимает манинил. Ранее, зимой 2004 г., перенесла острый непроникающий инфаркт миокарда. *Объективно*: состояние больной относительно удовлетворительное, обычного питания, адекватна, кожные покровы бледные, пульсация артерий верхних конечностей и шеи отчетливая, симметричная, брюшная аорта пульсирует, в ее проекции выслушивается систолический шум, проводящийся в левое подреберье, артерии НК не пульсируют на всех уровнях, стопы бледные, прохладные, имеются сухие некрозы ногтевых фаланг всех пальцев правой и I, II и III пальцев левой стопы. ЧСС – 76 уд/мин, АД 140 и 80 мм

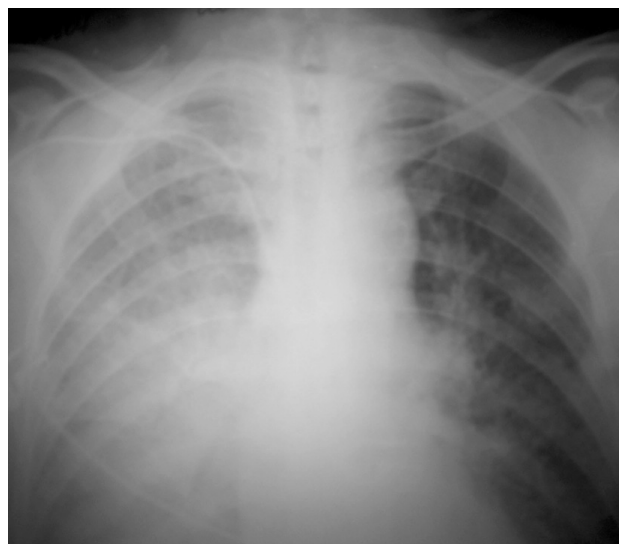


Рис. 3. Рентгенограмма больной Т., 73 лет (прямая проекция): интерстициальный и альвеолярный отек легких.

рт.ст. Дыхание жесткое, хрипов нет. *Лабораторно*: анемия (Эр – $3,1 \cdot 10^{12}$, Hb – 92 г/л), натрий сыворотки крови – 142 ммоль/л, калий – 5,6 ммоль/л, мочевины – 16,7 ммоль/л, креатинин – 0,43 ммоль/л, расчетная СКФ по MDRD – 9 мл/мин, СПБ – 0,25 г/сут. *Сонографически*: правая почка $8,5 \times 4$ см, паренхима – 0,9 см, повышенной эхогенности; левая почка – $9,4 \times 4,6$, паренхима 1,3 см, эхогенность повышена умеренно; ЛЖ симметрично гипертрофирован, имеется умеренная гипокинезия его боковой стенки, ФВ – 50%, выраженная диастолическая дисфункция обоих желудочков сердца. Больная переведена в клинику госпитальной хирургии №1. Ангиографически диагностированы: окклюзия правой а. renalis без визуализации периферического артериального русла почки и паренхиматозной фазы, стеноз 85% устья левой а. renalis и окклюзии обеих подвздошных артерий с проходимыми периферическими артериями НК. Через две недели от момента госпитализации на фоне умеренной АГ (АД 150/80 мм рт.ст.) и олигурии возник эпизод удушья, сопровождающийся появлением влажных хрипов в легких и потребовавший медикаментозной терапии. Через 8 часов приступ вновь повторился и больная в связи с падением напряжения O_2 крови переведена в реанимационное отделение. Рентгенологически выявлены интерстициально-альвеолярные изменения легких (рис. 3). В связи с прогрессирующим снижением напряжения кислорода крови больная переведена на ИВЛ. Несмотря на введение 500 мг фуросемида суточный диурез снизился до 100 мл, креатинин сыворотки увеличился до 0,56 ммоль/л. В течение последующих трех дней почечная недостаточность прогрессировала (диурез отсутствовал, креатинин возрос до 1 ммоль/л), возникли признаки сердеч-

Некоторые клинические показатели больных с АОППА и РОЛ

Показатель:	Больные				
	1	2	3	4	5
Возраст	64	79	53	73	66
Пол	М	Ж	Ж	Ж	М
Курение	+	-	+	+	+
САД до операции, мм рт.ст.	185	218	221	148	210
ДАД до операции, мм рт.ст.	113	111	116	77	100
САД после операции	-	172	138	-	145
ДАД после операции	-	84	89	-	87
Тип оперативного лечения	-	2 ЭАПС	АПШ+НЭ	-	2 АПШ
Гипертрофия ЛЖ	+	+	+	+	+
Фракция выброса ЛЖ, %	61%	54%	48%	50%	56%
Толщина МЖП, см	1,4	1,15	1,55	1,14	1,4
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,3	1,22	1,55	1,2	1,1
КДОЛЖ	5,7	4,81	5,07	5,62	4,6
Диастолическая дисфункция ЛЖ, I тип	+	+	+	+	+
Натрий сыворотки, ммоль/л	142	138	144	142	149
Калий сыворотки, ммоль/л	5	4,8	5	5,6	4,8
Ренин сыворотки, нмоль/л	-	0,4	1	-	3,4
Альдостерон сыворотки, нмоль/л	-	212	48	-	283
Альбумин сыворотки, г/л	37	41	39,3	32	32
СКФ, мл/мин до операции	28	32	25	9	19
СКФ, мл/мин после операции	-	56	32	-	19
Исход	умер	жива	жива	умерла	жив

Примечания: КДОЛЖ – конечнодиастолический объем левого желудочка; ЭАПС – эндоваскулярная ангиопластика со стентированием почечной артерии; АПШ – аорто-почечное шунтирование, НЭ – нефрэктомия.

ной недостаточности, в результате чего больная умерла. На аутопсии диагностированы: гипертрофия миокарда, выраженный коронаросклероз (IV – V), постинфарктный кардиосклероз (8 см²), свежий инфаркт (2 см²) боковой стенки ЛЖ, атеросклеротический кардио- и нефросклероз, застой печени и легких, интерстициальный отек нижних долей обоих легких и тромбоз субокклюзированного сегмента левой почечной артерии.

Случай 5. Больной К., 66 лет, длительно злоупотребляющий курением, поступил в клинику госпитальной хирургии № 1 в плановом порядке 11.03.05 г. с жалобами на постоянные интенсивные головные боли и общую слабость, а также на боли по типу перемежающейся хромоты в обеих НК с дистанцией ходьбы до 15 метров, зябкость и онемение стоп. В течение 13 лет АГ, акселерация ее произошла два года назад, после чего она стала абсолютно рефрактерной терапии (АД на уровне 210 – 230 и 110 мм рт.ст.). Перенес два ишемических инсульта, а в 2000г. правостороннюю каротидную эндартерэктомию с хорошим эффектом – явления ишемии мозга значительно регрессировали. В 2004г. впервые выявлена азотемия. *Объективно:* состояние больного удовлетворительное, обычного питания, адекватен, пульсация артерий верхних конечностей и шеи отчетливая, в проекции проксимального сегмента брюшной аорты выслушивается систолический шум, пульсация артерий НК отсутствует на всех уровнях, стопы бледные, прохладные. *Лабораторно:* умеренная

анемия (Эр – 3,2 • 10¹², Нб – 110 г/л), натрий сыворотки крови – 149 ммоль/л, калий – 4,8 ммоль/л, мочевины – 26 ммоль/л, креатинин – 0,24 ммоль/л, расчетная СКФ по MDRD – 19 мл/мин, СПБ – 0,59 г/сут, ренин и альдостерон в плазме периферической крови повышены в 2 раза. *Сонографически:* правая почка – 9,6 × 4,5 см, ее паренхима – 1,1 см, эхогенность умеренно повышена; левая почка – 8,2 × 4 см, паренхима – 1 см, повышенной эхогенности; ЛЖ не увеличен, симметрично гипертрофирован, ФВ – 56%, имеется его диас-

толическая дисфункция I типа, выраженная гипертрофия МЖП, расчетное давление в ЛА – 28 мм рт.ст. Ангиографически выявлены: окклюзия левой a.renalis, стеноз 80% устья правой a.renalis, двусторонняя окклюзия подвздошных и поверхностных бедренных артерий с проходимыми глубокими артериями бедер и подколенными артериями.

У больного дважды на фоне повышения АД до 250 и 140 мм рт.ст. возник эпизод инспираторной одышки и ортопное, сопровождавшиеся появлением влажных хрипов в обоих легких, продолжительностью 30 мин и 1,5 часа, потребовавшие медикаментозной терапии.

Пациент оперирован – выполнено двустороннее аорто-почечное шунтирование и аорто-бедренное бифуркационное шунтирование с хорошим непосредственным эффектом: АД на фоне медикаментозной терапии стабилизировалось на уровне 140 – 150 и 80 мм рт.ст., при этом почечная функция не изменилась, ишемия НК уменьшилась. Через 13 месяцев АД на уровне 120 – 130 и 80 мм рт.ст., креатинин сыворотки – 26 ммоль/л, натрий – 140 ммоль/л, приступов удушья не возникало.

Основные клинические показатели описанных выше случаев представлены в таблице.

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие РОЛ является распространенным и грозным осложнением острой и хронической обструкции почечного кровотока, и поэтому имеет важное клиническое значение как для ангиохирур-

гов, так и интернистов, связанных с этой проблемой [2, 5, 8]. Еще в 70-е годы XX столетия в клинике острого тромбоза ранее стенозированных ПА или артерии единственно функционирующей почки, наряду с олигурией (анурией), описывали отек легкого [9,10]. Только в 1988 г. T.G. Pickering и соавт. впервые представили опыт лечения 24 больных с хроническими АОППА, проявлявшимися РОЛ, и подчеркнули их тесную взаимосвязь [1].

ОЛ у больных с АОППА и реноваскулярной гипертензией (РВГ) является клиническим синдромом, характеризующимся внезапным развитием респираторного дистресса, связанного с быстрым переходом жидкости из просвета легочных капилляров и аккумуляцией ее в интерстициальном и альвеолярном пространствах легких.

В соответствии с уравнением Старлинга прохождение жидкости через альвеолярно-капиллярную мембрану определяется ее проницаемостью, а также разницей гидростатического и онкотического давления крови в просвете капилляра и интерстиция. Многочисленные причины ОЛ принципиально делят на кардиогенные и некардиогенные. Первые обусловлены увеличением гидростатического давления в капиллярах легких из-за увеличения давления наполнения левых камер сердца и нарушения оттока крови из малого круга кровообращения. Некардиогенные механизмы главным образом связаны с повышением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны [11]. Вопрос о том, какие из них являются ведущими в патогенезе реноваскулярного РОЛ, остается открытым.

Развитие ОЛ, как крайнего проявления острой левожелудочковой недостаточности, может быть закономерным клиническим следствием у больных с АГ любой этиологии вследствие действия целого ряда предрасполагающих факторов на фоне внезапного нарастания АД и периферического сосудистого сопротивления [12]. Среди них гипертрофия ЛЖ и фиброз миокарда, коронарная недостаточность (относительная или вследствие ишемической болезни сердца (ИБС)), дисфункция папиллярных мышц.

Считается, что фракция выброса ЛЖ в значительной степени зависит от посленагрузки, определяемой в рассматриваемых нами условиях значениями АД [13,14]. Поэтому, казалось бы, что пусковым моментом в развитии ОЛ должны быть именно нарушения сокращения ЛЖ, с последующим увеличением давления в левых камерах сердца и в малом круге кровообращения, что соответствует традиционной точке зрения. Однако следует отметить, что у всех представляемых нами больных с РОЛ фракция выброса, отражающая

глобальную систолическую функцию ЛЖ, была вполне сохранной (не менее 48% – см.табл.). Аналогичные наблюдения были сделаны и другими авторами [12,15]. Вместе с тем, у всех пациентов имела место выраженная гипертрофия ЛЖ с выраженными нарушениями расслабления без его явной дилатации (см.таблицу).

Именно нарушению расслабления ЛЖ вследствие гипертрофии и повышения его жесткости (то есть т.н. диастолической дисфункции) в последние годы придается ведущее значение как причине застойной хронической сердечной недостаточности [16,17], в том числе и у больных с эссенциальной АГ [18,19]. Однако в сравнении с пациентами, страдающими эссенциальной АГ, у больных с РВГ изменения со стороны левого желудочка – его гипертрофия и диастолическая дисфункция, как правило, значительно более выражены [20,21]. Это происходит вследствие более существенного повышения АД/после нагрузки и действия ряда цитокинов, стимулирующих развитие гипертрофии кардиомиоцитов независимо от выраженности гипертензии – ангиотензина II [22], эндотелина – I [23,24], инсулиноподобного фактора роста [25].

Механизм диастолической дисфункции ЛЖ, по видимому, клинически важен и в генезе развития острой левожелудочковой недостаточности на фоне увеличения системного АД. Это подтверждается данными о явном улучшении показателей расслабления ЛЖ после купирования ОЛ, в то время как показатели глобальной и локальной сократимости ЛЖ оставались без изменений [12]. Более того, в этой серии наблюдений у половины пациентов с РОЛ фракция выброса была нормальной.

Очевидно, именно этот механизм в виде резкого и значительного увеличения АД на фоне выраженной гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ, но при нормальной или почти нормальной его насосной функции, лежал в основе развития РОЛ в первых трех описываемых случаях.

Поскольку более, чем у половины больных с АОППА наблюдаются поражения коронарного русла [26], можно было бы предположить, что существенное значение в развитии РОЛ при РВГ также имеет коронарная недостаточность, часто сопутствующая хронической АГ. По крайней мере T.G. Pickering и соавт. обнаружили, что наличие ИБС является одним из независимых факторов развития РОЛ у больных с РВГ [1]. Несомненно, что в одном из наших наблюдений (см. случай 4) выраженный атеросклероз коронарных артерий с развитием острого инфаркта миокарда на фоне тромбоза артерии единственно функционирующей почки сыграл ведущую роль в развитии необратимого

отека легких с летальным исходом, несмотря на относительно невысокие значения АД.

Вместе с тем небезынтересно, что явная гипокинезия/акинезия стенки ЛЖ у больных с сочетанием ИБС и ОЛ обнаруживается редко, а рецидивы ОЛ на фоне повышения АД сохраняются, несмотря на проведение успешной коронарной ангиопластики [15]. Поэтому можно предположить, что большее значение имеет нарушение проходимости не магистральных, а более мелких сосудов коронарного русла, в развитии которой основное значение играет гипертрофия ЛЖ. Кроме того, взаимосвязи между коронарным кровотоком и работой миокарда ЛЖ в условиях развития ОЛ на фоне повышения системного АД могут быть значительно более сложными, чем представляется. Так, известно, что увеличение коронарной перфузии является дополнительным фактором развития острого снижения способности ЛЖ к релаксации и развитию его диастолической дисфункции [27,28].

Таким образом, анализ роли «кардиогенных» факторов в развитии внезапного ОЛ при РВГ позволяет полагать, что у данной категории больных важнейшее значение играют функциональная недостаточность ЛЖ, преимущественно связанная с нарушением его диастолического расслабления, и повышение давления в капиллярах малого круга кровообращения.

Необходимо также учитывать возможность «некардиогенных» компонентов развития РОЛ у больных с АОППА. В первую очередь, речь идет о задержке Na и воды вследствие снижения перфузии почек и закономерного увеличения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), продемонстрированных в классических экспериментах Н. Goldblatt – «одна почка – один зажим» [25]. Типичным клиническим примером действия этого механизма в развитии РОЛ является случай 5, где исходно наблюдали повышение активности ренина, альдостерона и концентрации натрия крови.

Гиперфункция РААС сопровождается не только увеличением пула обмениваемого натрия, но и симпатической активацией [30,31]. Значимая роль последней в реализации «некардиогенных» механизмов ОЛ подтверждается клинической эффективностью альфа-адренергической блокады фентоламином [32].

Следует также учитывать прямое действие на легочную циркуляцию ряда вазопрессоров, концентрация которых может быть повышена при РВГ. Так, известны экспериментальные данные об индукции ОЛ при введении как ангиотензина, так и катехоламинов [33,34].

Значение механизмов ретенции натрия и воды подтверждается рядом клинических наблюдений – развитием полиурии после реваскуляризации единственно функционирующей почки [35], а также снижением концентрации предсердного натрий-уретического фактора после реваскуляризации почек на фоне снижения АД при отсутствии РОЛ в отдаленном периоде [5].

Распространенность дисфункции почек у больных с АОППА достаточно высока, вследствие закономерного развития нефросклероза [1,2,26]. Поэтому, помимо гемодинамических факторов и активации РААС, дополнительным механизмом развития ОЛ при РВГ может быть и выраженная азотемия, которая приводит к нарушению осмотического равновесия, повышению проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны и изменений гемодинамики малого круга [36,37]. Так, например, у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН), вызванной паренхиматозными заболеваниями почек, ОЛ может развиваться при значительно более низких значениях давления в малом круге кровообращения, чем у пациентов с недостаточностью ЛЖ и/или стенозом митрального клапана [38].

Другим потенциальным некардиогенным фактором, способным усугублять нарушения проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны, может служить гипоальбуминемия и снижение онкотического давления плазмы. Уменьшение концентрации альбумина крови было отмечено в двух наблюдениях (случаи 4 и 5). Однако сама по себе гипоальбуминемия не может служить причиной отека легких, поскольку стенка легочных капилляров более проницаема для альбумина и онкотическое давление в интерстиции этого органа выше, чем на периферии [39,40]. В результате онкотическое давление в интерстиции легких снижается параллельно падению онкотического давления плазмы, а градиент давления остается стабильным [41].

Очевидно, что существенная дисфункция почек и терминальная ХПН в основном развивается у больных с билатеральными АОППА, поэтому мы предполагаем, что именно этот механизм объясняет значительно большую частоту развития РОЛ в этой группе, представленных в большинстве сообщений [1 – 6, 8 – 10, 35]. Неудивительно, что и во всех случаях, описанных нами, поражения ПА также были двухсторонними.

Важным аргументом, свидетельствующим в пользу значимости отмеченных механизмов развития отека легких, патогенетически связанных с ренальной ишемией на фоне билатеральных АОППА, является сам факт прекращения его рециди-

вов после реваскуляризации почек в ближайшем и отдаленном периоде [1, 2, 5, 6, 7]. Не является исключением и наш собственный опыт – проведение хирургической реваскуляризации привело к полному прекращению РОЛ у 3 больных на фоне снижения системного АД, улучшения или стабилизации функции почек и развития транзиторной полиурии в послеоперационном периоде. Напротив, больные без соответствующего лечения имели крайне неблагоприятный ближайший прогноз (см. случаи 1 и 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании собственного опыта и приведенных данных можно заключить, что рецидивирующий отек легких является опасным осложнением течения хронической ишемии почек. Единого механизма развития реноваскулярного РОЛ, как показывают наши наблюдения, нет. Причины его гетерогенны: у одних его определяющей выступает дисфункция ЛЖ, спровоцированная острым повышением АД, у других – ренин-ангиотензин-альдостероновая система и/или почечная недостаточность, а также их сочетание. Стабилизация состояния сердечно-сосудистой системы, почечной функции и отсутствие РОЛ в отдаленном периоде после устранения почечной ишемии доказывают ее ведущую патогенетическую роль в формировании данного патологического состояния. Следовательно, развитие РОЛ у больного со злокачественным течением АД, наличием острой или хронической почечной недостаточности должно наводить на мысль о возможном наличии у него нарушений проходимости ПА, которые можно успешно корригировать. Учитывая, что прогрессирование этого состояния может привести к необратимым последствиям, диагностические и лечебные мероприятия должны быть своевременными. В данной связи хирургически курабельные поражения почечных артерий, проявляющиеся РОЛ, следует рассматривать как абсолютное показание к реваскуляризации почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Pickering TG, Devereux RB, James GD et al. Recurrent pulmonary oedema in hypertension due to bilateral renal artery stenosis: treatment by angioplasty or surgical revascularization. *Lancet* 1988; 8610: 551 – 552
2. Messina LM, Zelenock GB, Yao KA et al. Renal revascularisation for pulmonary edema in patients with poorly controlled hypertension and renal insufficiency: a distinct subgroup of patients with arteriosclerotic renal artery occlusive disease. *J Vasc Surgery* 1992; 15(1): 80 – 82
3. Weatherford DA, Freeman MB, Regester RF et al. Surgical management of flash pulmonary edema secondary to renovascular hypertension. *Am J Surgery* 1997; 174(2): 160 – 163
4. Bloch NJ, Pickering TG, Sos TA, August P. Prevention of recurrent pulmonary edema in patients with bilateral

- renovascular disease. *Am J Hypertens* 1999; 12(1): 1 – 7
5. Missouris CG, Belli A-M, MacGregor GA. «Apparent» heart failure: a syndrome caused by renal artery stenosis. *Heart* 2000; 83: 152 – 155
6. Brammah A, Robertson S, Tait G, Isles C. Bilateral renovascular disease causing cardiorenal failure. *BMJ* 2003; 326: 489 – 491
7. Textor SC, Wilcox CC. Renal artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344(6): 431 – 442
8. Mansoor S, Shah A, Scoble E. «Flash pulmonary oedema» – a diagnosis for both the cardiologist and the nephrologists? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1311 – 1313
9. Sheil AG, Stokes GS, Tiller DJ et al. Reversal of renal failure by revascularization of kidneys with thrombosed renal arteries. *Lancet* 1973; 11(7834): 856 – 866
10. Besarab A, Brown RS, Rubin NT et al. Reversible renal failure following bilateral renal artery occlusive disease. *JAMA* 1976; 235(26): 2838 – 2841
11. Зильбер АП. Дыхательная недостаточность. Руководство для врачей. М: Медицина 1989; 308 – 334
12. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001; Jan 4, 344(1): 17-22
13. Kass DA, Maughan WL, Guo ZM et al. Comparative influence of load versus inotropic states on indexes of ventricular contractility: experimental and theoretical analysis based on pressure-volume relationships. *Circulation* 1987; 76: 1422-36
14. Little WC, Braunwald E. Assessment of cardiac function. In: Braunwald E, ed. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997: 421-44
15. Kramer K, Kirkman P, Kitzman D, Little WC. Flash pulmonary edema: association with hypertension and reoccurrence despite coronary revascularization. *Am Heart J* 2000; 140: 451 – 455
16. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004, 350: 1953 – 1959
17. Munagala VK, Hart CY, Burnett JC et al. Ventricular structure and function in aged dogs with renal hypertension. *Circulation* 2005; 111: 1128 – 1135
18. Iriarte M, Murga N, Sagastagoitia D et al. Congestive heart failure from left ventricular diastolic dysfunction in systemic hypertension. *Am J Cardiology* 1993; 71: 308 – 312
19. Levy D, Larson MG, Ramachandran S et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275(20): 1557 – 1562
20. Losito A, Fagugli RM, Zampi I et al. Comparison of target organ damage in renovascular and essential hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9(11): 1062 – 1067
21. Wright JR, Shurrah A, Cooper A et al. Left ventricular morphology and function in patients with atherosclerotic renovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2746 – 2753
22. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M et al. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. *Hypertension* 1998; 31(part 2): 335–341
23. Teunissen KE, Postma CT, van Jaarsveld BC et al. Endothelin and active renin levels in essential hypertension and hypertension with renal artery stenosis before and after percutaneous transluminal renal angioplasty. *J Hypertens* 1997; 15(part 2): 1791–1796
24. Ehmke H, Faulhaber J, Munter K et al. Chronic ETA receptor blockade attenuates cardiac hypertrophy independently of blood pressure effects in renovascular hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 33: 954–960
25. Wahlander H, Isgaard J, Jennische E, Friberg P. Left ventricular insulin-like growth factor I increases in early renal hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 25–32
26. Cheer GS, Hansen KJ, Craven TE et al. Surgical management of atherosclerotic renovascular disease. *J Vasc Surgery* 2002; 35: 236 – 245
27. Wexler LF, Grice WN, Huntington M et al. Coronary hypertension and diastolic compliance in isolated rabbit hearts. *Hypertension* 1989; 13: 598-606

28. Westerhof H, Boer C, Lamberts RR, Sipkema P. Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature. *Physiol Rev* 2006; 86(4): 1263 – 1308
29. Gavras H, Brunner HR, Vaughan ed et al. Angiotensin-sodium interaction in blood maintenance of renal hypertensive and normotensive rats. *Science* 1973; 180: 1369 – 1372
30. An epidemiological approach to describing risk associated with blood pressure levels: final report of the Working Group on Risk and High Blood Pressure. *Hypertension* 1985; 7: 641- 651
31. Border WA, Noble NA. Interactions of transforming growth factor-beta and angiotensin II in renal fibrosis. *Hypertension* 1998; 31:181 – 188
32. Malik AB. Mechanism of neurogenic pulmonary edema. *Circ Res* 1985; 57:1
33. Shimakura K, Sanaka M, Wang L, Mineshita S, Miyazaki M. Pulmonary edema induced by angiotensin II in rats. *Jpn J Pharmacol* 1995; 67(4): 383 – 389
34. Xu ZH, Shimakura K, Yamamoto T, Wang LM, Mineshita S. Pulmonary edema induced by angiotensin I in rats. *Jpn J Pharmacol* 1998; 76(1): 51 – 56
35. Sutters M, Al-Kutoubi MA, Mathias CJ et al. Diuresis and syncope after renal angioplasty in patient with one functioning kidney. *BMJ* 1987; 295: 527 – 528
36. Hill NS, Rounds S. Vascular reactivity is increased in rat lungs injured with alpha-naphthylthiourea. *J Appl Physiol* 1983; 54(6): 1693 – 1701
37. Sipahi E, Hodoglugil U, Ercan ZS, Turker RK. Acute effect of endothelin-1 on lung oedema induced by alpha-naphthylthiourea (ANTU). *Pharmacol Res* 1996; 33(6): 375 – 378
38. Gibson DG. Haemodynamic factors in the development of acute pulmonary edema in renal failure. *Lancet* 1966; ii: 1217 – 1220
39. Taylor AE. Capillary fluid filtration: Starling forces and lymph flow. *Circ Res* 1981; 49: 557
40. Crandall ED, Staub NC, Goldberg HS, Effros RM. Recent developments in pulmonary edema. *Ann Intern Med* 1983; 99: 808
41. Zarins CK, Rice CL, Peters RM, Virgilio RW. Lymph and pulmonary response to isobaric reduction in plasma oncotic pressure in baboons. *Circ Res* 1978; 43: 925

Поступила в редакцию 24.10.2006 г.

Принята в печать 20.12.2006 г.

© И.А. Васильева, 2007
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.092.12

И.А. Васильева

РОССИЙСКАЯ ВЕРСИЯ ОПРОСНИКА KIDNEY DISEASE AND QUALITY OF LIFE SHORT FORM (KDQOL-SF™) – ЦЕННОГО ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ИНСТРУМЕНТА ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ НА ДИАЛИЗЕ

I.A. Vasilieva

RUSSIAN VERSION OF THE QUESTIONNAIRE THE KIDNEY DISEASE AND QUALITY OF LIFE SHORT FORM (KDQOL-SF™) A VALUABLE DIAGNOSTIC INSTRUMENT FOR ASSESSING QUALITY OF LIFE OF DIALYSIS PATIENTS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Перевод на русский язык и культурная адаптация опросника the Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™), версии 1.3, а также оценка его надежности и валидности. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследован 91 больной на хроническом гемодиализе (ГД). The Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) включает 36 вопросов из SF-36 (общего опросника для измерения качества жизни (КЖ) независимо от вида заболевания), 43 вопроса, отражающих специфику диализной терапии, и один вопрос, позволяющий дать оценку состояния здоровья в целом. Процесс разработки российской версии опросника включал перевод на русский язык, обратный перевод на английский, оценку качества перевода, которая производилась авторами исходной англоязычной версии, переводчиками, координатором проекта в России, нефрологом. Оценивались надежность и валидность полученной российской версии опросника. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Для семи специфических для диализа шкал коэффициент надежности альфа Кронбаха находился в диапазоне от 0,72 до 0,86, что соответствует достаточно высокой согласованности пунктов опросника, входящих в состав этих шкал. Установлены достоверные корреляции между специфическими для диализа шкалами опросника KDQOL-SF™ и шкалами общего опросника SF-36, что свидетельствует о конструктивной валидности методики KDQOL-SF™. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Разработана российская версия опросника the KDQOL-SF™ 1.3, продемонстрированы ее надежность и валидность. Результаты исследования дают возможность рекомендовать российскую версию опросника the KDQOL-SF™ 1.3 для использования в целях оценки эффективности различных видов заместительной почечной терапии, а также для мониторинга КЖ больных, получающих диализ. Это первый стандартизованный опросник на русском языке, предназначенный для всесторонней оценки КЖ больных с хронической болезнью почек.

Ключевые слова: качество жизни, диализ, KDQOL-SF™, адаптация опросника.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was translation into Russian and cultural adaptation of questionnaire "THE KIDNEY DISEASE AND QUALITY OF LIFE SHORT FORM (KDQOL-SF™) version 1.3, and an assessment of its reliability and validity. **PATIENTS AND METHODS.** Chronic hemodialysis patients (n=91) were examined. THE KIDNEY DISEASE AND QUALITY OF LIFE SHORT FORM (KDQOL-SF™) includes 36 questions from SF-36 (a general questionnaire for measuring quality of life (QL) independent of the kind of disease), 43 questions showing the specificity of dialysis therapy, and one question allowing an assessment of health as a whole. The process of realizing the Russian version of the questionnaire included translation into Russian, reversed translation into English, assessment of quality of the translation made by the authors of the initial English language version, translators, a coordinator of the project in Russia, a nephrologist. The reliability and validity of the Russian version of the questionnaire were estimated. **RESULTS.** For seven scales specific for dialysis the Kronbach reliability coefficient alpha was within the limits from 0.72 to 0.86 which corresponds to a sufficiently high co-ordination of the questionnaire points included in these scales. Reliable correlations were established between the scales of the questionnaire KDQOL-SF™ specific for dialysis and scales of the general questionnaire SF-36, that evidences constructive validity of the KDQOL-SF™ method. **CONCLUSION.** The Russian version of the questionnaire KDQOL-SF™ 1.3 has been developed and its reliability and validity demonstrated. The results obtained allow recommendation of the Russian version of the questionnaire KDQOL-SF™ 1.3 to be used for an assessment of effectiveness of different kinds of substitution renal therapy and for monitoring QL of dialysis patients. It is the first standardized questionnaire in Russian intended for a thorough assessment of QL of patients with chronic kidney disease.

Key words: quality of life, dialysis, questionnaire adaptation, KDQOL-SF™

ВВЕДЕНИЕ

Оценка связанного со здоровьем качества жизни (health-related quality of life) при хронических заболеваниях становится все более актуальной. Качество жизни (КЖ) больного служит одним из важных критериев эффективности лечения. Анализ КЖ позволяет оптимизировать процесс принятия клинических решений, оценить потребность в медицинской помощи больших групп населения. Мониторинг КЖ отдельного больного имеет большое значение для планирования индивидуальной стратегии лечения, дает возможность проводить своевременную диагностику осложнений и побочных эффектов терапии.

В нефрологии измерение КЖ используется для оценки эффективности различных видов заместительной терапии, определения эффективности других терапевтических воздействий, применяемых по отношению к больным с хронической болезнью почек (например, лечение эритропоэтином), прослеживания динамики состояния нефрологического больного.

Для оценки связанного со здоровьем КЖ широко используются так называемые общие опросники [1, 2], которые позволяют сопоставлять параметры КЖ исследуемой группы пациентов со здоровой популяцией или с больными с другими заболеваниями. Большинство экспертов по изучению КЖ рекомендует сочетать общие опросники со специальными, предназначенными только для пациентов с конкретным заболеванием или для группы болезней [3–6]. Специальные опросники, как правило, более точны при определении специфического влияния конкретного заболевания на повседневную деятельность, при оценке динамики состояния отдельного больного на фоне терапии. Поэтому наиболее полезным для применения в клинической практике представляется такой инструмент для измерения КЖ, который бы включал и общие и специфические для конкретного заболевания параметры [7].

Такой опросник для всесторонней оценки КЖ больных, получающих диализную терапию, был создан в США R. Hays и соавт. [8, 9]. Англоязычная версия опросника переведена на ряд языков; разработаны польская, испанская, бразильская, японская, итальянская версии опросника [10–12].

Целью настоящего исследования явились перевод на русский язык и культурная адаптация опросника the Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™), версии 1.3, а также оценка его надежности и валидности.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследован 91 больной, получавший лечение на отделении гемодиализа (ГД) клиники пропедев-

тики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова. 58% от общего числа обследованных составили мужчины, средний возраст – $50,2 \pm 12,8$ лет (от 20 до 72 лет). В исследование были включены больные, получавшие лечение ГД не менее 3 месяцев. У 60% пациентов был диагностирован хронический гломерулонефрит, у 9% – пиелонефрит, у 8% – поликистоз почек, у 7% – диабет.

KDQOL-SF™, версия 1.3, включает 36 вопросов из SF-36 (общего опросника для измерения КЖ независимо от вида заболевания), 43 вопроса, отражающих специфику диализной терапии, и один вопрос, позволяющий дать оценку состояния здоровья в целом. Методика включает следующие восемь основных шкал, предназначенных специально для больных на диализе, – симптомы/проблемы, влияние заболевания почек на повседневную деятельность, бремя заболевания почек, трудовой статус, когнитивные функции, качество социального взаимодействия, сексуальные функции, сон. Четыре дополнительные шкалы направлены на оценку удовлетворенности социальной поддержкой, поддержкой со стороны диализного персонала, удовлетворенности пациента качеством медицинской помощи и самооценку состояния здоровья в целом. Шкала «симптомы/проблемы» позволяет оценить жалобы больного, связанные с заболеванием почек и лечением диализом, включая мышечные боли, боли в груди, спине, суставах, судороги во время диализа, головные боли, кожный зуд, одышку, тошноту, отсутствие аппетита, жажду, онемение кистей или стоп, проблемы с сосудистым доступом. Шкала «влияние заболевания почек на повседневную деятельность» позволяет проанализировать, насколько беспокоят больного ограничения в потреблении жидкости, необходимость соблюдать диету, влияние болезни на внешность, зависимость от медперсонала, ограничение возможности путешествовать. Шкала «бремя заболевания почек» характеризует степень, в которой заболевание почек мешает жить полноценной жизнью, и уровень стресса, причиняемого заболеванием и лечением. При оценке трудового статуса учитывается, работал ли пациент в течение последних четырех недель, и позволяет ли, с точки зрения больного, состояние его здоровья работать. Для определения выраженности нарушений когнитивных функций (внимание, сообразительность, быстрота реакции) использованы вопросы из методики the Sickness Impact Profile [2]. Шкала качества социального взаимодействия заимствована из the Functional Status Questionnaire [13] и включена в опросник без изменений. Также заимствованы

Таблица 1

Частота встречаемости различных симптомов и стресс-факторов, связанных с лечением ГД (%)

Симптом/ стресс-фактор	Совсем не беспокоило	Слегка беспокоило	Умеренно беспокоило	Довольно сильно беспокоило	Очень сильно беспокоило
Мышечные боли	35	20	22	14	8
Боль в груди	46	30	19	4	1
Судороги	43	29	8	5	5
Кожный зуд	37	23	16	14	9
Сухость кожи	44	20	27	4	4
Одышка	37	25	27	7	3
Приступы слабости или головокружения	29	32	25	12	2
Отсутствие аппетита	59	19	16	4	1
Утомление, упадок сил	20	35	31	11	3
Тошнота или расстройство желудка	51	30	15	2	2
Проблемы с фистулой	80	9	5	2	3
Ограничения в потреблении жидкости	19	16	26	25	13
Необходимость соблюдать диету	47	19	30	3	1
Сниженная способность выполнять домашнюю работу	54	19	20	5	2
Ограниченная возможность путешествовать	20	11	18	23	29
Зависимость от медперсонала	59	11	20	5	4
Стресс или волнения, связанные с болезнью	45	26	21	8	0
Влияние болезни на половую жизнь	59	15	18	7	1
Влияние болезни на внешность	57	20	12	3	8

из других опросников шкалы для оценки сексуальных функций, сна и социальной поддержки [14, 15]. Специально для опросника the KDQOL-SF™1.3 разработаны вопросы шкалы поддержки со стороны диализного персонала. Удовлетворенность пациента качеством медицинской помощи оценивалась при помощи вопроса, заимствованного из опросника, разработанного I. D. Coulter, R. D. Hays и C. Danielson [16]. «Сырые» оценки по каждой шкале опросника переводятся в стандартные, так что оценка каждой сферы жизни производится в баллах от 0 до 100: чем выше балл, тем лучше КЖ.

Процедура культурной адаптации опросника была одобрена авторами методики (the KDQOL™ Working Group) и выполнена в соответствии с международными рекомендациями. На первом этапе два опытных переводчика (носители русского языка), работавшие независимо друг от друга, перевели опросник на русский язык. Затем на этапе согласования были устранены расхождения и создана предварительная русскоязычная версия опросника. На следующем этапе производился обратный перевод предварительной версии на английский язык двумя другими опытными переводчиками (носителями английского языка) и оценивалась степень соответствия полученной англоязычной версии исходному авторскому варианту опросника на английском языке. Проводилась экспертиза перевода. Экспертный комитет, состоявший из нефролога, психолога и лингвиста, оценил концептуальную эквивалентность полученной русскоязычной версии исходному тексту опросника на английском языке. Затем был составлен отчет, в котором был подробно описан процесс прямого и обратного перевода. Отчет был направлен

авторам методики и получил их одобрение. На последнем этапе осуществлялось тестирование: опросник предъявлялся для заполнения группе больных, находившихся на лечении ГД.

На основе полученных в ходе тестирования данных были рассчитаны средние значения и стандартные отклонения по каждой шкале. Оценивались также так называемые эффекты «пола» и «потолка» (floor and ceiling effects). Под эффектом «пола» подразумевается доля больных с наименьшим значением по шкале, под эффектом «потолка» – доля больных с наибольшим значением по шкале. Для их расчета вычисляется процент больных, достигших наименьшего и наибольшего значений шкалы. Если значительное количество больных достигает наименьшего и (или) наибольшего значений, шкала считается недостаточно точной в измерении того свойства, для оценки которого она создана. Анализировалась частота встречаемости различных симптомов и стресс-факторов, связанных с лечением ГД. Оценка надежности опросника (способности давать согласованные и точные, свободные от погрешностей измерения) производилась путем расчета коэффициента альфа Кронбаха [17]. Оценка конструктивной валидности – это исследование того, насколько структура опросника позволяет достоверно измерить то, что он должен измерять [18]. Для определения конструктивной валидности рассчитывались коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между специфическими для диализа шкалами опросника KDQOL-SF™ и шкалами общего опросника SF-36. После того, как оценка надежности и валидности российской версии завершилась, был составлен заключительный отчет, который был направ-

лен авторам методики. Отчет получил одобрение с их стороны.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены результаты опроса ГД больных о том, насколько в течение последнего месяца их беспокоили различные симптомы и ограничения. Эти данные получены при анализе ответов на вопросы шкал «симптомы/проблемы» и «влияние заболевания почек на повседневную деятельность». Чаще всего больные предъявляли жалобы на утомление (45% больных это беспокоило умеренно, довольно сильно или очень сильно). Также достаточно часто беспокоили пациентов мышечные боли (44%), кожный зуд (39%), приступы слабости или головокружения (39%), одышка (37%), сухость кожи (35%). Относительно редки были проблемы с фистулой (80% больных это обстоятельство совсем не беспокоило в течение последнего месяца). Отсутствие аппетита совсем не беспокоило 59% пациентов, жалоб на тошноту не было у 51%. По полученным данным, наиболее значимым стресс-фактором у больных на ГД является ограниченная возможность путеше-

ствовать (70% больных испытывали умеренное, сильное или очень сильное беспокойство по этому поводу). 65% пациентов сообщили о психотравмирующем влиянии ограничений в потреблении жидкости. Наименее значимы зависимость от медперсонала (совсем не беспокоила 59% больных), влияние болезни на половую жизнь и на внешность (совсем не беспокоило 59% и 57% соответственно). Способность выполнять домашнюю работу не ограничена у 51%.

Средние значения, показатели вариабельности и надежности шкал российской версии опросника KDQOL-SF™ представлены в табл. 2. Средние значения шкал, предназначенных для диализных больных, изменялись в пределах от 31,9 («трудо-вой статус») до 84,7 («когнитивные функции»). У большинства шкал эффекты «пола» и «потолка» были не выражены. Однако у шкалы «трудо-вой статус» зарегистрирован достаточно выраженный эффект «пола», а у шкалы «когнитивные функции» – умеренно выраженный эффект «потолка». Коэффициент альфа Кронбаха позволяет оценить надежность-согласованность пунктов опросника [17]. Альфа Кронбаха большинства специфических для

Таблица 2

Средние значения, показатели вариабельности и надежности шкал KDQOL-SF™ 1.3 (n=91)

Шкалы опросника KDQOL-SF™ 1.3	Среднее значение	Стандартное отклонение	Доля больных с наименьшим значением по шкале (%)	Доля больных с наибольшим значением по шкале (%)	Надежность-согласованность (коэффициент альфа Кронбаха)	
					русская версия	исходная англоязычная версия
<i>Шкалы, предназначенные для диализных больных</i>						
Симптомы/проблемы	74,0	14,6	0,0	1,1	0,76	0,84
Влияние заболевания почек на повседневную деятельность	70,7	17,4	0,0	1,1	0,74	0,82
Бремя заболевания почек	38,3	22,6	1,1	2,2	0,76	0,83
Трудовой статус	31,9	41,8	59,3	23,1	0,75	0,83
Когнитивные функции	84,7	13,9	0,0	30,8	0,72	0,68
Качество социального взаимодействия	82,0	14,4	0,0	15,4	0,50	0,61
Сексуальные функции	83,3	20,2	0,0	22,0	0,86	0,89
Сон	59,4	19,8	0,0	3,3	0,73	0,90
Социальная поддержка	70,5	22,9	0,0	23,1	0,62	0,89
Поддержка диализного персонала	66,9	19,3	1,1	4,4	0,59	0,90
Удовлетворенность медицинской помощью	51,3	20,1	0,0	5,5	-	-
<i>Общие шкалы связанного со здоровьем КЖ (SF-36)</i>						
PF	64,1	25,7	2,2	5,5	0,90	0,92
RP	36,8	41,9	49,5	22,0	0,89	0,87
BP	60,6	28,7	1,1	24,2	0,86	0,90
GH	37,3	14,6	0,0	0,0	0,50	0,78
VT	49,6	16,3	0,0	0,0	0,67	0,90
SF	66,6	25,3	1,1	18,7	0,67	0,87
RE	73,6	40,8	20,9	65,9	0,91	0,86
MH	62,6	15,8	0,0	1,1	0,63	0,80
Оценка состояния здоровья в целом	48,5	15,2	0,0	0,0	-	-

Примечания. PF – физическое функционирование, способность выдерживать физические нагрузки; RP – влияние физического состояния на повседневную деятельность; BP – интенсивность боли и влияние боли на повседневную деятельность; GH – общее состояние здоровья; VT – общая активность, энергичность; SF – социальное функционирование; RE – влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность; MH – психическое здоровье. Для шкал «удовлетворенность медицинской помощью» и «оценка состояния здоровья в целом» показатель альфа Кронбаха не рассчитывался, т. к. эти шкалы состоят из одного вопроса. Данные по надежности-согласованности исходной англоязычной версии получены R. D. Hays и соавт. [9].

Таблица 3

Коэффициенты корреляции Спирмена (r_s) между специфическими для диализа шкалами и шкалами SF-36

Шкалы KDQOL-SF™1.3, предназначенные для диализных больных	Шкалы SF-36							
	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Симптомы/проблемы	0,53	0,49	0,66	0,36	0,61	0,49	0,35	0,51
Влияние заболевания почек на повседневную деятельность	0,43	0,20	0,37	0,22	0,43	0,44	0,37	0,51
Бремя заболевания почек	0,35	0,30	0,31	0,21	0,48	0,33	0,22	0,37
Трудовой статус	0,41	0,31	0,25	0,26	0,35	0,19	0,17	0,30
Когнитивные функции	0,13	0,06	0,27	0,01	0,19	0,19	0,26	0,35
Качество социального взаимодействия	0,22	0,26	0,34	0,25	0,30	0,28	0,26	0,36
Сексуальные функции	0,60	0,09	0,34	0,31	0,44	0,60	0,59	0,70
Сон	0,45	0,36	0,47	0,31	0,49	0,27	0,36	0,34
Социальная поддержка	0,23	0,19	0,28	0,01	0,19	0,41	0,30	0,39
Поддержка диализного персонала	-0,12	0,01	-0,05	0,24	0,03	-0,01	-0,14	0,03
Удовлетворенность медицинской помощью	0,07	0,05	0,06	0,15	0,16	0,17	-0,03	0,05
Оценка состояния здоровья в целом	0,51	0,34	0,34	0,39	0,53	0,40	0,11	0,28

Примечания. Обозначения шкал SF-36 – те же, что и в таблице 2.

диализа шкал опросника превышала 0,70, что соответствует высокой согласованности пунктов, входящих в состав шкал. Однако имелись исключения. Показатели шкал «качество социального взаимодействия», «поддержка диализного персонала» и «социальная поддержка» не достигли значения 0,70. Коэффициент альфа Кронбаха для четырех из восьми общих шкал связанного со здоровьем КЖ (из SF-36) находился в диапазоне от 0,86 до 0,91, что свидетельствует об очень высокой надежности этих шкал (табл. 2). Еще для трех общих шкал КЖ этот показатель вплотную приблизился к рекомендованному значению 0,70. Однако для шкалы общего здоровья (GH) альфа Кронбаха была ниже 0,70.

В табл. 3 приведены корреляции между специфическими для диализа шкалами опросника KDQOL-SF™ и шкалами общего опросника SF-36. Эти данные позволяют судить о конструктивной валидности опросника. Практически для всех основных специфических для диализа шкал корреляции со шкалами SF-36 были достаточно высоки. Это касается шкал «симптомы/проблемы», «влияние заболевания почек на повседневную деятельность», «бремя заболевания почек», «трудовой статус», «качество социального взаимодействия», «сон» и «сексуальные функции». Укладываются в общую тенденцию и результаты по шкале «когнитивные функции»: установлены положительные достоверные корреляции этой шкалы с такими шкалами опросника SF-36, как психическое здоровье (MH), влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность (RE), свобода от боли (BP). По отношению к другим шкалам опросника SF-36 зарегистрирована тенденция к росту показателей этих шкал по мере улучшения состояния когнитивных функций. Из числа дополнительных

шкал «оценка состояния здоровья в целом» обнаружена высоко достоверные корреляции с показателями SF-36. Что касается дополнительных шкал, оценивающих удовлетворенность медицинской помощью и социальной поддержкой, их корреляции с SF-36 несколько ниже.

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье описан процесс культурной адаптации и валидации российской версии опросника the KDQOL-SF™ 1.3, предназначенного для оценки КЖ больных, получающих диализную терапию. Процедура адаптации опросника проводилась в строгом соответствии с международными нормами и получила одобрение со стороны авторов методики.

Самое низкое среднее значение было зарегистрировано по шкале «трудовой статус», а самое высокое – по шкале «когнитивные функции», что указывает на неудовлетворенность работой российских ГД больных и на высокую степень удовлетворенности состоянием когнитивных функций (внимания, мышления, быстроты реагирования). В выборке больных из США, на которой валидизировалась исходная англоязычная версия опросника, отмечены аналогичные тенденции (табл. 2). Очевидно, высокие баллы по шкале «когнитивные функции» свидетельствуют об эффективном лечении психоорганического синдрома, свойственного больным на ГД. В литературных источниках 70-х – первой половины 80-х годов описаны признаки диализной деменции с грубыми нарушениями речи, мышления, памяти, концентрации внимания, координации [19, 20]. В работах конца 80-х–90-х годов более характерным для ГД больных считается астенический вариант психоорганического синдрома (или, как принято называть в зарубежной лите-

ратуре, минимальная мозговая дисфункция) с умеренным снижением показателей внимания, кратковременной памяти, аналитико-синтетических способностей, зрительно-моторной координации [21, 22]. По-видимому, современные методы лечения ГД и психофармакотерапии позволяют обеспечить достаточную сохранность когнитивных функций пациентов. Ушла в прошлое диализная деменция, удастся успешно справляться и с проявлениями психоорганического синдрома.

Результаты тестирования, проведенного нами на выборке из 91 ГД больного, свидетельствуют о хороших и приемлемых психометрических свойствах российской версии опросника.

Для семи специфических для диализа шкал коэффициент надежности альфа Кронбаха находился в диапазоне от 0,72 до 0,86, что соответствует достаточно высокой согласованности пунктов опросника, входящих в состав этих шкал. В их числе – шкалы, оценивающие сферы жизни, традиционно считающиеся наиболее «проблемными» для диализных пациентов (сон, сексуальные функции, когнитивные функции, трудовой статус), шкала «симптомы/проблемы», отражающая, главным образом, жалобы соматического характера (на одышку, кожный зуд, мышечные боли и т. д.). Вошли в эту группу и шкалы, направленные на оценку психотравмирующего влияния заболевания почек и лечения диализом: «бремя заболевания почек», «влияние заболевания почек на повседневную деятельность». Однако у шкалы «трудового статуса» отмечен выраженный эффект «пола». Возможное объяснение – эта шкала состоит всего из двух вопросов с двумя вариантами ответов на каждый из них. Это обуславливает недостаточно дифференцированную оценку трудового статуса и большой процент больных с минимальным значением по шкале. Аналогичные результаты были получены и при разработке исходной англоязычной и голландской версий опросника [9, 23]. Для шкал «качества социального взаимодействия», «поддержки диализного персонала» и «социальной поддержки» коэффициент альфа Кронбаха был ниже 0,70. Что касается шкалы «качества социального взаимодействия», то вопросы этой шкалы находятся в одном разделе с вопросами шкалы «когнитивных функций», тогда как для вопросов, входящих в состав других шкал опросника, имеются свои отдельные разделы. Вероятно, поэтому ответы на вопросы шкалы «качества социального взаимодействия» значимо коррелировали с ответами на вопросы шкалы «когнитивных функций». Кроме того, вопрос – «Как часто за последние 4 недели Вы не ладили с людьми?» является единственным обрат-

ным вопросом в шкале, то есть чем ниже балл по этому вопросу, тем более успешно респондент контактирует с людьми. Удаление этого вопроса из обработки приводит к повышению коэффициента Кронбаха с 0,50 до 0,58. Шкалы «поддержки со стороны диализного персонала» и «социальной поддержки» включают только по два вопроса. Число вариантов ответа на них невелико. Возможно, это обстоятельство сказалось на не слишком высоком показателе надежности-согласованности. Таким образом, оценки, полученные по трем вышеназванным шкалам, следует интерпретировать с осторожностью. При разработке исходных американской, а также голландской и японской версий опросника альфа Кронбаха для шкал «качества социального взаимодействия» и «социальной поддержки» также была ниже 0,70 (табл. 2) [11, 23].

Для оценки общих аспектов связанного со здоровьем КЖ в опросник была включена стандартизованная российская версия методики SF-36, разработанная в рамках проекта IQOLA [24]. По большинству шкал SF-36 в проведенном нами исследовании получены высокие и допустимые значения коэффициента Кронбаха (см. табл. 2). Возможно, невысокие значения коэффициента Кронбаха шкалы общего здоровья (GH) связаны со спецификой контингента диализных больных. Вопрос «У меня отличное здоровье» не слишком подходит для этих пациентов. Большинство больных отвечает на него либо «в основном неверно», либо «определенно неверно», то есть дифференцирующая способность этого вопроса по отношению к диализным пациентам невелика. Кроме того, ответы на этот вопрос плохо согласуются с ответами на другие вопросы шкалы общего здоровья. При удалении вопроса «У меня отличное здоровье» из состава шкалы альфа Кронбаха повышается с 0,50 до 0,60.

Показатели надежности исходной англоязычной и российской версий опросника обнаруживают достаточно высокую степень совпадения (см. табл. 2). Конструктивная валидность опросника подтверждена достоверными корреляциями между специфическими для диализа шкалами и общими шкалами связанного со здоровьем КЖ (см. табл. 3). Всё это свидетельствует об эквивалентности двух версий методики и о возможности использования адаптированного опросника на русском языке для оценки КЖ диализных больных. В дальнейшем по мере того, как будут накапливаться новые данные и мы получим информацию от большего количества пациентов и отклики от исследователей, возможно усовершенствование отдельных формулировок опросника. В связи с этим

уместно вспомнить работу, проведенную J. E. Ware и соавт. по усовершенствованию первой версии опросника SF-36 и созданию версии 2.0 [25]. Тогда были внесены изменения в формулировки некоторых вопросов и инструкций. Для шкал ролевого функционирования RP и RE вместо двухбалльной оценочной шкалы была предложена пятибалльная, что позволило повысить точность измерения и существенно снизить стандартное отклонение и эффекты «пола» и «потолка».

Результаты исследования предоставляют информацию об основных симптомах и стресс-факторах, актуальных для больных при лечении диализом (см. табл. 1). Больше всего беспокоят пациентов повышенная утомляемость, мышечные боли, зуд, головокружение одышка, сухость кожи. Среди наиболее значимых стресс-факторов – ограниченная возможность путешествовать и ограничения в потреблении жидкости. Эти данные частично совпадают с результатами, полученными исследователями из США: основные жалобы диализных пациентов связаны, по данным американских авторов, с низким энергетическим уровнем, нехваткой сил, диетой и ограничениями водно-питьевого режима [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана российская версия опросника the KDQOL-SF™ 1.3, продемонстрированы ее надежность и валидность. Результаты исследования позволяют рекомендовать российскую версию опросника the KDQOL-SF™ 1.3 для использования в целях оценки эффективности различных видов заместительной почечной терапии, а также для мониторингирования КЖ больных, получающих диализ. Это первый стандартизованный опросник на русском языке, предназначенный для всесторонней оценки КЖ больных с хронической болезнью почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ware JE, Snow KK, Kosinski M et al. *SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide*. Boston, MA, The Health Institute. *New England Medical Center* 1993; 3-320
2. Bergner M, Bobbit RA, Carter WB et al. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Medical Care* 1981; 19 (8): 787-805
3. Bowling A. *Measuring disease: a review of disease-specific quality of life measurement scales*. Open University Press, Philadelphia, 1996; 5-374
4. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M et al. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung diseases. *Thorax* 1987; 42 (10): 773-778
5. Cella DF, Tulsky DS, Grey G et al. The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncology* 1993; 11 (3):570-579
6. Speed C, McColl E, Welfare M. A scale to measure the impact of faecal incontinence in inflammatory bowel disease: a patient-centred approach. *QoL Newsletter* 2004; 32: 19-20
7. Rebollo P, Ortega F, Valdes C et al. Spanish validation of the «Kidney Transplant Questionnaire»: a useful instrument for assessing health related quality of life in kidney transplant patients. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 56
8. Hays RD, Kallich JD, Mapes DL et al. Development of the Kidney Disease Quality of Life (KDQOL™) Instrument. *Quality of Life Research* 1994; 3 (5): 329-338
9. Hays RD, Kallich J, Mapes DL et al. Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF), Version 1.3: A Manual for Use and Scoring. P-7994. Santa Monica, CA: RAND, 1997; 1-39
10. Duarte PS, Ciconelli RM, Sesso R. Cultural adaptation and validation of the «Kidney Disease and Quality of Life – Short Form (KDQOL-SF™ 1.3)» in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38 (2): 261-270
11. Green J, Fukuhara S, Shinzato T. Translation, cultural adaptation, and initial reliability and multitrait testing of the Kidney Disease Quality of Life instrument for use in Japan. *Quality of Life Research* 2001; 10 (1): 93-100
12. Mingardi G. From the development to the clinical application of a questionnaire on the quality of life in dialysis. The experience of the Italian Collaborative DIA-QOL (Dialysis-Quality of Life) Group. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl 1): 70-75
13. Jette AM, Davies AR, Cleary PD et al. The functional status questionnaire: reliability and validity when used in primary care. *J Gen Intern Med* 1986; 1 (3): 143-149
14. Sherbourne CD. Social functioning: sexual problems measures. In: Stewart AL, Ware JE, eds. *Measuring functioning and well-being: the Medical Outcomes Study approach*, Durham, NC, Duke University Press, 1992; 194-204
15. Devinsky O, Vickrey B, Cramer J et al. Development of the quality of life in epilepsy (QOLIE) inventory. *Epilepsia* 1995; 36 (11): 1089-1104
16. Coulter ID, Hays RD, Danielson C. The chiropractic satisfaction questionnaire. *Topics in Clinical Chiropractic* 1994; 1: 40-43
17. Chronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* 1951; 16: 297-334
18. Shumaker SA, Anderson RT, Czajkowski SM. Quality of life assessments in clinical trials. In: Spilker B, ed. *Psychological test and scales*, Raven Press, New York, 1990; 95-113
19. Smith EC, Mahurkar SD, Mamdani BH. Diagnosing dialysis dementia. *Dial Transplant* 1978; 7 (12): 1264-1274
20. Ермоленко ВМ. Синдром диализной деменции: патогенез и клиника. *Тер Арх* 1981; 53 (6): 133-137
21. Петрова НН, Васильева ИА. Особенности интеллектуально-мнестических функций у больных, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. *Клин Мед* 1991; 69 (10): 80-82
22. Pliskin NH, Yurk HM, Ho LT et al. Neurocognitive function in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49 (5): 1435-1440
23. Korevaar JS, Merkus MP, Jansen MA et al. Validation of the KDQOL-SF™: A dialysis-targeted health measure. *Qual Life Research* 2002; 11 (5): 437-447
24. Petrova N, Varshavsky S, Vasilyeva I. Translation of a quality of life questionnaire: first experience in Russia. In: 2nd Congress of the International Society for Quality of Life Research, Montreal, Canada, 1995: 498
25. Ware JE. SF-36 Health survey update. *Spine* 2000; 25(24):3130-3139

Поступила в редакцию 12.10.2006 г.
Принята в печать 20.12.2006 г.

© О.Е.Ильичева, 2007
УДК 616.61-036.12:616.12-008.64]-092

О.Е. Ильичева

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

O.E. Ilyicheva

RISK FACTORS OF THE DEVELOPMENT OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH DIFFERENT STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Кафедра внутренних болезней и военно-полевой терапии Челябинской государственной медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить факторы риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных с различными стадиями хронической болезни почек (ХБП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено обследование 154 пациентов, которые в зависимости от стадии ХБП были разделены на три группы (I - 52 больных с умеренной стадией, II - 52 больных со средней стадией, III - 46 с тяжелой стадией). Всем больным определяли уровни ОХС, ТГ, ХсЛПВП, ХсЛПНП, ХсЛПОНП, К-атерогенности, продукты ПОЛ и АОС, уровни NO, а также изучали структурно- функциональное состояние миокарда ЛЖ по данным ЭхоКГ. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Многофакторный регрессионный анализ выявил у больных I группы независимое влияние САД и ДАД на показатели E ($p=0,025$), A ($p=0,032$), E/A ($p=0,018$) ($R^2=0,23; 0,33; 0,28$ соответственно), а NO на E ($p=0,001$), E/A ($p=0,02$) ($R^2=0,23; 0,28$). У пациентов II группы уровень гемоглобина был независимым фактором изменений E ($p=0,02$) и E/A ($p=0,001$), а уровень суммарного NO стал независимым фактором влияния на E/A ($p=0,02$), а NO₃ на ФВ ($p=0,002$). У больных III группы – уровень гемоглобина был независимым фактором влияния на E ($p=0,020$), A ($p=0,002$), E/A ($p=0,006$). Уровень альбумина на E ($p=0,01$), а СКФ на A ($p=0,001$). САД оказало достоверное влияние на ФВ ($p=0,001$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При утяжелении стадии ХБП более значимыми в развитии миокардиальной дисфункции становятся «нетрадиционные» факторы риска ХСН.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность факторы риска.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study risk factors of the development of chronic heart failure (CHF) in patients with different stages of chronic kidney disease (CKD). **PATIENTS AND METHODS.** The examined 154 patients were divided into three groups depending on the stage of CKD: I. – 52 patients with a moderate stage; II – 52 patients with a medium stage; III – 46 patients with a severe stage. In all patients the determination of the levels of total serum cholesterol, TG, LPHD Cs, LPLD Cs, LPVLD Cs, K-atherogenicity, products of lipid peroxidation and antioxidant system, levels of NO was made, the structural-functional state of the LV myocardium was also studied by the finding of EchoKG. **RESULTS.** A multifactor regression analysis has revealed in the first group patients an independent effect of SAP and DAP on indices E ($p=0.025$), A ($p=0.032$), E/A ($p=0.018$) ($R^2=0.23; 0.33; 0.28$ respectively), and NO on E ($p=0.001$), E/A ($p=0.02$) ($R^2=0.23; 0.28$). In the II group patients the hemoglobin level was an independent factor of changes of E ($p=0.02$) and E/A ($p=0.001$), and the level of the total NO became an independent factor of the influence on E/A ($p=0.02$) and NO₃ on the output fraction ($p=0.002$). In the III group patients - the hemoglobin level was an independent factor of the influence on E ($p=0.020$), A ($p=0.002$), E/A ($p=0.006$). The level of albumin on E ($p=0.01$), and GFR on A ($p=0.001$). SAP exerted a reliable influence on the output fraction ($p=0.001$). **CONCLUSION.** In aggravation of the stage of CKD the “non-traditional” risk factors of CHF become more significant in the development of myocardial dysfunction.

Key words: chronic kidney disease, chronic heart failure, risk factors.

ВВЕДЕНИЕ

Патогенетические связи хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП) настолько тесны, что их существование получило название тяжелого кардио-ренального синдрома (severe cardiorenal syndrome) [1]. Многие авторы выделяют проблему поражений сердечно-сосудистой системы при заболеваниях почек в отдельный раздел медицины, обозначенный ими как «кардионефрология» [2, 3]. Подчеркивая значение факторов, тесно связанных с функ-

ционированием почек в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и, прежде всего, влияющих на прогрессирование атеросклероза, до конца объяснить поражения миокарда при ХБП воздействием только традиционных факторов риска не всегда удастся. Становится очевидным влияние других факторов риска, так называемых нетрадиционных: системное воспаление, оксидативный стресс, анемия, гипергомоцистеинемия [4], которые способствуют не только снижению функции почек, но и развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели больных додиализной ХБП

Показатель	I группа, n= 52	II группа, n= 52	III группа, n= 50	Контроль, n=20
Возраст, лет	45,9±11,6	45,2±12,7	44,6±10,8	43,9±15,5
Пол, ж/м, %	38 / 61	42 / 58	44 / 56	50 / 50
САД, мм рт. ст.	145,7±20,4	158,5±25,5	162,1±25,0	130,3±5,6
	$P_{1-2} < 0,006, P_{1-3} < 0,001, P_{2-3} < 0,002, P_{0-1-2-3} < 0,001$			
ДАД, мм рт. ст.	91,5±10,3	93,9±14,4	101,2±13,1	81,2±7,4
	$P_{1-3} < 0,01, P_{2-3} < 0,02, P_{0-1-2-3} < 0,0001$			
СКФ, мл/мин	52,1±8,7	44,5±7,3	25,2±6,0	92,6±9,5
	$P_{0-1, 0-2, 0-3, 1-2, 1-3, 2-3} < 0,0001$			
Нб, г/л	110,6±9,4	104,7±11,4	94,8±18,0	123,2±5,6
	$P_{0-1, 0-2, 0-3, 1-2, 1-3, 2-3} < 0,01$			
Альбумин, г/л	41,5±4,7	37,8±4,3	35,5±4,0	45,2±3,4
	$P_{0-1, 0-2, 0-3, 1-2, 1-3, 2-3} < 0,002$			
Са x P, ммоль/л*	4,1±0,2*	4,2±0,5	4,4±0,9	4,02±0,9
	$P_{1-3} < 0,02$			

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; Са x P – произведение кальция и фосфора.

Целью нашего исследования стало изучение факторов риска развития ХСН у больных с различными стадиями ХБП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего было обследовано 154 пациента ХБП на додиализном этапе лечения. В зависимости от стадии ХБП больные были разделены на три группы. В I группу вошли 52 больных второй стадии ХБП – повреждение почек с умеренным снижением СКФ (60-89 мл/мин). Во II группу – 52 больных с третьей стадией ХБП – повреждение почек со средней степенью снижения СКФ (30-59 мл/мин). В III группу – 46 больных с четвертой стадией ХБП – повреждение почек с выраженной степенью снижения СКФ (15-29 мл/мин). Клинико-лабораторные показатели больных в зависимости от выраженности ХБП представлены в табл. 1.

Диагностика ХСН проводилась согласно рекомендациям ОССН (2003). Всем больным проведена ЭхоКГ и доплер – ЭхоКГ на аппарате «HP Sonos 100 CF» (Германия) в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества. Определяли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), конечный систолический (КСР) и конечный диастолический размеры левого желудочка (КДР). По формуле L.E. Teichholz рассчитывали объем левого желудочка в систолу (КСО) и в диастолу (КДО). Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле R.B. Devereux [5]. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) определяли как отношение ММЛЖ к

площади поверхности тела. Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ 134 г/м² и более у мужчин, 110 г/м² и более у женщин. Относительную толщину стенки левого желудочка (ОТС) рассчитывали по формуле: $ОТС = 2 \times ЗСЛЖ / КДР$. Геометрию левого желудочка считали неизменной при $ОТС < 0,45$ и нормальном ИММЛЖ, концентрическое ремоделирование диагностировали при $ОТС \geq 0,45$ и нормальном ИММЛЖ, концентрическую гипертрофию левого желудочка ставили при $ОТС \geq 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ, эксцентрическую

гипертрофию при $ОТС < 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ [6]. Оценку систолической функции ЛЖ проводили, определяя фракцию выброса (ФВ). Систолическую дисфункцию диагностировали при $ФВ < 45\%$ [7]. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали, определяя с помощью доплер-эхокардиографии максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е см/с), максимальную скорость диастолического наполнения в систолу предсердий (А см/с), их отношение (Е/А), время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИВР мс).

По стандартным методикам изучены состояние липидного спектра (общего холестерина – ОХС, холестерина липопротеидов низкой плотности – ХсЛПНП, триглицеридов – ТГ, холестерина липопротеидов очень низкой плотности – ХсЛПОНП, холестерина липопротеидов высокой плотности – ХсЛНВП), продуктов перекисного окисления (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) (малоновый диальдегид (МДА), общие полиеновые и диеновые конъюгаты, супероксиддисмутаза (СОД), каталаза), а также показатели NO (нитриты, нитраты, суммарный NO).

При статистической обработке проводился однофакторный корреляционный анализ (Spearman R.) и многофакторный регрессионный анализ. Использовали компьютерную программу Statistica for Windows 6.0. При оценке достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента. Показатели представлены как $\bar{X} \pm SD$. Различия считали достоверными при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные проведенного изучения состояния липидного спектра представлены в табл. 2.

**Показатели липидограммы у больных ХБП
в зависимости от стадии**

Показатель	I группа, n= 52	II группа, n= 52	III группа, n= 50	Контроль, n= 20
ОХС, ммоль/л	5,1±1,1	5,7±2,1	6,6±2,3	5,0 ±0,1
	$P_{1-2} < 0,003, P_{1-3} < 0,0001, P_{2-3} < 0,002, P_{0-3} < 0,005$			
ТГ, ммоль/л	1,9±0,6	2,6±1,0	2,9±1,1	1,3 ±0,2
	$P_{1-2} < 0,002, P_{1-3} < 0,001, P_{0-1} < 0,01, P_{0-2} < 0,001, P_{0-3} < 0,0001$			
ХсЛПВП, ммоль/л	1,1±0,2	1,1±0,1	1,1±0,3	1,3 ±0,3
	$P_{0-1} < 0,02, P_{0-2} < 0,01, P_{0-3} < 0,01$			
ХсЛПОНП, ммоль/л	0,6±0,4	0,9±0,5	1,1±0,4	0,5 ±0,2
	$P_{1-2} < 0,001, P_{1-3} < 0,0001, P_{0-1} < 0,01, P_{0-2} < 0,002, P_{0-3} < 0,0001$			
ХсЛПНП, ммоль/л	3,3±1,3	3,5±1,3	3,9±1,0	3,1 ±0,1
	$P_{1-3} < 0,001, P_{2-3} < 0,03, P_{0-2} < 0,002, P_{0-3} < 0,0001$			

Примечание: ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХсЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХсЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности; ХсЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

Полученные данные выявили достоверное нарастание уровня ОХС при увеличении стадии ХБП I, II и III группы соответственно ($p < 0,002 - 0,0001$). Увеличение ТГ обнаружено во всех группах при сравнении с показателями контрольной группы ($p < 0,01, - 0,0001$), а также выше у больных II и III групп в сравнении с I ($p < 0,002$ и $0,001$ соответственно). Показатель ХсЛПВП был снижен во всех группах по сравнению с уровнем доноров ($p < 0,02, 0,01, 0,01$ соответственно) и не различался между группами.

Таблица 2 Уровень ХсЛПОНП, ХсЛПНП, ЛПНП был во всех группах выше нормальных показателей ($p < 0,001, 0,001, 0,002$ соответственно) и нарастал по мере снижения функции почек ($p < 0,002 - 0,0001$). К-атерогенности превышал нормальный показатель во всех группах больных ($p < 0,008, 0,02, 0,0001$ соответственно), но не различался между показателями групп.

Показатели уровней продуктов ПОЛ и АОС представлены в табл. 3.

Уровень МДА достоверно повышался при ухудшении функции почек: от I до III стадии

ХБП ($p < 0,001, 0,001, 0,001$ соответственно) и значительно превышал уровень этого показателя у больных II и III групп в сравнении с донорами ($p < 0,001$). Такая же направленность выявлена при изучении показателей общих полиеновых и диеновых конъюгатов: нарастание показателей от I ко II и III группам ($p < 0,001 - 0,05$) при повышенных уровнях у больных II и III групп в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$).

Уровень СОД снижался по мере нарастания дисфункции почек и

Показатели ПОЛ и АОС, у больных дидиализных групп ХБП

Показатель	I группа, n= 52	II группа, n= 52	III группа, n= 50	Контроль, n= 20
МДА, нм/мл	3,6±0,3	4,2±0,5	4,8±0,94	3,7 ±0,1
	$P_{1-2} < 0,001, P_{1-3} < 0,001, P_{2-3} < 0,001, P_{0-2} < 0,001, P_{0-3} < 0,001$			
Общие полиеновые, е 220/мл	3,6±0,1	3,9±0,1	3,9±0,5	3,3±0,1
	$P_{1-2} < 0,001, P_{1-3} < 0,001, P_{2-3} < 0,001, P_{0-2} < 0,001, P_{0-3} < 0,001$			
Диеновые конъюгаты, е 223/мл	1,9±0,1	2,3±0,5	2,6±0,5	1,7 ±0,1
	$P_{1-2} < 0,001, P_{1-3} < 0,001, P_{2-3} < 0,003, P_{0-2} < 0,001, P_{0-3} < 0,001$			
СОД, усл.ед./мл	1,22±0,1	0,92±0,1	0,88±0,1	1,24 ±0,06
	$P_{1-2} < 0,001, P_{1-3} < 0,001, P_{2-3} < 0,05, P_{0-2} < 0,001, P_{0-3} < 0,001$			
Каталаза, мкат/л	17,9±0,4	16,4±0,1	14,6±2,4	18,9 ±0,5
	$P_{1-2} < 0,001, P_{1-3} < 0,001, P_{2-3} < 0,047, P_{0-2} < 0,001, P_{0-3} < 0,001$			

Примечание: МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксид дисмутаза.

Уровни промежуточных и конечных продуктов NO у больных ХБП

Показатель	I группа, n= 52	II группа, n= 52	III группа, n= 50	Контроль, n= 20
Нитраты, мкмоль/л	16,8±2,1	16,0±1,4	15,2±1,7	18,6 ±1,0
	$P_{1-2} < 0,03, P_{1-3} < 0,01, P_{0-1,0-2} < 0,01, P_{0-3} < 0,001$			
Нитриты, мкмоль/л	4,0±3,2	3,7±2,1	3,3±2,6	4,8±2,3
	$P_{1-2} < 0,001, P_{1-3} < 0,0001, P_{2-3} < 0,003, P_{0-2} < 0,005, P_{0-3} < 0,0001$			
Суммарный оксид азота, мкмоль/л	19,4±8,2	17,4±5,4	16,9±3,8	21,6±2,1
p	$P_{0-1} < 0,002, P_{0-2} < 0,001, P_{0-3} < 0,0001, P_{1-2} < 0,01, P_{1-3} < 0,001, P_{2-3} < 0,001$			

Таблица 4

Таблица 3 был самым низким у больных III группы в сравнении с показателями больных II и I групп ($p < 0,001, 0,001, 0,04$ соответственно), а у больных II и III групп ниже, чем у доноров ($p < 0,001$, и $0,001$). Аналогичные изменения выявлены при изучении уровня каталазы: у больных III группы он был ниже, чем у больных II и I групп ($p < 0,001, 0,001, 0,001$ соответственно), а у больных II и III групп ниже показателей доноров ($p < 0,001$ и $0,001$).

Состояние нит-

Таблица 6

Распределение пациентов в группах ХБП по КДР

Показатель	I группа, n=52		II группа, n=52		III группа, n=50	
	n	%	n	%	n	%
КДР < 5,5 см	20	38	14	34	8	16
КДР 5,5 см	29	56	30	58	36	72
КДР > 5,5 см	3	6	4	8	6	12

Примечание: КДР – конечный диастолический размер.

ритергической системы по уровню промежуточных продуктов и суммарного уровня NO представлено в табл. 4.

Показатели состояния геометрии и функционального состояния миокарда ЛЖ у пациентов додиализного этапа ХБП представлены в табл. 5.

Нормальная геометрия ЛЖ выявлена у 19 пациентов (37%) I группы и 15 пациентов (29%) II группы. ГЛЖ диагностирована в 78% (120 пациентов) случаев. У 17 (51,5%) больных I группы определено концентрическое ремоделирование ЛЖ, у 16 (48,5%) – концентрическая гипертрофия ЛЖ. У больных II группы концентрическое ремоделирование ЛЖ было выявлено у 10 (27%) пациентов, концентрическая гипертрофия – у 22 (59%), а эксцентрическая гипертрофия – у 5 (14%). В III группе больных с нормальной геометрией ЛЖ обнаружено не было. Концентрическое ремоделирование ЛЖ было выявлено у 5 (10%) больных, концентрическая гипертрофия – у 34 (68%), эксцентрическая гипертрофия – у 11 (22%).

Известно, что ГЛЖ является одной из основных причин диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ при ХБП [8]. Наше исследование обнаружило, что

в I группе признаки ДД были выявлены у 37 (71,1%) пациентов: с нарушением релаксации у – 20 больных (54%), псевдонормальный тип – у 15 (40,5%), рестриктивный тип – у 2 (5,4%). Среди больных II группы ДД обнаружена у 46 (88,4%): тип нарушенной релаксации – у 25 (54,3%), псевдонормальный – у 17 (36,9%) и рестриктивный – у 2 больных (4,3%). В III группе ДД определена у всех больных: тип нарушенной релаксации – у 28 (56%), псевдонормальный – у 19 (38%), рестриктивный – у 3 (6%) больных.

Среднее значение показателя ФВ во всех группах наблюдения не отличался от нормального, отражая сохранную сократительную способность миокарда ЛЖ. Однако величина конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ,

Таблица 5

Показатели эхокардиографии и доплерэхокардиографии у больных с додиализной ХБП

Показатели	I группа, n=52	II группа, n=52	III группа, n=50	Контроль, n=20
КДР, см	4,8±0,8	5,5±0,5	5,7±0,4	4,9±1,7
	$P_{1-2} < 0,02, P_{1-3} < 0,002$			
МЖП, см	1,2±0,3	1,4±0,2	1,3±0,3	0,97±0,1
	$P_{1-2} < 0,000, P_{2-3} < 0,050, P_{0-1} < 0,001, P_{0-2} < 0,000, P_{0-3} < 0,000$			
ЗСЛЖ, см	1,4±0,3	1,5±0,4	1,4±0,3	0,96±0,1
	$P_{0-1} < 0,000, P_{0-2} < 0,000, P_{0-3} < 0,000$			
ФВ %	63,5±8,9	60,2±8,5	59,5±6,9	60,6±5,2
	$P_{1-2} < 0,05, P_{1-3} < 0,01$			
ИММЛЖ, г/м ²	153,1±60,3	177,8±52,6	184,4±46,4	98,1±26,3
	$P_{1-2} < 0,03, P_{1-3} < 0,004, P_{0-1} < 0,000, P_{0-2} < 0,000, P_{0-3} < 0,000$			
ОТС, см	0,47±0,2	0,50±0,1	0,53±0,2	0,36±0,1
	$P_{0-1} < 0,01, P_{0-2} < 0,000, P_{0-3} < 0,000$			
Е, см/с	88,7±22,3	87,2±21,3	93,0±17,3	73,2±8,5
	$P_{0-1} < 0,004, P_{0-2} < 0,006, P_{0-3} < 0,00$			
А, см/с	80,0±22,3	73,3±20,5	73,6±20,8	49,3±3,0
	$P_{0-1} < 0,000, P_{0-2} < 0,000, P_{0-3} < 0,000$			
Е/А	1,2±0,3	1,2±0,4	1,4±0,4	1,4±0,3
	$P_{1-3} < 0,005, P_{2-3} < 0,01, P_{0-1} < 0,010, P_{0-2} < 0,04$			
ВИВР, см/с	98,6±15,3	120,4±22,0	132,2±23,7	82,6±14,2
	$P_{1-2} < 0,000, P_{1-3} < 0,000, P_{0-1} < 0,004, P_{0-2} < 0,006, P_{0-3} < 0,000$			

Примечание: КСР – конечный систолический размер; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ФВ – фракция выброса левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка; Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения; А – максимальная скорость раннего диастолического наполнения в систолу предсердий; Е/А – отношение показателя Е и А; ВИВР – время изоволюмического расслабления левого желудочка.

являющаяся одним из показателей систолической дисфункции (СД), оказалась неоднозначной в группах обследования (табл. 6).

Очевидно, что частота больных с увеличенным КДР нарастает соответственно степени выраженности ХБП, тогда как частота пациентов с нормальным КДР напротив – снижается. Таким образом, прослеживается тенденция прогрессирования СД по мере нарастания почечной дисфункции.

Наиболее частыми клиническими проявлениями ХСН у додиализной группы больных ХБП были одышка (29 – 62%), снижение физической активности (40 – 69%) и тахикардия (38 – 57%), частота которых достоверно нарастала при увеличении стадии дисфункции почек. Тяжелые проявления ХСН (ритм галопа, отеки) обнаружены у части больных (6%) с выраженной ХБП (III группа).

У 86% больных додиализной ХБП были выявлены признаки

ХСН. У 15 больных I группы и 6 больных II группы признаков ХСН не было обнаружено.

У всех больных с выявленной ХСН преобладала I стадия, частота которой составляла 52–54%. Не было выявлено достоверных различий между группами в частоте больных со II стадией ХСН. Тогда как частота IIБ стадии ХСН у больных III группы в 1,8 и 2,3 раза чаще, чем у больных I и II групп.

Проведенный корреляционный анализ у больных I группы выявил, что увеличение возраста связано со снижением показателей СД: ФУ ($r=-0,32$, $p<0,001$) и ФВ ($r=-0,40$, $p<0,002$). Уровень среднего артериального давления (САД) имел высокую прямую корреляцию с ИММЛЖ ($r=0,54$, $p<0,0001$) и обратную с показателем Е ($r=-0,38$, $p<0,002$). Увеличение уровня ДАД сопровождалось нарастанием показателя ВИВР ($r=0,41$, $p<0,0001$) и снижением Е ($r=-0,35$, $p<0,001$). Снижение уровня гемоглобина у пациентов этой группы было связано со снижением показателей Е ($r=-0,35$, $p<0,001$) и Е/А ($r=-0,33$, $p<0,0001$). Снижение уровня сывороточного альбумина было связано со снижением ФУ ($r=0,41$, $p<0,01$) и показателем А ($r=0,33$, $p<0,001$).

Многофакторный регрессионный анализ был использован для определения влияния клинических и лабораторных параметров на показатели, характеризующие диастолическую и систолическую функции левого желудочка (Е, А, Е/А, ФВ, ФУ). В качестве независимых переменных в анализ включали пол, возраст, САД и ДАД, ИМТ, уровень СКФ, альбумина, гемоглобина сыворотки крови, NO и NO₃.

Было выявлено независимое влияние уровня САД и ДАД на параметры, отражающие диастолическую функцию ЛЖ: Е ($p=0,025$), А ($p=0,032$), Е/А ($p=0,018$) ($R^2=0,23$; $0,33$; $0,28$ соответственно). Уровень САД также достоверно оказывал влияние на ФВ ($p=0,015$) и возраст пациентов ($p=0,003$) ($R^2=0,21$). Показатели состояния эндотелиальной функции (NO и NO₃) оказали независимое влияние на Е ($p=0,001$), Е/А ($p=0,02$) ($R^2=0,23$; $0,28$). Возраст больных этой группы имел обратную корреляцию с ФВ ($r=-0,34$, $p<0,001$).

При средней степени выраженности почечной дисфункции (II группа) у пациентов была выявлена сильная корреляционная связь между САД и ВИВР ($r=0,31$, $p<0,002$), обратная с ФВ ($r=-0,32$, $p<0,0001$). Уровень ДАД коррелировал с ВИВР ($r=0,34$, $p<0,002$).

Снижение уровня гемоглобина у больных II группы сопровождалось увеличением ИММЛЖ ($r=0,48$, $p<0,0002$), нарастанием ВИВР ($r=0,30$, $p<0,001$) и уменьшением ФВ ($r=-0,40$, $p<0,002$). Снижение уровня альбумина сыворотки крови у этой группы больных сопровождалось увеличением ИММЛЖ

($r=-0,30$, $p<0,0001$) и снижением ФВ ($r=0,31$, $p<0,001$).

Проведенный многофакторный регрессионный анализ у больных II группы выявил выраженное независимое влияние САД на показатель А ($p=0,002$) и ФВ ($p=0,001$), ДАД на Е ($p=0,001$), а уровень гемоглобина на показатели Е ($p=0,02$) и Е/А ($p=0,001$). Уровень суммарного NO стал независимым фактором влияния на Е/А ($p=0,02$), а NO₃ на ФВ ($p=0,002$).

Наиболее тесные взаимосвязи изученных ЭхоКГ критериев миокардиальной дисфункции были выявлены у больных III группы. Увеличение уровня СКФ сопровождалось снижением ФВ ЛЖ ($r=-0,55$, $p<0,001$) и Е/А ($r=-0,74$, $p<0,001$), увеличением ИММЛЖ ($r=0,37$, $p<0,001$) и КДР ($r=0,73$, $p<0,001$). Уровень САД имел взаимосвязь лишь с ОТС ($r=0,30$, $p<0,001$) и обратную с ФВ ($r=-0,45$, $p<0,001$), а уровень ДАД никак не влиял на изученные показатели. Снижение уровня гемоглобина сопровождалось увеличением ИММЛЖ ($r=-0,46$, $p<0,001$), снижением ФВ ($r=-0,43$, $p<0,002$), Е ($r=-0,34$, $p<0,001$) и А ($r=-0,44$, $p<0,001$). Высокий уровень корреляции выявлен между показателем уровня альбумина сыворотки крови и КДР ($r=0,92$, $p<0,001$), обратная связь с ИММЛЖ ($r=-0,57$, $p<0,003$) и Е/А ($r=-0,92$, $p<0,001$).

Многофакторный регрессионный анализ у пациентов III группы выявил независимое влияние уровня гемоглобина на все изученные показатели ДД: Е ($p=0,020$), А ($p=0,002$), Е/А ($p=0,006$). Уровень альбумина оказался независимым фактом влияния на Е ($p=0,01$), а СКФ на А ($p=0,001$). САД оказало достоверное влияние на ФВ ($p=0,001$). Очевидно, что наиболее значимыми в развитии как диастолической, так и систолической дисфункции миокарда ЛЖ у больных с тяжелой стадией ХБП становятся «нетрадиционные» факторы, степень выраженности которых нарастает у этой группы больных.

Анализ влияния изученных показателей липидного спектра, состояния ПОЛ и АОС на функциональное состояние миокарда ЛЖ у больных ХБП не выявил достоверной корреляции ни в одной из групп обследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Начиная с самых ранних стадий додиализной ХБП, у пациентов выявляются традиционные факторы риска развития ХСН. Прежде всего, это АГ, которая была обнаружена в 62% случаев. Средние показатели уровня САД и ДАД были выше нормальных цифр во всех группах ($p<0,01$ – $0,0001$) и достоверно нарастали по мере снижения функции почек.

Согласно современным представлениям о патогенезе АГ, одним из ведущих факторов повышения АД является эндотелиальная дисфункция. Данные проведенного исследования выявили снижение показателя суммарного NO у всех больных додиализной стадии ХБП в сравнении с показателем нормы, которое нарастало по мере ухудшения почечной функции ($p < 0,001$). Уровни нитратов и нитритов так же были снижены у больных со средней и тяжелой стадией ХБП в сравнении с донорами и больными с умеренной стадией ХБП ($p < 0,001$ – $0,002$). Резкое угнетение высвобождения NO у пациентов ХБП обнаружено и в других исследованиях, при этом не только увеличивается периферическое сопротивление сосудов, но и происходит значительная задержка натрия, что сопровождается стойкой АГ [9].

Многие авторы расценивают дизлиппротеидемию как фактор риска развития кардио-сосудистых осложнений на фоне ХБП [10], при этом чаще всего выявлен потенциально атерогенный профиль дислипидемии [11]. Полученные данные выявили достоверное нарастание уровня ОХС и ТГ, ХсЛПОНП и ХсЛПНП при увеличении стадии ХБП.

Проведенный нами корреляционный анализ показал существование прямой связи между высоким уровнем ОХС и САД ($r = 0,51$; $p = 0,001$), ОХС и ИММЛЖ ($r = 0,33$; $p = 0,003$). Увеличение уровня ТГ сопровождалось увеличением показателя ОТС ($r = 0,34$; $p = 0,001$). Многофакторный регрессионный анализ подтвердил независимое влияние на ОХС уровня САД ($p = 0,0001$) и показателя ИММЛЖ ($p = 0,001$) ($R^2 = 0,44$).

С липидогенными изменениями при ХБП тесно связаны процессы свободно-радикального окисления, включающие в себя ПОЛ, как один из универсальных механизмов повреждения клеточных мембран. Анализ полученных данных выявил, что уровень МДА достоверно повышался при ухудшении функции почек: от I до III стадии ХБП ($p < 0,001$). Такая же направленность выявлена при изучении показателей общих полиеновых и диеновых конъюгатов. Увеличение ПОЛ у больных с ХБП отмечено в целом ряде работ [12, 13], при этом механизм оксидативного стресса при почечной недостаточности не ясен до конца. При ХБП наблюдается депрессия СОД, что определяет высокий уровень оксидативного стресса при уремии [14]. В нашем исследовании уровень СОД снижался по мере нарастания дисфункции почек ($p < 0,04$ – $0,001$), аналогичные изменения выявлены при изучении уровня каталазы ($p < 0,001$).

Независимым фактором риска развития поражения миокарда ЛЖ является ГЛЖ, которая диаг-

нострирована в 78% случаев пациентов додиализной ХБП. У большинства обследованных больных была обнаружена концентрическая ГЛЖ (60%), концентрическое ремоделирование и эксцентрическая ГЛЖ выявлены у незначительной части больных (27% и 13% соответственно). При этом частота встречаемости пациентов с ГЛЖ достоверно увеличивалась с нарастанием стадии ХБП. Преобладание концентрической ГЛЖ у пациентов ХБП в преддиализной стадии отмечалось и в других исследованиях [15].

Признаки диастолической дисфункции миокарда ЛЖ были выявлены у 86,3% пациентов додиализной стадии ХБП. Высокая частота диастолической дисфункции у больных с ХПН ожидаема, так как одной из основных причин ее развития является ГЛЖ [16]. Абсолютно преобладал тип нарушенной (замедленной) релаксации – 54,8%, псевдонормальный тип ДД выявлен у 40% больных, тяжелая ДД рестриктивного типа, обусловленная дальнейшим увеличением жесткости ЛЖ, выявлена у 6,2% пациентов тяжелой стадии ХБП.

Диастолическая дисфункция миокарда у додиализных больных встречается значительно чаще, чем систолическая (СД), что подтверждают и другие исследования [17]. Нарушения ФВ, критерия систолической дисфункции миокарда ЛЖ у додиализных больных мы не выявили. Однако мы обнаружили, что по мере нарастания стадии ХБП закономерно увеличивался другой показатель СД – КДР.

Корреляционный анализ показал существование прямой связи между КДР и возрастом пациентов ($r = 0,35$; $p = 0,01$), КДР и уровнем креатинина в сыворотке крови ($r = 0,25$; $p = 0,01$). Включение в многофакторный регрессионный анализ КДР в качестве зависимой переменной выявил независимое влияние уровня САД ($p = 0,001$) и уровня креатинина в сыворотке крови ($p = 0,02$) ($R^2 = 0,44$).

Наиболее частыми клиническими проявлениями ХСН у додиализной группы больных ХБП были одышка (29–62%), снижение физической активности (40–69%) и тахикардия (38–57%), частота которых достоверно нарастала при увеличении стадии дисфункции почек. Зачастую эти проявления ХСН расценивались как признаки имеющегося хронического заболевания почек. Симптомосхожие проявления ХБП и ХСН обусловлены однотипными патологическими механизмами развития этих заболеваний.

Именно этими механизмами на ранних этапах ХБП обусловлено появление бессимптомной дисфункции и адаптивного ремоделирования ЛЖ. Становится очевидным, что, несмотря на отсутствие

симптомов ХСН у больных начальных стадий ХБП, им необходимо проведение всего арсенала клинико-инструментального обследования для своевременного выявления и лечения ХСН.

Сочетание клинических признаков и показателей функционального состояния миокарда ЛЖ дало нам основание диагностировать у 86% додиализных больных ХСН. Преобладала I стадия, частота которой составляла 52–54%. Значительное количество пациентов с умеренными нарушениями функций миокарда ЛЖ мы отчасти связываем с постоянным лечением препаратами, оказывающими воздействие на основные механизмы прогрессирования как ХБП, так и ХСН. Это прежде всего ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, мочегонные.

При оценке влияния изученных факторов риска развития ХСН они оказались неоднозначными у пациентов с различными стадиями ХБП.

Анализ влияния изученных биохимических показателей липидного спектра, ПОЛ и АОС на функциональное состояние миокарда ЛЖ у больных ХБП не выявил достоверной корреляции ни в одной из групп обследования. Исключение составили показатели нитритергической системы. У больных II и III групп выявлена прямая корреляционная зависимость уровня NO и NO₃ на показатели ДД: Е/А ($r=0,40$ и $0,52$, $p<0,05$) и IVRT ($r=0,37$ и $0,42$ $p<0,001$).

Основными факторами, оказавшими независимое влияние на состояние ДД у больных I группы ХБП, были гемодинамические показатели – САД и ДАД и возраст пациентов.

У больных II группы было выявлено независимое влияние не только уровней САД, ДАД, но и снижение уровня гемоглобина.

У больных III группы многофакторный регрессионный анализ выявил независимое влияние на основные показатели диастолической и систолической функций миокарда уровня гемоглобина, альбумина, креатинина сыворотки крови. Очевидно, что наиболее значимыми в развитии дисфункции миокарда ЛЖ у больных с тяжелой стадией ХБП становятся «нетрадиционные» факторы, связанные с патологией почек, степень выраженности которых нарастает соответственно стадии ХБП.

Выявленное поражение миокарда у додиализных больных с ХБП можно отнести к неишемической ХСН. Неишемическая этиология ХСН в большинстве случаев остается не распознанной. В клинической практике данный диагноз может быть установлен лишь на основании отсутствия анамнестических, клинических и электрокардиографических признаков заболевания. Безусловно, это в значительной мере (по данным некоторых исследова-

ний до 30–40%) маскирует истинные причины развития ХСН. Ситуация усугубляется наличием симптоматических проявлений ХБП и ХСН.

Уже на ранних этапах ХБП, независимо от этиологии почечной патологии, запускаются механизмы, приводящие к изменениям на молекулярном уровне, на уровне экспрессии генов, ответственных за продукцию определенных белков, приводящие к поражению миокарда. Прогрессирование ХБП сопровождается развитием патологического ремоделирования кардиомиоцитов и миокарда как неотъемлемой части развития почечной кардиомиопатии. В дальнейшем, этот механизм дезадаптации может манифестироваться левожелудочковой диастолической дисфункцией или же может приводить к систолической дисфункции ЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У пациентов додиализной стадии ХБП преобладала диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка, обнаруженная в 86,3% случаев, частота которой нарастала с увеличением тяжести ХБП. Признаки систолической дисфункции в сочетании с диастолической обнаружены у 7% пациентов.

2. Основными независимыми факторами риска миокардиальной дисфункции при легкой и умеренной стадиях ХБП были артериальная гипертония, и возраст пациентов.

3. При тяжелой стадии ХБП преобладали «нетрадиционные» факторы риска ХСН – уровень гемоглобина, альбумина и скорость клубочковой фильтрации.

4. Лечение больных начальных стадий ХБП должно быть направлено не только на замедление прогрессирования поражения почек, но и на предотвращение или замедление развития ХСН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bongartz LG, MJ, Cramer PA. Doevendans et al The several cardiorenal syndrome: «Guyton revisited». *Eur Heart J* 2005; 26: 11-17
2. Дядык АИ, Канелла Дж, Багрий АЭ. Гипертрофия левого желудочка сердца у больных с хронической почечной недостаточностью. *Укр кардиол журн* 2000; (3): 81–87
3. Моисеев ВС, Кобалава ЖД. Кардиоренальный синдром почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Клин фармакология и терапия* 2002; 11 (3): 16-18
4. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9 (3): 7-15
5. Devereux RB, Alomso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-458
6. ГЛЖ
7. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности: доклад экспертной группы по диагностике и лечению хронической сердечной недо-

статочности Европейского общества кардиологов. *Сердечная недостаточность* 2001; 6: 251-276

8. Smiseth OA. Assessment of ventricular diastolic function. *Can J Cardiol* 2001; 17: 1167-1176

9. Гомазков ОА. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических факторов. *Успехи физиол наук* 2000; 31 (4): 48-62

10. Massy ZA, Khoa ThN, Lacourt B et al. Dyslipidaemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (10): 2392-2397

11. Саенко ЮВ, Шутов АМ. Роль оксидативного стресса в патологии сердечно-сосудистой системы у больных с заболеванием почек. Сообщение II. Клинические аспекты оксидативного стресса. *Нефрология* 2004; 6 (2):138-144

12. Haklar G, Yagenaga I, Yalcin AS. Evaluation of oxidant stress in chronic hemodialysis patients: use of different parameters. *Clin Chim Acta* 1995; 234: 109-114

13. Jcantsrtani F, Buoncristiani U, Galli F. Redox state,

antioxidative activity and lipid peroxidation in erythrocytes and plasma of chronic ambulatory peritoneal dialysis patients. *Clin Chim Acta* 1995; 234: 127-136

14. Vaziri ND, Dicus M, Ho ND et al. Oxidativ stress and dysregulation of superoxide dismutase and NADPH dismutase in renal insufficiency. *Kidney Int* 2003; 63: 179-185

15. Шутов АМ, Куликова ЕС, Кондратьева НИ и др. Гипертрофия левого желудочка у больных в додиализном периоде хронической почечной недостаточности, не связанной с сахарным диабетом. *Нефрология* 2001; 2: 49-53

16. Smiseth OA. Assessment of ventricular diastolic function. *Can J Cardiol* 2001; 17: 1167-1176

17. Беленков ЮН, Агеев ФТ, Мареев ВЮ. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность. *Сердечная недостаточность* 2000; 2: 40 - 44

Поступила в редакцию 17.07.2006 г.

Принята в печать 10.09.2006 г.

© Г.К.Бекетова, И.Н.Низаметдинов, 2007
УДК 616.611-002-036.12+616.36-002]-053.2

Г.К. Бекетова, И.Н. Низаметдинов

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННОГО ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В

G.K. Beketova, I.N. Nizametdinov

PECULIARITIES OF A COURSE OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS ASSOCIATED WITH HEPATITIS B VIRUS IN CHILDREN

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ данных исследований явилось изучение особенностей клинического течения и биохимических показателей хронического гломерулонефрита у детей, ассоциированного вирусом гепатита В. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находились 18 детей в возрасте от 3 до 14 лет с хроническим гломерулонефритом, ассоциированным вирусом гепатита В, группу сравнения составили 25 детей аналогичного возраста без маркеров вируса гепатита В. В обеих группах мальчики составили большинство больных. У всех больных была нефротическая форма хронического гломерулонефрита. Изучали клинические симптомы заболевания, общий анализ крови, мочи, биохимические и серологические анализы. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В основной группе больных давность заболевания до 2 лет отмечена у большинства больных по сравнению с группой сравнения. Клинические признаки заболевания были более выраженными в основной группе больных (гепатоспленомегалия, протеинурия, анasarка, асцит). У 16% детей основной группы в анамнезе был отмечен перенесенный вирусный гепатит. Биохимические анализы крови показали достоверно высокие показатели гиперхолестеринемии, диспротеинемии, значительное повышение активности АлАТ и АсАТ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Вирус гепатита В способствует развитию тяжелых форм хронического гломерулонефрита за сравнительно короткое время. Такие симптомы, как гепатоспленомегалия, анasarка, асцит, протеинурия, диспротеинемия, гиперхолестеринемия, более характерны для основной группы больных.

Ключевые слова: болезни почек, дети, гломерулонефрит, вирусный гепатит В.

ABSTRACT

THE AIM of the research was to study the peculiarities of clinical course and biochemical indices of chronic glomerulonephritis associated with hepatitis B virus in children. **PATIENTS AND METHODS.** Eighteen children aged from 3 to 14 years with chronic glomerulonephritis associated with hepatitis B virus (main group) have been observed. The comparison group consisted of 25 children of the same age without markers of the hepatitis B virus. Most patients in both groups were boys. All the patients had a nephritic form of chronic glomerulonephritis. The clinical symptoms, total blood and urine tests, biochemical and serologic investigations were made. **RESULTS.** Duration of the disease up to 2 years was noted in most patients of the main group as compared with the comparison group. Clinical signs of the disease were more pronounced in the main group (hepatosplenomegaly, proteinuria, anasarca, ascitis). The previous viral hepatitis was found in case histories of 16% of patients from the main group. The biochemical tests of blood showed reliably high indices of hypercholesterolemia, dysproteinuria, sufficiently increased AlaAT and AapAT activity. **CONCLUSION.** The hepatitis B virus facilitates the development of severe forms of chronic glomerulonephritis during comparatively short time. Such symptoms as hepatosplenomegaly, proteinuria, anasarca, ascitis, dysproteinuria, hypercholesterolemia are more characteristic of the main group patients.

Key words: renal disease, children, glomerulonephritis, hepatitis B virus.

ВВЕДЕНИЕ

Вирусные гепатиты (ВГ) продолжают оставаться сложнейшей проблемой инфекционной патологии. Они наносят огромный ущерб здоровью населения и экономике всех стран мира [1–5].

Ежегодно около 50 млн. человек в мире инфицируются вирусом гепатита В (ВГВ). Около 300 млн. человек являются носителями вируса гепатита [6].

Показатели заболеваемости вирусным гепатитом В в Узбекистане в 1991 г. составили 188,5 на 100 тыс. населения, а в 1996 г. – 96 на 100 тыс. населения [7, 8].

В настоящее время многие авторы отмечают

связь гломерулонефрита (ГН) с вирусными инфекциями [9,10]. Особое внимание уделяется роли вируса гепатита В при ГН как одному из возможных этиологических факторов [11].

По данным ряда исследователей, при хроническом гломерулонефрите (ХГН) клинически выраженных проявлений ВГВ не отмечено ни у одного больного [12, 13].

В.И.Наумова [14] при ХГН, ассоциированном с ВГВ, не нашла значимых различий в клинко-лабораторных и морфологических проявлениях заболевания по сравнению с больными без гепатита В вирус-инфекцией.

Целью данных исследований явилось изучение клинических и биохимических особенностей течения ХГН у детей, ассоциированного вирусом гепатита В.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 18 детей с ХГН, протекавшим на фоне хронического ВГВ (ХВГВ), – основная группа. Возраст детей колебался от 3 до 14 лет. Мальчики составили 61,1% (11 больных), девочки – 38,9% (7 больных). Группу сравнения составили 25 детей с ХГН без маркеров ВГ аналогичного возраста. В этой группе мальчики составили 64% (16 больных), девочки – 36% (9 больных). Пациенты находились на стационарном лечении в детском нефрологическом отделении клиники Ташкентской медицинской академии.

У всех больных установлена нефротическая форма ХГН. Постановку диагноза, оценку активности и клинических форм ГН проводили по классификации, принятой на Всесоюзном симпозиуме педиатров-нефрологов (Винница, 1976).

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

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

У большинства больных основной группы развитию ГН способствовали перенесенные частые ОРВИ (52,5%), реже – аллергические заболевания (5,5%), у 2,5% детей заболевание развилось

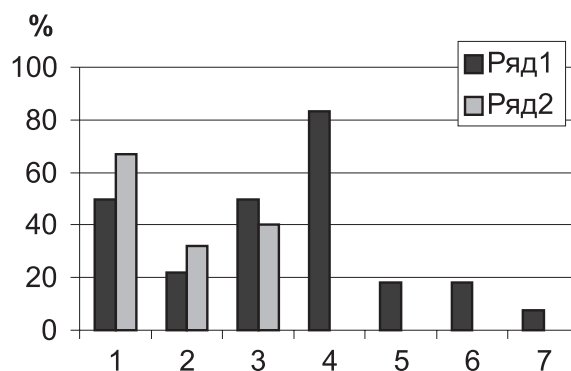
после вакцинации, у 17,5% – после перенесенного ВГ, у 2,5% – после физической нагрузки. У 20% детей предшествующий ГН-фактор установить не удалось. В группе сравнения в 48% случаев развитию ГН способствовали частые ОРВИ, в 12% – инфекционные заболевания (гепатит отсутствовал), реже – аллергические заболевания, вакцинации, перенесенные травмы (по 8% случаев). В 16% случаев установить причину обострения не удалось. В этой группе отсутствовали сведения, указывающие на ранее перенесенный гепатит.

К моменту поступления под наблюдение у 9 (50%) детей основной группы давность ГН составила до 2 лет, у 8 (44,4%) детей – от 3 до 7 лет, у 1 (5,6%) больного – более 7 лет. В группе сравнения у 10 (40%) больных давность ГН составила до 2 лет, у 11 (44%) больных – от 3 до 7 лет, у 4 (16%) больных – более 7 лет.

Непрерывное течение ГН отмечено у 2 (11,1%) детей основной группы, частые рецидивы (5–6 раз в год) – у 2 (11,1%) детей, рецидивы 1–2 раза в год – у 11 (61,1%) детей, у 3 (16,7%) детей заболевание рецидивировало 1 раз в 2–3 года. В группе сравнения у 2 (8%) детей отмечено непрерывное течение ГН, частые рецидивы – у 1 (4%) больного, рецидивы 1–2 раза в год – у 14 (56%) больных, у 8 (32%) больных ГН рецидивировал 1 раз в 2 года.

У 15 (83,3%) детей основной группы имелись анамнестические указания на лечение преднизолоном. В группе сравнения сведения о приеме преднизолона имелись у 21 (84%) ребенка. Несмотря на проведенную терапию, у всех детей основной группы в момент обследования сохранялась активность ГН. В группе сравнения активность ГН была у 15 (60%) больных. Эти данные свидетельствуют о влиянии маркеров HBV-инфекции на течение ГН.

Клинические симптомы обследованных детей с активной стадией нефротической формы ХГН представлены на рисунке.



Частота встречаемости клинических симптомов у детей с ХГН на фоне хронического ВГВ. 1 – отеки лица, 2 – отеки лица и нижних конечностей, 3 – олигурия, 4 – гепатомегалия, 5 – спленомегалия, 6 – анасарка, 7 – асцит, ряд 1 – основная группа, ряд 2 – группа сравнения.

У детей основной группы отеки лица и олигоурия были отмечены у 9 (50%) больных, отеки лица и нижних конечностей – у 4 (22%), в группе сравнения отеки лица – в 66,8% (у 10 больных), отеки лица и нижних конечностей – в 32,2% (у 5 больных), олигоурия – в 40% (у 10 больных) случаев. Кроме этого для детей основной группы была характерна гепатомегалия (в 83,3% случаев). Такие симптомы, как спленомегалия, анасарка, асцит были установлены у немногих детей, а в группе сравнения отсутствовали.

В общих анализах мочи протеинурия была в обеих группах, но несколько выше в основной группе. Макрогематурия в группе сравнения была выше, микрогематурия установлена в большинстве случаев основной группы. Параметры остальных показателей (лейкоцитурия, цилиндрурия, эпителиурия) были приблизительно одинаковыми.

Сравнительный анализ данных общих анализов мочи не выявил значительных различий у детей основной группы и группы сравнения (табл. 1).

Таблица 1
Данные общего анализа мочи детей с ХГН и ХВГВ

Регистрируемые изменения	Основная группа		Группа сравнения		P
	абс	%	абс	%	
Протеинурия, г/сут	3,36±0,2		2,82±0,1		<0,05
Гематурия	14	77,8	10	66,7	>0,05
Макро-	1	7,1	2	20	>0,05
Микро-	13	92,9	8	80	>0,05
Лейкоцитурия	8	44,4	5	33,3	>0,05
Цилиндрурия	5	27,8	5	33,3	>0,05
Эпителиурия	5	27,8	4	26,7	>0,05

Таблица 2
Биохимические показатели детей с ХГН и ХВГВ

Показатели	Основная группа n=18	Группа сравнения n=25
Общий белок, г/л	54,2±2,8***	58,4±3,6*
Альбумины, %	39,8±2,9***	47,9±3,5**
α1-глобулины, %	5,3±0,6	4,9±0,6
α2-глобулины, %	19,2±2,3***	12,8±2,1***
β-глобулины, %	15,5±1,2*	14,8±0,6*
γ-глобулины, %	20,2±1,6***	19,6±1,3**
Мочевина, ммоль/л	6,4±1,1*	6±0,6**
Креатинин, мкм/л	79,7±20,2	80,4±6,9
Фибриноген, г/л	5,46±1,1	5,2±0,8
ПТИ, %	93,9±1,8	94,2±1,8
ХЛ, ммоль/л	8,4±0,8***	7,3±0,8*
β-ЛП е/л	6,96±0,5***	6,4±0,5*
К, ммоль/л	3,8±0,25	4,1±0,2
Na, ммоль/л	136,2±2,1	136,2±0,6
Ca, ммоль/л	2±0,06	1,9±0,05
АлАт, мкмоль/л	0,83±0,2*	0,38±0,06
АсАт, мкмоль/л	0,57±0,14**	0,2±0,02
Билир.общ.мкм/л	10,2±0,98	10,1±0,8
Фильтрация, мл/мин	71,1±3,7***	76,8±3,6**

* – достоверность P<0,05 относительно контроля; ** – достоверность P<0,01 относительно контроля; *** – достоверность P<0,001 относительно контроля; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Биохимические показатели крови обследованных детей представлены в табл. 2.

Из представленной таблицы следует, что у детей основной группы уровень общего белка был ниже контрольных значений (P<0,001), как и уровень альбуминов (P<0,001). Диспротеинемия отмечалась за счет высокого уровня α2-глобулинов, γ-глобулинов (P<0,001) и β-глобулинов.

У детей данной группы был значительно повышен уровень холестерина и β-липопротеидов (P<0,001), как и уровень мочевины (P<0,05). Что касается АлАТ и АсАТ, то их активность была повышена у 17 (47,2%) детей и средний уровень АлАТ и АсАТ был достоверно выше контрольных значений (P<0,05 и P<0,01), а клубочковая фильтрация достоверно ниже (P<0,001).

У детей группы сравнения также отмечалась гипопропротеинемия (P<0,05), гипоальбуминемия (P<0,01), диспротеинемия за счет высокого уровня α2- (P<0,001) γ- (P<0,01) и β-глобулинемии (P<0,05). Также отмечалась гиперхолестеринемия и гиперлипидемия (P<0,05). Уровень мочевины был достоверно выше (P<0,01), а клубочковая фильтрация была достоверно снижена (P<0,01).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительное изучение клинико-биохимических особенностей течения хронического гломерулонефрита, ассоциированного вирусом гепатита В и хронического гломерулонефрита без маркеров вирусного гепатита В показало, что в анамнезе у детей основной группы в 16,7% случаев формированию ХГН способствовал перенесенный ранее вирусный гепатит, тогда как в группе сравнения отсутствовали сведения, указывающие на перенесенный гепатит.

В основной группе давность заболевания гломерулонефритом до 2 лет была отмечена в 50% случаев, что сравнительно выше, чем в группе сравнения (40%). Хроническим гломерулонефритом более 7 лет в основной группе болел 1 ребенок (5,6%), в сравнительной группе – 4 ребенка (16%).

Из клинических симптомов ХГН в основной группе отеки были более обширными, в 83,3% случаев имелась гепатомегалия, спленомегалия – в 16,7%. В группе сравнения гепатоспленомегалия, анасарка, асцит отсутствовали.

Сравнительный анализ мочи показал, что протеинурия была достоверно выше (P<0,05) у детей основной группы, у них же в 2,2 раза чаще отмечалось снижение концентрационной способности почек.

Сравнительный анализ данных общего анализа крови не выявил значительных различий.

Биохимические анализы крови в основной группе больных показали, что уровень общего белка был ниже контрольных значений ($P<0,001$), как и уровень альбумина ($P<0,001$). Гиперхолестеринемия, диспротеинемия за счет α_2 -гиперглобулинемии ($P<0,05$) были выше по отношению к показателям группы сравнения. Уровень активности АлАТ и АсАТ был выше контрольных значений у больных основной группы ($P<0,05$). В группе сравнения показатели АлАТ и АсАТ не были изменены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ХГН, ассоциированный вирусом гепатита В, протекает тяжелее с более обширными отеками, гепатоспленомегалией, выраженной протеинурией и снижением концентрационной способности почек.

Со стороны показателей биохимических анализов крови нарушения (гиперхолестеринемия, диспротеинемия, повышение уровня активности АлАТ и АсАТ) также были более значительными.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Никитин ИГ, Кузнецов СЛ, Мордвинова ЛН и др. Интерферонотерапия хронического гепатита С и клеточно-опосредованный иммунитет. *Клин мед* 1999; (6): 33-37

2. Камерон СДж. Лечение гломерулонефрита и васкулита. Сб.тр. III ежегодного СПб семинара, 1995; 181-187

3. Маковецкая ГА, Жесткова ВВ, Гасилина ЕС. О применении иммуномодуляторов при заболеваниях почек у детей. *Педиатрия* 2000; (4): 75-78

4. Шахгильдян ИВ, Кузин СН, Ведов СО. Эпидемиология гепатита С в России и других странах. Роль естественных путей передачи вируса гепатита С. Новые направления в гепатологии. СПб., 1996; 441

5. Шерлок Ш, Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М., 1999; 860

6. Молочкова ОВ, Баранова ЕБ, Гаспарян МО. Современные аспекты диагностики вирусного гепатита С. *Эпидемиол и инфекц болезни* 1998; (4): 46-49

7. Атабеков НС. Вирусный гепатит В и меры борьбы с ним в Республике Узбекистан. Вирусные гепатиты. Ташкент, 1997; 13

8. Бютелс Ф. Предрасположение к заболеванию гепатитом В и показатель затраты-эффективность. Вирусные гепатиты. Ташкент, 1997; 21

9. Яхонтова ОИ, Валенкевич ЛН, Шубина МЭ. Вирусный гепатит С: профилактика, диагностика, лечение. *Рос мед журн* 1999; (1): 52-54

10. Филимонова РГ. Роль вирусов гепатита В в этиологии гломерулонефрита. *Тер арх* 1996; (2): 137-140

11. Иламанов М. Особенности гломерулонефрита у детей с HBV и дельта вирусной инфекцией. Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 1998; 48

12. Чумакова ОВ, Ряасова АБ, Иламанов М. Хронический гломерулонефрит (ГН) в сочетании с HBV-инфекцией у детей. Матер.VIII съезда педиатров России, М., 1998; 325

13. Наумова ВИ, Уфимцева АА, Шляхтина СЭ. Распространенность и структура болезней мочевой системы у детей в различных регионах страны. *Педиатрия* 1995; (10): 6-10

Поступила в редакцию 18.05.2006 г.

Принята в печать 10.09.2006 г.

© Д.Паскалев, С.Танчева, 2007
УДК 616.61-002.3-036.12-036.65-07

Д.Паскалев, С.Танчева

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ОБЪЕКТИВИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

D.Paskalev, S.Tancheva

CLINICO-LABORATORY SIGNS PROMOTING OBJECTIVE DIAGNOSTICS OF EXACERBATION OF CHRONIC PYELONEPHRITIS

Многопрофильная университетская больница «Св. Марина» медицинского университета г. Варна, Болгария

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ настоящего исследования явилось сопоставление морфологических особенностей лейкоцитов мочи, отражающих наличие воспалительного процесса, с надежным лабораторным показателем наличия тубулоинтерстициального повреждения (β_2 -микроглобулинурией). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Для решения поставленных задач обследовано 68 больных, с основным или сопутствующим диагнозом обострение хронического пиелонефрита и контрольная группа из 21 здорового человека. Комплекс исследований включал: содержание лейкоцитов в периферической крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный протеин, подробный анализ и цитологическое исследование мочевого осадка с окрашиванием метиленовым синим (собственная модификация) для выявления активных лейкоцитов, а также определение бактериурии и β_2 -микроглобулинурии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В моче было выявлено два вида лейкоцитов. Одни обычных размеров и формы, со слабо различимым ядром и грубой зернистостью в цитоплазме. Лейкоциты второй группы характеризовались увеличенными размерами (в 2-3 раза больше нормальных), круглой формой и иногда вакуолизированной цитоплазмой, β_2 -микроглобулинурия была обнаружена у 57 больных, а у 62-была найдена бактериурия. Эти два признака не всегда устанавливались одновременно. В контрольной группе уровень β_2 -микроглобулина в моче варьировал от 0.02 до 0.09 при среднем значении 0.061 мг/л. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У всех пациентов с наличием активных лейкоцитов уровень β_2 -микроглобулинурии был выше, чем в контрольной группе. Постоянное выявление молодых полисегментоядерных, активных лейкоцитов при остром пиелонефрите, а также нарастание β_2 -микроглобулинурии, по сравнению со здоровыми людьми, говорит о том, что эти показатели могут быть дополнительными лабораторными подтверждениями диагноза активности хронического пиелонефрита.

Ключевые слова: пиелонефрит, активные лейкоциты, β_2 -микроглобулинурия.

ABSTRACT

THE AIM of the present investigation was to compare the morphological features of the urine leukocytes showing the presence of an inflammatory process with a reliable laboratory indicator of the presence of tubulo-interstitial lesion (β_2 -microglobulinuria). **PATIENTS AND METHODS.** The investigation was carried out in 2 groups of patients: the main group included 68 patients with the main or concomitant diagnosis of exacerbation of chronic pyelonephritis and a control group consisting of 21 healthy subjects. The investigation included the following: the content of leukocytes in peripheral blood, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, detailed analysis and cytological investigation of the urine sediment with the methylene blue staining (personal modification) for the detection of active leukocytes and determination of bacteriuria and β_2 -microglobulinuria. **RESULTS.** Two kinds of leukocytes were found in the urea. The leukocytes of the first group were of usual sizes and shape, with a poorly discernible nucleus and rough granularity in the cytoplasm. The leukocytes of the second group were characterized by larger sizes (two-three times more than normal), round shape and sometimes by vacuolized cytoplasm. β_2 -microglobulinuria was found in 57 patients, and 62 patients had bacteriuria. These two signs were not always simultaneously. In the control group the level of β_2 -microglobulinuria in the urine varied from 0.02 to 0.09 with the average value 0.061 mg/l. **CONCLUSION.** In all patients having active leukocytes the level of β_2 -microglobulinuria was higher than in the control group. Permanent detection of young polysegmentonuclear, active leukocytes in acute pyelonephritis and increasing β_2 -microglobulinuria, as compared with healthy subjects, suggest that these indices can be used as additional laboratory confirmation of the diagnosis of activity of chronic pyelonephritis.

Key words: pyelonephritis, active leukocytes, β_2 -microglobulinuria.

ВВЕДЕНИЕ

Возможности надежной диагностики интерстициального бактериального нефрита реализуются только у 35–78% пациентов в стационарах общего профиля [1, 2]. Основная причина заключается в чрезвычайной скудности общеклинических симп-

томов заболевания вследствие медленного течения воспалительного процесса в интерстициальной ткани почек. Нередко пиелонефрит протекает скрыто на протяжении многих лет и часто определяется как цистит, пиелит, мочевиная инфекция и только при яркой клинической картине, как собственно

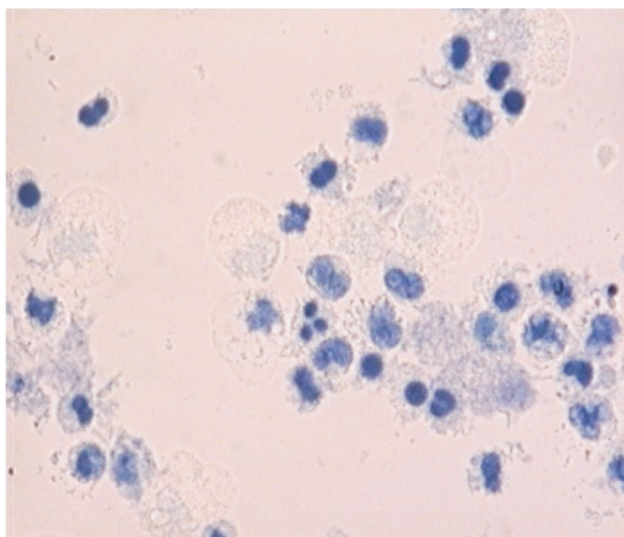


Рис. 1. Активные и неактивные лейкоциты в моче.

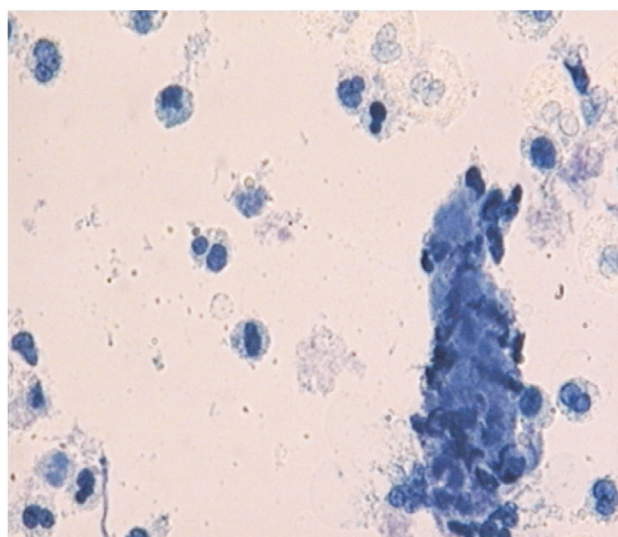


Рис. 2. Лейкоцитарные цилиндры из неактивных лейкоцитов.

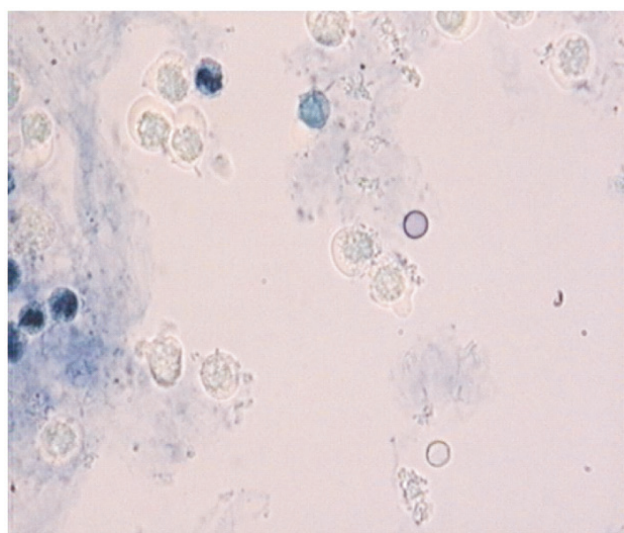


Рис. 3. Полисегментированные лейкоциты с грануляциями в цитоплазме (клетки Sternheimer-Malbin).

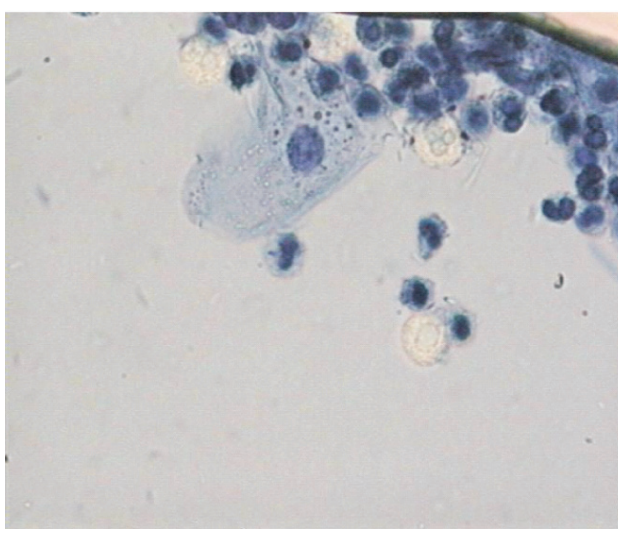


Рис. 4. Скопления лейкоцитов в состоянии некробиоза в осадке мочи.

пиелонефрит. Поэтому особое внимание в распознавании пиелонефрита уделяют лабораторным диагностическим методам.

Цель нашего исследования установить взаимосвязи между клинической картиной и комплексом лабораторных показателей, объективизирующих диагноз обострения хронического пиелонефрита (ОХПН) [3]. Этот комплекс включает: содержание лейкоцитов в периферической крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный протеин и подробный анализ и цитологическое исследование мочевого осадка с окрашиванием метиленовым синим (собственная модификация) для выявления активных лейкоцитов, а также определение бактериурии и β_2 -микроглобулинурии [4].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 68 больных, поступивших в многопрофильную университетскую больницу г. Варна, для стационарного лечения с основным или со-

путствующим диагнозом: ОХПН и контрольная группа из 21 здорового человека, у которых были исследованы содержание лейкоцитов в крови (WBC-Sysmex-FS-3000 – Япония), уровень β_2 -микроглобулина (имунотурбидиметрия – Roche/Hitache-902) [5,6], активные лейкоциты в моче. Образцы мочи получали в соответствии с Европейскими стандартами анализа мочи [2]. Исследование осадка мочи осуществлялось после центрифугирования 10 мл при 400g в продолжение 5 мин. После этого изымалось 9.5 мл жидкости. Оставшиеся 0,5 мл взбалтывались и исследовались с помощью светооптической микроскопии при увеличении $\times 400$. Кроме того, методика была расширена за счет нескольких дополнительных процедур. Осуществлялось суправитальное окрашивание (собственная модификация) 2% раствором метиленового синего: материал и краситель использовались в равных соотношениях, смешивались и оставлялись во влажной камере на 3–5 мин. После чего материал помещался на предметное стек-

ло, накрывался покровным и исследовался при разных увеличениях (желательно $\times 10 - \times 100$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В моче было выявлено два вида лейкоцитов – одни с обычными размерами и формой, слабо различимым ядром и грубой зернистостью в цитоплазме.

Лейкоциты второй группы характеризовались увеличенными размерами (в 2–3 раза больше нормальных), круглой формой, иногда вакуолизированной цитоплазмой. Ядра лейкоцитов были полисегментированными, разделенными на 2–4 сферичные, связанные между собой части, окрашенными в более темный цвет в сравнении с их цитоплазмой (рис. 1, 2 – ув. $\times 1000$). В цитоплазме наблюдались грануляции, находящиеся в постоянном хаотическом (броуновском) движении. Лейкоциты второго типа принято называть клетками Sternheimer-Malbin. Факт того, что эти клетки почти всегда определяются у больных с острым пиелонефритом (ОПН), наводит на мысль о том, что их выявление может быть дополнительным лабораторным подтверждением наличия активности хронического пиелонефрита.

Однако их отсутствие не исключает диагноза активности пиелонефрита. Было установлено, что в процессе старения способность лейкоцитов воспринимать разные красители (цитохимические методы диагностики) растёт, а объем и подвижность грануляций в цитоплазме уменьшается.

Бледно окрашенные лейкоциты с броуновским движением грануляций в цитоплазме – молодые, живые, так называемые активные лейкоциты. Темно-окрашенные – так называемые старые, мертвые лейкоциты (рис. 3, 4 – ув. $\times 1000$).

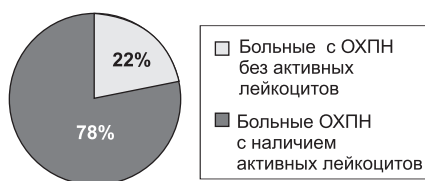


Рис. 5. Частота выявления активных лейкоцитов у обследованных больных.

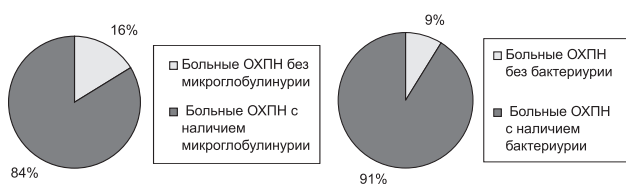


Рис. 6. Частота выявления β_2 -микроглобулинурии и бактериурии у обследованных больных.

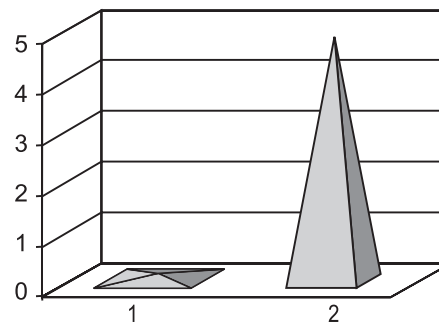


Рис. 7. Концентрация β_2 -микроглобулина в моче (мг/л). 1 – контрольная группа, 2 – ОПН.

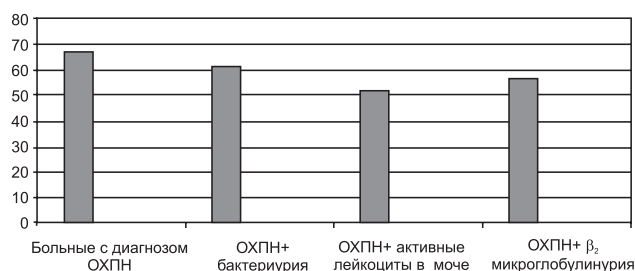


Рис. 8. Больные ОПН с различными сочетаниями лабораторных признаков.

Ни в одном осадке мочи, полученном у представителей контрольной группы, не было выявлено активных лейкоцитов.

У 53 больных из 68 пациентов с диагнозом ОПН обнаруживались активные лейкоциты, объективизация которых проводилась указанным выше способом (рис. 5).

β_2 -микроглобулинурия была обнаружена у 57 больных, а у 62 – была найдена бактериурия. Эти два признака не всегда встречались одновременно (рис. 6).

В контрольной группе уровень β_2 микроглобулина в моче варьировал от 0,02 до 0,09 при среднем значении 0,061 мг/л (рис. 7).

У всех пациентов, у которых выявлялась лейкоцитурия, имелся повышенный уровень β_2 -микроглобулина в сравнении с контрольной группой. Обратное наблюдалось не всегда.

Острофазовый реактант – С-реактивный протеин не проявил такой диагностической чувствительности. В исследованной группе не было установлено значительных отклонений содержания лейкоцитов в крови от среднего уровня в контрольной группе ($p < 0.1$). Как следует из наших данных СОЭ чувствительный, но низко специфичный диагностический маркер при этой нозологии.

Осадок мочи – ориентировочный лабораторный тест и для уточнения диагноза необходимо определение других органоспецифических показателей и микробиологические исследования (рис. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

В своей практике с больными пиелонефритом постоянно встречаются семейные врачи, интернисты, педиатры, хирурги, нефрологи, акушеры-гинекологи, урологи и вообще представители самых разных медицинских специальностей [1].

Общий анализ мочи – наиболее распространенный метод микроскопического исследования мочи, который, однако, дает лишь приблизительное, ориентировочное представление о содержащихся в ней форменных элементах [7].

Современная лабораторная программа обследования мочи включает экспрессные пробы на наличие протеинов, нитритов, эритроцитов и лейкоцитов в моче [8,10].

Идея использования лабораторных возможностей цитохимического анализа осадка мочи уже давно присутствует в диагностике урологических и нефрологических заболеваний [9–11]. Так как идет речь о нативном препарате, то самый лучший способ – фазово-контрастная микроскопия, при которой активные лейкоциты выявляются и без окрашивания.

β_2 -микроглобулин постоянно продуцируется всеми ядродержащими клетками. Его низкая молекулярная масса (11800 Да) дает возможность свободно проходить через мембрану гломерулярных капилляров, но в проксимальных канальцах он реабсорбируется на 99.9%. [5]. β_2 -микроглобулинурия представляет один из самых лучших и чувствительных тестов для уточнения состояния проксимальных канальцев почки [12]. Она может использоваться и для мониторинга лечения пиелонефрита.

Тот факт, что молодые полисегментоядерные, активные лейкоциты всегда обнаруживаются у больных с острым пиелонефритом, а также нарастание β_2 -микроглобулинурии по сравнению с контрольной группой наводит на мысль о том, что эти параметры могут быть дополнительными лабораторными подтверждениями диагноза активного хронического пиелонефрита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У всех пациентов с наличием активных лейкоцитов уровень β_2 -микроглобулинурии выше, чем в контрольной группе.

2. При наличии β_2 -микроглобулинурии активные лейкоциты выявляются не всегда. Это, возможно, объясняется тем, что на начальных этапах альтернативной фазы интерстициального воспалительно-

го процесса возникают только гипоксические изменения тубулярной части нефрона, и лишь дальнейшее прогрессирование воспалительного процесса приводит к деструкции.

3. Большая частота выявления бактериурии по сравнению с β_2 -микроглобулинурией может свидетельствовать о том, что часть больных с диагнозом обострение хронического пиелонефрита, по-видимому, страдала инфекциями нижних мочевых путей.

4. Корреляция между бактериурией и β_2 -микроглобулинурией менее строга по сравнению с взаимосвязью между активной лейкоцитурией и β_2 -микроглобулинурией.

5. Уровень β_2 -микроглобулинурии – маркер высокой диагностической чувствительности при интерстициальном нефрите.

6. Легко выполнимый тест на наличие β_2 -микроглобулинурии может быть исследован в различных порциях мочи, сохраняя свои диагностические качества.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Атанасов Н, Атанасов А. *Към рационално лабораторно изследване*. ЕТ, ВП, Пловдив, 2001; 99-111
2. Свиначев Д. Клинично-лабораторни изследвания. В: Беловежков, Куманов Хр, Монова Д, ред. *Нефрология и урология*. СХМДБ, София, 2003; 86-103
3. Пытель АЯ. В: Тареев ЕМ, ред. *Клиническая нефрология*. Медицина, М., 1977; 38-47
4. Steinhoff J, Feddersen A, Wood WG et al. β -2 Microglobulinurie bei Cytomegalievirusinfektion nach Nierentransplantation. *Dtsch med Wschr* 1991; 116:1008-1012
5. Junge W, Schlottmann A, Thormeyer I et al. Evaluation of a homogeneous immunoassay for the determination of beta-2-microglobulin in serum/plasma. 47 Annual Meeting of the American Association for Clinical Chemistry, July 28-August 1. Chicago, Illinois, 1996; Poster No. 287
6. Occupational Safety and Health Standards: blood borne pathogens (29 CFR Part 1910.1030). *Fed Register* 2001; 17: 260-273
7. Rathert P, Preiss H. *Urinzytologie in der urologischen Praxis* Urologie 1982; A 21: 46-72
8. Koontz AE. Enhancing clinical value of urinalysis with automated sediment imaging. Symposium at the BCLF Meeting. Antalya, Turkey, 1999
9. Adler MW. *ABC on sexually transmitted diseases*, fourth edition. BMJ Books, London, 1999
10. Holmes KK. *Sexually transmitted diseases*, third edition. USA, McGraw-Hill, 1999:83-91
11. Preiss H, Rathert P. *Urinzytologie: Tumorsuche mit vorgefärbten Objektträgern (Testsimplets®) Bericht 18. Tagg. Dtsch. Ges. für Arbeitsmedizin*. A.-W.-Gentner-Verlag, Stuttgart, 1978; S.55
12. Berggard I, Bearn AG. Isolation and properties of a low molecular weight β -2 globulin occurring in human biological fluids. *J Biol Chem* 1968; 243: 40-45

Поступила в редакцию 29.05.2006 г.

Принята в печать 20.12.2006 г.

© Г.А.Игнатенко, И.В.Мухин, 2007
УДК 616.611-002-036.12:616.12-008.331.1]-08.835.3

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕРЫВИСТОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТЕНЗИВНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin

APPLICATION OF DISCONTINUOUS NORMOBARIC HYPOXITHERAPY FOR TREATMENT OF HYPERTENSIVE SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC GLMERULONEPHRITIS

Кафедра пропедевтической терапии и клинической кардиологии Донецкого государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ заключалась в оценке гипотензивной эффективности прерывистой нормобарической гипокситерапии и изучении ее влияния на вариабельность артериального давления и функциональное состояние почек у гипертензивных больных хроническим гломерулонефритом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включено 26 (16 мужчин и 10 женщин) больных, которые были распределены в 3 группы. В 1-ю включены 11 (42,3%) пациентов для проведения прерывистой нормобарической гипокситерапии, во 2-ю – 9 (34,6%) человек, которые получали гипокситерапию в сочетании с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, а в 3-ю – 6 (23,1%) больных, которых лечили только ингибитором ангиотензинпревращающего фермента. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что прерывистая нормобарическая гипокситерапия обладает самостоятельным гипотензивным эффектом, который потенцируется при сочетании с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, а также способствует снижению суточной протеинурии, уменьшению частоты неблагоприятного night-piker типа вариабельности артериального давления, но не влияет на скорость клубочковой фильтрации. Нежелательными реакциями прерывистой нормобарической гипокситерапии являются: преходящая тахикардия, головокружение и артериальная гипотензия. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные позволяют полагать, что прерывистая нормобарическая гипокситерапия может занять определенное место в терапии гипертензивного синдрома у больных хроническим гломерулонефритом.

Ключевые слова: прерывистая нормобарическая гипокситерапия, хронический гломерулонефрит, гипертензивный синдром.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess the hypotensive effectiveness of discontinuous normobaric hypoxitherapy and to study its influence on variability of arterial pressure and functional condition of the kidneys in hypertensive patients with chronic glomerulonephritis. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation included 26 patients (16 men and 10 women) divided into 3 groups. The first group consisted of 11 (42.3%) patients for treatment by discontinuous normobaric hypoxitherapy, the second group included 9 (34.6%) patients treated by hypoxitherapy in combination with the inhibitor of angiotensine converting enzyme, the third group included 6 (23.1%) patients treated with the inhibitor of angiotensine converting enzyme only. **RESULTS.** It was established that discontinuous normobaric hypoxitherapy possessed an independent hypotensive effect, potentiated when combined with the inhibitor of angiotensine converting enzyme, and also facilitated lowering daily proteinuria, reducing the frequency of unfavorable night-piker type of variability of arterial pressure, but does not influence the glomerular filtration rate. Transient tachycardia, dizziness and arterial hypotension are objectionable reactions of discontinuous normobaric hypoxitherapy. **CONCLUSION.** The data obtained suggest that discontinuous normobaric hypoxitherapy can occupy its place in therapy of hypertensive syndrome in chronic glomerulonephritis patients.

Key words: discontinuous normobaric hypoxitherapy, chronic glomerulonephritis, hypertensive syndrome.

Сокращения: ХГН – хронический гломерулонефрит, СК – сатурация кислорода, ПНБГТ – прерывистая нормобарическая гипокситерапия, АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, СП – суточная протеинурия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

ВВЕДЕНИЕ

Частота развития артериальной гипертензии (АГ) при хроническом гломерулонефрите (ХГН) колеблется от 17 до 60%. Продолжаются поиски новых подходов к лечению АГ при нефрогенной АГ.

Одной из сравнительно новых методик является прерывистая нормобарическая гипокситерапия (ПНБГТ).

Цель работы: оценить гипотензивную эффективность ПНБГТ и ее влияние на вариабельность



Рис. 1. Дизайн исследования.

артериального давления (АД) и функциональное состояние почек у гипертензивных больных ХГН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 26 (16 мужчин и 10 женщин) больных ХГН. Критериями включения служили: ренопаренхимная АГ 1–2-й степени и сохранная функция почек. Критерии исключения: ренопаренхимная АГ 3-й степени, ХПН, нефротический синдром, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, непереносимость гипоксии.

Методом случайной выборки пациенты были распределены в 3 группы. Дизайн исследования представлен на рис. 1. В 1-ю включены 11(42,3%) пациентов для проведения ПНБГТ, во 2-ю – 9(34,6%) человек, которые получали комбинацию ПНБГТ с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) (периндоприл, эналаприл или фозиноприл), а в 3-ю – 6(23,1%) больных, получающих монотерапию ИАПФ.

О типе вариабельности АД судили по величине су-

точного индекса, получаемого при мониторинговании АД. При его величине до 10 имел место non-dipper тип, более 20 – over-dipper, а при отрицательных значениях – night-piker.

Перед началом ПНБГТ проводили гипоксическую пробу, для выполнения которой и последующих лечебных сеансов использовали стационарный аппарат для гипокситерапии «ГИП 10-1000-0» («Трейд Медикал», Россия) [1]. На указательном пальце руки фиксировали датчик пульсоксиметра для автоматической регистрации частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сатурации кислорода (СК). Пробу проводили в течение 10 минут при 11% концентрации кислорода. О непереносимости гипоксии судили на основании: бледности кожных покровов, одышки, гипергидроза, тахикардии или брадикардии, прироста АД более чем на 30 мм рт.ст. [2].

При повышенной чувствительности к гипоксемии у некоторых пациентов наблюдалось непродолжительное головокружение или транзиторная эмоциональная лабильность, исчезающие после увеличения концентрации кислорода в дыхательной смеси [3]. При повторении негативных симптомов пациента исключали из исследования. Для лечения использовали разнообразные модификации гипоксических циклов – (3х3)х5, (2х2)х5 или другие. Гипоксический цикл включал гипоксическое время (время дыхания гипоксической смесью), интервальное время (время отдыха) и количество таких этапов [4]. При возникновении гипотензии, тахикардии или снижении СК < 85% количество и продолжительность компонентов гипоксического цикла индивидуально корректировали.

В течение месяца пациенты получали ежедневные сеансы ПНБГТ продолжительностью 30–40 ми-

Таблица 1

Характеристика обследованных больных и особенностей течения ХГН

Характеристика	Группы больных		
	1-я (n=11)	2-я (n=9)	3-я (n=6)
Средний возраст больных, ($\bar{X} \pm m$, лет)	33,5±1,0	36,7±2,9	37,8±2,3
Пол (м/ж), абс	7 / 4	6 / 3	3 / 3
Критерий достоверности различий и доверительный уровень	$\chi^2=0,4$, $p=0,7$		
Средний возраст в начале заболевания, ($\bar{X} \pm m$, годы)	25,5±0,3	26,3±0,4*	22,5±1,4**
Средняя продолжительность заболевания, ($\bar{X} \pm m$, годы)	7,0±0,1	8,9±0,3*	5,1±0,1***
Гематурия (абс., %)	3(27,3%)	2(22,2%)	1(16,7%)
Морфологические варианты ХГН, абс (%):			
- мезангиопролиферативный	5(45,5%)	2(22,2%)	1(16,7%)
- мезангиокапиллярный	1(9,1%)	2(22,2%)	-
Критерий достоверности различий и доверительный уровень	$\chi^2=7,1$, $p=0,12$		
АГ, абс (%):			
- латентная	3(27,3%)	3(33,3%)	1(16,7%)
- стойкая	8(72,7%)	6(66,7%)	5(83,3%)
Критерий достоверности различий и доверительный уровень	$\chi^2=0,5$, $p=0,7$		

Примечания: * различия между аналогичными показателями 1-й и 2-й групп статистически достоверны; ** различия между аналогичными показателями 1-й и 3-й групп статистически достоверны; *** различия между аналогичными показателями 2-й и 3-й групп статистически достоверны.

Динамика показателей САД, ДАД, ЧСС и СК на этапах лечения

Этапы лечения	Показатели	Группы больных		
		1-я (n=11)	2-я (n=9)	3-я (n=6)
I	САД, $\bar{X} \pm m$, мм рт.ст.	178,2 $\pm$ 9,7	171,2 $\pm$ 6,7	182,4 $\pm$ 13,2
II		150,3 $\pm$ 8,5 ³⁾	122,6 $\pm$ 9,0 ¹⁾³⁾	139,1 $\pm$ 7,1 ³⁾
III		157,8 $\pm$ 9,3	121,8 $\pm$ 10,4 ¹⁾⁴⁾	130,6 $\pm$ 8,4 ²⁾⁴⁾
I	ДАД, $\bar{X} \pm m$, мм рт.ст.	125,0 $\pm$ 8,7	123,5 $\pm$ 9,3	120,7 $\pm$ 10,4
II		105,0 $\pm$ 10,9 ³⁾	86,7 $\pm$ 6,7 ³⁾	95,6 $\pm$ 8,4
III		100,4 $\pm$ 6,7 ⁴⁾	82,7 $\pm$ 7,6 ⁴⁾	90,1 $\pm$ 9,5 ⁴⁾
I	ЧСС, $\bar{X} \pm m$, уд/минуту	84,3 $\pm$ 6,2	76,5 $\pm$ 5,2	81,3 $\pm$ 5,7
II		105,2 $\pm$ 7,8 ³⁾	102,7 $\pm$ 8,4 ³⁾	80,2 $\pm$ 7,3 ²⁾⁵⁾
III		92,1 $\pm$ 9,5	88,1 $\pm$ 6,8	79,1 $\pm$ 8,9
I	СК, $\bar{X} \pm m$, %	92,6 $\pm$ 7,5	90,3 $\pm$ 8,7	93,2 $\pm$ 8,4
II		85,7 $\pm$ 8,4	84,1 $\pm$ 6,4	94,0 $\pm$ 7,5
III		88,3 $\pm$ 9,5	87,6 $\pm$ 8,9	92,2 $\pm$ 10,6

Примечания: ¹⁾ различия между аналогичными показателями 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; ²⁾ различия между аналогичными показателями 1-ой и 3-ей групп статистически достоверны; ³⁾ различия показателей между I и II этапами лечения статистически достоверны; ⁴⁾ различия показателей между I и III этапами лечения статистически достоверны; ⁵⁾ различия между аналогичными показателями 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны. Различия показателей между II и III этапами лечения статистически не достоверны.

нут, после чего применяли «интермиттирующий» режим лечения – 3 раза в неделю в течение еще одного месяца (суммарно 2 месяца).

Весь период лечения был разбит на три этапа: I – до начала лечения, II – после окончания месячного лечения и III – через 1 месяц после окончания «интермиттирующего» режима терапии (т.е. через 2 месяца от начала лечения).

Методы обследования включали: клинические, лабораторные (анализ крови, мочи, суточную протеинурию (СП), скорость клубочковой фильтрации (СКФ)), морфологический (нефробиопсия), инструментальный – холтеровское мониторирование АД (холтеровский монитор «Cardiotens», «Meditech», Венгрия).

Целевыми уровнями АД считали при СП менее 1 г/сутки – 130/85 мм рт.ст., при более высокой протеинурии – 125/75 мм рт.ст.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы пациентов различались по возрасту в дебюте заболевания и средней продолжительности заболевания (табл. 1).

В табл. 2 приведена динамика систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), ЧСС и СК на этапах лечения. Снижение САД наблюдалось во всех группах больных, но в большей степени во 2-й и 3-й. Только при сочетанном лечении

(ПНБГТ+ИАПФ) удалось достичь целевую (оптимальную) величину САД. Вместе с тем, если у представителей 2-й и 3-й групп снижение АД наблюдалось на II этапе лечения, то в 1-й группе – только на III.

В 1-й и 2-й группах на II этапе лечения установлен статистически значимый прирост ЧСС, а на III – снижение ЧСС до исходного. Прирост ЧСС на II этапе во многом связан с компенсаторной реакцией на интенсивное снижение системного АД, а ее постепенное уменьшение на III – с развитием адаптации к гипоксии.

Средние показатели СК ни в одной из групп не выходили за рамки оптимальных значений.

На рис. 2 представлена динамика СП и СКФ, из которого следует, что только на фоне сочетания ПНБГТ с

ИАПФ наблюдалось статистически значимое снижение СП. Ни в одной из групп не установлено значимых изменений СКФ.

В табл. 3 представлена динамика типов вариабельности АД под влиянием лечения. Отмечена трансформация типа night-piker в non dipper или dipper у пациентов, получавших ИАПФ или ПНБГТ+ИАПФ. Различия между частотой типов АД у представителей 1-й и 2-й, а также 2-й и 3-й групп статистически достоверны.

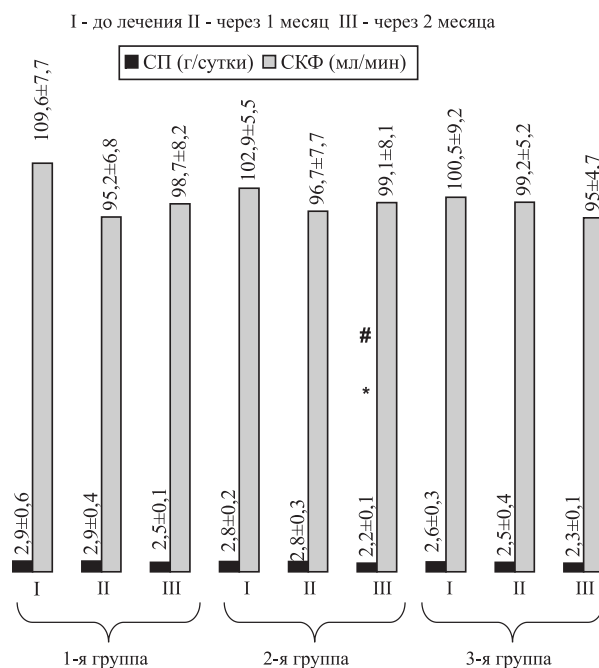


Рис. 2. Динамика СП и СКФ на этапах лечения. Примечание: * – статистически достоверные различия показателей между I и II этапами лечения; # – статистически достоверные различия показателей между II и III этапами лечения.

**Частота типов вариабельности АД
на этапах лечения**

Типы вариабельности АД	Этапы лечения	Группы больных		
		1-я (n=11)	2-я (n=9)	3-я (n=6)
Dipper	I	-	-	-
	II	1(9,1%)	2(22,2%)	-
	III	1(9,1%)	3(33,3%)	-
Non dipper	I	2(18,2%)	3(33,3%)	1(16,7%)
	II	4(36,4%)	4(44,4%)	2(33,3%)
	III	4(36,4%)	5(55,5%)	2(33,3%)
Over-dipper	I	-	-	-
	II	-	1(11,1%)	-
	III	-	-	-
Night-piker	I	9(81,8%)	6(66,7%)	5(83,3%)
	II	6(54,5%)	2(22,2%)	4(66,7%)
	III	6(54,5%)	1(11,1%)	4(66,7%)

Различия частоты типов вариабельности АД между 1-й и 2-й группами на I этапе лечения статистически недостоверны ($\chi^2=0,06$, $p=0,7$)

Различия частоты типов вариабельности АД между 1-й и 3-й группами на I этапе лечения статистически недостоверны ($\chi^2=0,3$, $p=0,5$)

Различия частоты типов вариабельности АД между 2-й и 3-й группами на I этапе лечения статистически недостоверны ($\chi^2=0,04$, $p=0,9$)

Различия частоты типов вариабельности АД между 1-й и 2-й группами на II этапе лечения статистически недостоверны ($\chi^2=0,3$, $p=0,3$)

Различия частоты типов вариабельности АД между 1-й и 3-й группами на II этапе лечения статистически недостоверны ($\chi^2=0,6$, $p=0,7$)

Различия частоты типов вариабельности АД между 2-й и 3-й группами на II этапе лечения статистически недостоверны ($\chi^2=3,9$, $p=0,2$)

Различия частоты типов вариабельности АД между 1-й и 2-й группами на III этапе лечения статистически достоверны ($\chi^2=4,8$, $p=0,04$)

Различия частоты типов вариабельности АД между 1-й и 3-й группами на III этапе лечения статистически недостоверны ($\chi^2=0,6$, $p=0,7$)

Различия частоты типов вариабельности АД между 2-й и 3-й группами на III этапе лечения статистически недостоверны ($\chi^2=5,7$, $p=0,04$)

Табл. 4 содержит информацию о частоте нежелательных эффектов лечения и случаях его прекращения (выбытия из исследования). Так, в 1-й группе наиболее частым нежелательным эффектом была тахикардия, которая в сочетании с продолжительной гипотензией и стала причиной выбытия из исследования одного пациента. Во 2-й группе исследование было досрочно прекращено также для одного пациента ввиду возникновения побочного эффекта ИАПФ – кашля. Другим не-

Таблица 3 желательным феноменом ПНБГТ явилось транзиторное головокружение, вероятно, обусловленное мощным вазомоторным эффектом гипокситерапии. Эти изменения зарегистрированы у 18,2% больных 1-й и 11,1% – 2-й групп.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПНБГТ представляет собой индивидуально регулируемую систему чередования гипоксии с нормоксией, что позволяет посредством изменений парциального давления кислорода, активировать NO-зависимую сосудистую дилатацию («сосудистая тренировка») [1, 4–6]. Поэтому данный метод нашел свое применение в лечении состояния «гибернации» миокарда, стабильной стенокардии и синдроме X – состояния, в основе которого лежит спазм мелких ветвей коронарных артерий, по-видимому обусловленный эндотелиальной дисфункцией и нарушением метаболизма NO [4, 7].

Считается, что при хронической почечной патологии развивается тканевая ишемия. При ХГН формирование ишемии почечной ткани обусловлено следующими факторами: эндотелиальная дисфункция, спазм артерий мелкого калибра, воспалительная реакция сосудистого эндотелия, фиксация иммунных комплексов, повреждение эндотелия атерогенными фракциями липидов, микротромбообразование. ПНБГТ рассматривается в качестве одного из вариантов цитопротекции при тканевой ишемии. Применение этого метода направлено в первую очередь на оптимизацию системной и периферической гемодинамики за счет перераспределения тонуса и сосудистого сопротивления в сторону его понижения, интенсификации микроциркуляции, торможения процессов микротромбоагрегации [8, 9].

Таблица 4

Частота нежелательных эффектов и причины выбытия из исследования

Этапы лечения	Нежелательные эффекты / причины выбытия из исследования	Группы больных		
		1-я (n=11)	2-я (n=9)	3-я (n=6)
II III	Транзиторная тахикардия	7(63,6%) / 1(9,1%) 1(9,1%) / -	5(55,6%) / - 1(11,1%) / -	- / - - / -
II III	Транзиторное головокружение	2 (18,2%) / - - / -	1(11,1%) / - - / -	- / - - / -
II III	Снижение СК < 85%	1(9,1%) / - - / -	- / - - / -	- / - - / -
II III	Артериальная гипотензия	1(9,1%) / 1(9,1%) - / -	1(8,3%) / - - / -	- -
II III	Кашель	- / - - / -	1(11,1%) / 1(11,1%) - / -	- / - - / -

Примечание: на этапе I лечебные мероприятия не проводились. Различия частоты нежелательных эффектов между 1-й и 2-й группами на I этапе лечения статистически недостоверны ($\chi^2=2,2$, $p=0,6$). Различия частоты отмены лечения между 1-й и 2-й группами на I этапе статистически недостоверны ($\chi^2=3,1$, $p=0,15$). Расчет критерия χ^2 различий частоты нежелательных эффектов и отмены лечения между 1-й и 2-й группами на III этапе невозможен.

Состояние клубочковой гиперфилтрации развивается под влиянием ангиотензина-2 через угнетение синтеза оксида азота эндотелиальными клетками сосудов. В этой связи гипотетически ПНБГТ может рассматриваться как средство регуляции не только системного АД, но и почечного кровообращения [10, 11]. У 30-50% больных ХГН гиперфилтрация является одним из ве-

дущих патогенетических механизмов прогрессии заболевания. Активация синтеза оксида азота под влиянием ПНБГТ гипотетически может изменять тонус артериол клубочка. Вместе с тем, сделать однозначный вывод о существовании такого феномена не представляется возможным, поскольку мы не получили этому подтверждения, т.к. СКФ, являющаяся маркером изменения интрагломерулярного давления, не претерпела статистически значимых изменений в ходе 2-месячного исследования. В то же время при сочетанном лечении (ПНБГТ+ИАПФ) отмечено уменьшение СП. Очевидно, что для окончательной оценки влияния ПНБГТ на интрагломерулярную гемодинамику требуется проведение более длительного исследования с участием большего числа пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. ПНБГТ обладает самостоятельным гипотензивным эффектом, потенцируемым сочетанием с ИАПФ.

2. ПНБГТ в сочетании с ИАПФ способствует статистически значимому уменьшению суточной потери белка, но не оказывает достоверного влияния на величину СКФ.

3. ПНБГТ в сочетании с ИАПФ чаще, чем применение каждого из методов по отдельности, способствуют трансформации прогностически неблагоприятного night-piker типа вариабельности АД в dipper или non dipper.

4. Наиболее частыми нежелательными реакциями ПНБГТ являются: транзиторная тахикардия, головокружение и артериальная гипотензия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Горанчук ВВ, Сапова НИ, Иванов АО. *Гипокситерапия*. ЭЛБИ-СПб, СПб, 2003; 536
2. Колчинская АЗ, Цыганова ТН, Остапенко ЛА. *Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте*. Медицина, М., 2003; 408
3. Закошиков КФ, Катин СО. *Гипокситерапия – «Горный воздух»*. Бумажная Галерея, М., 2002; 64
4. Колчинская АЗ. Механизмы действия интервальной гипоксической тренировки. *Нур Medical J* 1993; (1): 5-8
5. Колчинская АЗ, Ткачук ЕН, Закусило МП. Изменения дыхания, кровообращения и кислородных режимов организма во время сеанса интервальной гипоксической тренировки. *Нур Medical J* 1993; (2): 7-12
6. Сазотова ТГ, Жукова АГ, Зенина ТА и др. Адаптация к периодическому действию гипоксии и гипероксии. *Нур Medical J* 2003; (1-2): 2-9
7. Сазонтова ТГ. Закономерности модуляции антиоксидантного статуса клетки в ответ на активацию свободно-радикального окисления. *Нур Medical J* 2002; (1-2): 2-10
8. Схоруков ВС. О роли наследственной предрасположенности в формировании тканевой гипоксии. *Нур Medical J* 2003; (1-2): 22-29
9. Ohman T, Parish G, Jackson KM. Hypoxic modulation of manganese superoxide dismutase promoter activity and gene expression in lung epithelial cells. *Am J Respir Cell Molecular Biology* 1999; 1: 119-120
10. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия в гинекологии, акушерстве и педиатрии. Методические рекомендации. ПАИМС, М., 1999; 14
11. Стрелков РБ. *Нормобарическая гипокситерапия*. изд. Минздрава РФ, М., 1993; 18

Поступила в редакцию 07.11.2006 г.

Принята в печать 20.12.2006 г.

© В.Н.Запорожан, С.И.Доломатов, 2007
УДК 616.61-009.12-092]:612.018+612.461.2

В.Н. Запорожан, С.И. Доломатов

РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ И ЦИКЛА ОКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРТИРЕОИДНОЙ ПОЧКИ

V.N. Zaporozhan, S.I. Dolomatov

ROLE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM AND NITROGEN OXIDE CYCLE IN PATHOGENESIS OF HYPERTHYROID KIDNEY

Кафедра общей и клинической патофизиологии Одесского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение роли ренин-ангиотензиновой системы и цикла оксида азота в патогенезе гипертиреоидной почки на раннем временном отрезке моделирования экспериментального гипертиреоза у белых крыс, вызванного введением тироксина. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Тироксин (Т4) по 50 мкг/100 г м.т. вводили внутривентрикулярно на 1% крахмальном геле однократно или на протяжении 5 и 7 сут. Кроме того, на фоне однократного введения Т4 вводили раствор аскорбиновой кислоты (0,2 мг/100 г м.т.) за 30 мин до водной нагрузки или в течение 24 ч с момента введения Т4 выпаивали раствором каптоприла (50 мг/л). После 5-сут. введения Т4 крыс также выпаивали раствором лозартана (10 мг/л) в течение 24 ч с момента последнего введения Т4. Крысам, получавшим Т4 в течение 7 сут., назначали L-аргинин по 2 мг/100 г м.т. в сут., или выпаивали раствором (20 мг/л) нитрита натрия. Крысам контрольной группы животных в течение 7 сут. внутривентрикулярно вводили гель, не содержащий Т4. Деятельность почек изучали через 24 ч после завершения введения Т4 в условиях 5% водной нагрузки. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что блокаторы РАС повышают величину клиренса креатинина после однократного и продолжительного введения крысам Т4, однако снижение выделения почками крыс эндогенных нитратов и белка, а также предотвращение ретенции эндогенных нитритов регистрируется только при назначении животным лозартана через 5 сут. после введения Т4. Продолжительное введение крысам Т4 сопровождается ослаблением ренальных эффектов NO и переключением аргинин-зависимого пути синтеза NO на нитрит-редуктазный, о чем свидетельствует повышение уровня эндогенных нитритов в плазме крови крыс, продолжительно получавших Т4, отсутствие выраженного корректирующего нефротропного эффекта экзогенного аргинина у гипертиреоидных животных и нарастание клиренса креатинина под влиянием экзогенного нитрита натрия в группе гипертиреоидных животных. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные результаты свидетельствуют о существенной роли ренин-ангиотензиновой системы и цикла оксида азота в патогенезе развития «гипертиреоидной почки».

Ключевые слова: ренин-ангиотензиновая система, оксид азота, тироксин, почки.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the role of renin-angiotensin system (RAS) and nitrogen oxide cycle in pathogenesis of hyperthyroid kidney at an early time period of modeling experimental hyperthyroidism in albino rats caused by administration of thyroxine. **MATERIAL AND METHODS.** Thyroxine (T4) in dose 50 mkg/100 g of body mass was administered into the stomach in 1% starch gel once or during 5 and 7 days. In addition, against the background of a single administration of T4 a solution of ascorbic acid (0.2 mg/100 g b.m.) was given 30 min before water load, or during 24 h from the moment of administration of T4 the rats were given to drink a solution of Captopril (50 mg/l). After 5 days of administration of T4 the rats were also given to drink a solution of Losartan (10 mg/l) during 24 h from the moment of the last administration of T4. The rats given T4 during 7 days were given L-arginine in dose 2 mg/100 g b.m. a day, or given to drink a solution of sodium nitrite (20 mg/l). The control group rats were given gel not containing T4 administered into the stomach during 7 days. The functioning of the kidneys was studied within 24 h after discontinuation of giving T4 under conditions of 5% water load. **RESULTS.** It was established that RAS blockers increased the value of creatinin clearance after a single and continuous administration of T4 to rats, but decreased excretion by the rats' kidneys of endogenous nitrates and protein as well as prevention of endogenous nitrites retention was registered only when the animals were given Losartan in 5 days after administration of T4. Continuous administration of T4 to rats was followed by weaker effects of NO and redirection of the arginine-dependent way of NO synthesis to the nitrite-reductase one, which is shown by increased level of endogenous nitrites in blood plasma of the rats continuously given T4, the absence of a pronounced correcting nephrotropic effect of exogenous arginin in hyperthyroid animals and growth of creatinin clearance under the influence of exogenous sodium nitrite in the group of hyperthyroid animals. **CONCLUSION.** The results obtained show a substantial role of RAS and nitrogen oxide cycle in pathogenesis of the development of "hyperthyroid kidney".

Key words: renin-angiotensin system, nitrogen oxide, thyroxine, kidneys.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что длительное введение крысам тироксина вызывает закономерные структурные изменения почечной паренхимы [1], сопровожда-

ющиеся нарушениями параметров внутрипочечной гемодинамики, осморегулирующей функции почек [2], отчетливыми признаками протеинурии и снижением клиренса креатинина [3]. Возможно, уси-

ление активности внутриорганной ренин-ангиотензиновой системы почки играет важную роль в патогенезе ренальных дисфункций при экспериментальном гипертиреозе [2]. Вместе с тем, в опубликованные в литературе результаты экспериментальных исследований динамики секреции основного антагониста ренальных и сосудистых эффектов ангиотензина-II – молекулы оксида азота [4] в условиях гипертиреоидного статуса организма носят достаточно противоречивый характер [5, 6]. Целью данной работы было изучение роли ренин-ангиотензиновой системы и цикла оксида азота в патогенезе гипертиреоидной почки на раннем временном отрезке моделирования экспериментального гипертиреоза у белых крыс, вызванного введением тироксина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для проведения исследований отбирали беспородных белых крыс-самцов с массой тела 140-180 г. Натриевую соль тироксина (Т4), производства фирмы «Берлин Хеми» (Германия) из расчета 50 мкг на 100 г м.т. вводили внутривенно на 1% крахмальном геле однократно (n=10) или на протяжении 5 (n=15) и 7 (n=10) суток. Кроме того, группа животных, получивших однократную дозу Т4 внутривенно, вводили водный раствор аскорбиновой кислоты (0,2 мг/100 г м.т.) за 30 мин до водной нагрузки (n=10) или в течение 24 ч с момента введения гормона выпаивали водным раствором каптоприла (50 мг/л) (n=10), а также группу крыс, получавших Т4 в течение 5 суток, выпаивали водным раствором лозартана (10 мг/л) в течение 24 ч с момента последнего введения гормона (n=10). Кроме того, крысам одной из групп, получавших Т4 в течение 7 суток, так же ежедневно внутривенно вводили водный раствор L-аргинина гидрохлорида (n=10) производства Луганского ХФЗ (Украина) из расчета 2 мг/100 г м.т., или выпаивали водным раствором (20 мг/л) нитрита натрия (n=15) производства фирмы Acros organics (США). Крысам контрольной группы животных (n=30) в течение 7 суток внутривенно вводили гель, не содержащий Т4. Деятельность по-

чек изучали через 24 ч после завершения введения Т4 в условиях 5% водной нагрузки [7, 8]. Мочу собирали в течение 2 часов. Выведение животных из эксперимента путем декапитации осуществляли под легкой эфирной анестезией. Кровь стабилизировали гепарином и центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин. В полученных образцах мочи и плазмы определяли величину осмольности криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США). Концентрацию креатинина определяли фотометрическим методом в реакции с пикриновой кислотой на спектрофотометре СФ-46 (Россия). Концентрацию нитритов и нитратов измеряли фотометрическим методом с использованием реактива Грисса на СФ-46 в соответствии с ранее описанной методикой [9] в нашей модификации. Кон-

Таблица 1

Реакция почек белых крыс на однократное и продолжительное внутривенное введение тироксина ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контроль n=30	24 ч после введения Т4 n=10	Введение Т4 в течение 7 суток, n=15
Диурез, мл/ч/100 г м.т.	2,1±0,1	1,8±0,2	1,7±0,1 p1<0,05
Клиренс креатинина, мкл/мин	561±7	449±17	390±17 p1<0,01 p2<0,05
Нитриты мочи, мкмоль/л	1,4±0,1	1,8±0,1	1,9±0,2 p1<0,01
Нитраты мочи, мкмоль/л	14,5±0,2	23,9±1,9	41,2±2,5 p1<0,01 p2<0,01
Белок мочи, мг/л	16±1	62±3	93±11 p1<0,01 p2<0,01
Осмольность мочи, мосмоль/кг H ₂ O	107±1	144±9	121±5 p1<0,05 p2<0,05
Экскреция нитритов, мкмоль/ч/100 г	0,0032±0,0001	0,0038±0,0003	0,0037±0,0002
Экскреция нитратов, мкмоль/ч/100 г	0,027±0,001	0,041±0,010	0,079±0,006 p1<0,01 p2<0,01
Экскреция белка, мг/ч/100 г	0,036±0,001	0,097±0,008	0,149±0,018 p1<0,01 p2<0,01
Экскреция ОАВ, мосмоль/ч/100 г	0,221±0,001	0,259±0,007	0,214±0,005 p2<0,01
Осмольность плазмы крови, мосмоль/кг H ₂ O	301±1	295±2	299±2
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	67±1	91±2	98±7 p1<0,01
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	4,9±0,1	4,2±0,2	9,5±0,9 p1<0,01 p2<0,01
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	7,2±0,1	8,9±0,3	7,8±0,8
Концентрационный индекс креатинина	17,9±0,1	14,7±0,2	12,3±0,4 p1<0,01 p2<0,01

n-число наблюдений; p1– показатель достоверности отличий в сравнении с интактными животными; p2 – показатель достоверности отличий в сравнении с однократным введением тироксина;

центрацию белка мочи регистрировали фотометрическим методом в реакции с сульфосалициловой кислотой на СФ-46. Показатели функционального состояния почек животных вычисляли в соответствии с ранее опубликованными методами [7, 8]. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента в соответствии с общепринятой методикой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены показатели функционального состояния почек крыс, получавших только Т4 однократно и в течение 7 суток. Установлено, что назначение гормона сопровождается умеренным снижением величины диуреза, клиренса креатинина и концентрационного индекса креати-

нина. Также показано, что вызванное Т4 усиление выделения почками нитратов и белка достигает максимальных величин к 7-м суткам эксперимента. Подчеркнем, что в группе крыс, получавших Т4 в течение 7 суток, найдено достоверное повышение концентрации нитритов в плазме крови на фоне незначительных изменений темпов выведения нитритов почками. При этом выпаивание водным раствором каптоприла крыс, получивших однократно Т4 в дозе 50 мкг/100 г м.т. (табл. 2), предотвращает снижение клиренса креатинина, повышает концентрационный индекс креатинина и снижает содержание нитратов в плазме крови на фоне прироста выделения почками нитратов. Вместе с тем, комбинированное назначение Т4 и каптоприла вызывает дальнейшее увеличение почеч-

Таблица 2

Особенности реакции почек белых крыс на однократное введение тироксина в условиях блокады АПФ каптоприлом ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контроль n=30	Введение только Т4 n=10	Введение Т4 и каптоприла n=10
Диурез, мл/ч/100 г м.т. Клиренс креатинина, мкл/мин	2,1±0,1 561±7	1,8±0,2 449±17	2,2±0,1 790±39 p1<0,01 p2<0,01
Нитриты мочи, мкмоль/л Нитраты мочи, мкмоль/л	1,4±0,1 14,5±0,2	1,8±0,1 23,9±1,9	2,1±0,4 29,8±2,6 p1<0,01 p2<0,05
Белок мочи, мг/л	16±1	62±3	50±3 p1<0,01 p2<0,05
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H ₂ O Экскреция нитритов, мкмоль/ч/100 г	107±1 0,0032±0,0001	144±9 0,0038±0,0003	149±11 0,0043±0,0002 p1<0,01 p2<0,01
Экскреция нитратов, мкмоль/ч/100 г	0,027±0,001	0,041±0,010	0,068±0,006 p1<0,01 p2<0,01
Экскреция белка, мг/ч/100 г	0,036±0,001	0,097±0,008	0,127±0,009 p1<0,01 p2<0,01
Экскреция ОАВ, мосмоль/ч/100 г	0,221±0,001	0,259±0,007	0,298±0,005 p1<0,01 p2<0,01
Осмоляльность плазмы крови, мосмоль/кг H ₂ O Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	301±1 67±1	295±2 91±2	306±2 65±3 p2<0,01
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	4,9±0,1 7,2±0,1	4,2±0,2 8,9±0,3	4,0±0,3 3,0±0,4 p1<0,01 p2<0,01
Концентрационный индекс креатинина	17,9±0,1	14,7±0,2	20,1±0,4 p1<0,01 p2<0,01

n – число наблюдений; p1 – показатель достоверности отличий в сравнении с интактными животными; p2 – показатель достоверности отличий в сравнении с животными, получавшими тироксин.

ных потерь протеинов и осмотически активных веществ (ОАВ). В свою очередь, потребление водного раствора блокатора АТ1 рецепторов ангиотензина-II – лозартана в группе крыс, получавших в течение 5 суток Т4 (табл. 3), способствует увеличению клиренса креатинина, ослаблению протеинурии, увеличению почечного клиренса нитритов и понижению уровня нитрит анионов в плазме крови в сравнении с крысами, получавшими только Т4. Однако применение лозартана в группе крыс, получавших Т4, сопровождается ростом экскреции почками ОАВ в сравнении с крысами, получавшими только Т4. В то же время, в данной группе животных показатели экскреции почками нитратов существенно ниже, чем у крыс, получавших только Т4. В ходе изучения влияния экзогенного нитрита натрия на функцию почек крыс с экспериментальным гипертиреозом (табл. 4) показано отчетливое повышение объема диуреза, в сравнении как с гипертиреоидными крысами, так и с эутиреоидными животными, получавшими нитрит натрия. Подчеркнем, что на фоне комбинированного введения Т4 и нитрита натрия выявлено повышение клиренса креатинина, более низкие уровни нитритов в плазме крови и снижение концентрации белка в моче в сравнении с группой животных, получавших только Т4. Наряду с этим, сочетанное поступление Т4 и нитрит-анионов усиливает почечные потери белка, ОАВ и нитритов, а также снижает значения концентрационного индекса креатинина. В ходе анализа влияния аскорбиновой кислоты на деятельность почек

Влияние лозартана на почечный транспорт веществ у белых крыс, получавших Т4 в течение 5 суток ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контроль n=30	Гипертиреоз n=15	Гипертиреоз + лозартан n=10
Диурез, мл/ч/100 г м.т.	2,1±0,1	1,8±0,1	1,6±0,2 p1<0,05
Клиренс креатинина, мкл/мин	561±7	365±15	904±37 p1<0,01 p2<0,01
Нитриты мочи, мкмоль/л	1,4±0,1	1,5±0,3	3,9±0,4 p1<0,01 p2<0,01
Нитраты мочи, мкмоль/л	14,5±0,2	39,7±0,7	19,2±3,9 p1<0,01 p2<0,01
Белок мочи, мг/л	16±1	101±4	61±7 p1<0,01 p2<0,05
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H ₂ O	107±1	119±7	149±11 p1<0,01 p2<0,01
Экскреция нитритов, мкмоль/ч/100 г м.т.	0,0032±0,0001	0,0035±0,0002	0,0063±0,0005
Экскреция нитратов, мкмоль/ч/100 г м.т.	0,027±0,001	0,074±0,002	0,032±0,004
Экскреция белка, мг/ч/100 г м.т.	0,036±0,001	0,154±0,010	0,097±0,008
Экскреция ОАВ, мосмоль/ч/100 г м.т.	0,221±0,001	0,217±0,006	0,238±0,007
Осмоляльность плазмы крови, мосмоль/кг H ₂ O	301±1	298±1	300±2
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	67±1	101±6	53±3 p1<0,05 p2<0,01
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	4,9±0,1	8,9±0,7	3,3±0,2 p1<0,01 p2<0,01
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	7,2±0,1	7,1±0,6	8,9±0,9

n – число наблюдений; p1 – показатель достоверности отличий в сравнении с интактными животными; p2 – показатель достоверности отличий в сравнении с гипертиреоидными животными; Примечание: ОАВ – осмотически активные вещества.

Таблица 3 крыс, получавших однократную дозу Т4 (табл. 5), в сравнении с животными, получавшими только Т4, зарегистрировано понижение диуреза и концентрации нитритов в моче, а также их выделение почками, а концентрация нитратов в моче и величина их экскреции резко усиливаются на фоне прироста содержания нитратов в плазме крови. Наряду с этим найдено незначительное уменьшение клиренса креатинина, а концентрация белка в моче и выделение почками протеинов и ОАВ ниже у крыс, получавших Т4 и аскорбиновую кислоту. В табл. 6 систематизированы параметры деятельности почек животных, получавших в течение 7 суток только Т4 и Т4 в сочетании с аргинином. Установлено, что комбинированное поступление в организм животных Т4 и аргинина не оказывает существенного влияния на величину диуреза и клиренс креатинина, в сравнении с крысами, получавшими только тироксин. Между тем, сочетанное введение аргинина и Т4 повышает темпы почечной экскреции нитритов, нитратов и ОАВ, несколько снижая величину ренальных потерь протеинов. Дополним, что назначение аргинина гипертиреоидным крысам предотвращает ретенцию нитритов в плазме крови, однако сопровождается заметным накоплением нитратов во внеклеточной жидкости организма.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты позволяют констатировать, что общими признаками

Особенности функционального состояния почек белых крыс при сочетанном введении тироксина и нитрита натрия ($\bar{X} \pm m$)

Таблица 4

Показатели	Гипертиреоз n=15	Гипертиреоз + раствор нитрита натрия, n=15	Эутиреоз + раствор нитрита натрия, n=15
Диурез, мл/ч/100 г м.т.	1,7±0,2	4,9±0,6; p1<0,01; p2<0,01	1,9±0,2
Клиренс креатинина, мкл/мин	390±17	597±29; p1<0,01; p2<0,01	747±33
Нитриты мочи, мкмоль/л	1,9±0,2	1,6±0,2; p2<0,01	3,5±0,3
Нитраты мочи, мкмоль/л	41,2±2,5	22,7±1,3; p1<0,01; p2<0,01	65,3±4,2
Белок мочи, мг/л	93±11	41±6; p1<0,01; p2<0,01	121±13
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H ₂ O	121±5	142±12; p1<0,01; p2<0,01	110±7
Экскреция нитритов, мкмоль/ч/100 г м.т.	0,0037±0,0002	0,0078±0,0009	0,0065±0,0007
Экскреция нитратов, мкмоль/ч/100 г м.т.	0,079±0,006	0,119±0,008; p1<0,01	0,124±0,010
Экскреция белка, мг/ч/100 г м.т.	0,149±0,018	0,207±0,019; p1<0,01	0,229±0,011
Экскреция ОАВ, мосмоль/ч/100 г м.т.	0,214±0,005	0,610±0,017; p1<0,01; p2<0,01	0,208±0,011
Осмоляльность плазмы крови, мосмоль/кг H ₂ O	299±2	297±1	298±1
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	98±7	74±3; p1<0,01; p2<0,01	59±3
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	9,5±0,9	5,9±0,5; p1<0,01; p2<0,01	3,7±0,3
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	7,8±0,6	6,8±0,6; p2<0,01	15,5±1,3
Концентрационный индекс креатинина	12,3±0,4	7,8±0,2; p1<0,01; p2<0,01	23,6±0,9

n – число наблюдений; p1 – показатель достоверности отличий в сравнении с гипертиреоидными крысами; p2 – показатель достоверности отличий в сравнении с эутиреоидными крысами, получавшими нитрит натрия.

Таблица 5

Особенности реакции почек белых крыс на однократное введение только тироксина и тироксина+аскорбиновой кислоты ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контроль n=30	введение только Т4 n=10	введение Т4 и аскорбиновой к-ты n=10
Диурез, мл/ч/100 г м.т.	2,1±0,1	1,8±0,2	1,29±0,1; p1<0,01; p2<0,01
Клиренс креатинина, мкл/мин	561±7	449±17	344±15; p1<0,01; p2<0,01
Нитриты мочи, мкмоль/л	1,4±0,1	1,8±0,1	1,0±0,1; p2<0,01
Нитраты мочи, мкмоль/л	14,5±0,2	23,9±1,9	124,1±6,2; p1<0,01; p2<0,01
Белок мочи, мг/л	16±1	62±3	52±7; p1<0,01
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H ₂ O	107±1	144±9	118±7; p2<0,05
Экскреция нитритов, мкмоль/ч/100 г	0,0032±0,0001	0,0038±0,0003	0,0015±0,0002; p1<0,01; p2<0,01
Экскреция нитратов, мкмоль/ч/100 г	0,027±0,001	0,041±0,010	0,165±0,012; p1<0,01; p2<0,01
Экскреция белка, мг/ч/100 г	0,036±0,001	0,097±0,008	0,067±0,009; p1<0,01; p2<0,01
Экскреция ОАВ, мосмоль/ч/100 г	0,221±0,001	0,259±0,007	0,154±0,011; p1<0,01; p2<0,01
Осмоляльность плазмы крови, мосмоль/кг H ₂ O	301±1	295±2	290±1; p1<0,01
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	67±1	91±2	106±6; p1<0,01
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	4,9±0,1	4,2±0,2	3,3±0,6; p2<0,05
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	7,2±0,1	8,9±0,3	26,7±0,7; p1<0,01; p2<0,01

n – число наблюдений; p1 – показатель достоверности отличий в сравнении с интактными животными; p2 – показатель достоверности отличий в сравнении с животными, получавшими тироксин.

реакции почек крыс на однократное и продолжительное введение крысам экзогенного Т4, является снижение клиренса креатинина и концентрационного индекса креатинина, а также увеличение выделения почками нитратов и белка. В то время, как продолжительное введение Т4 (5-7 сутки эксперимента) сопровождается заметным повышением нитритов в плазме крови животных. Принимая к сведению данные литературы о том, что активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) при длительном введении Т4 крысам, является ведущим патогенетическим механизмом дисфункций сердечно-сосудистой системы [10] и почек [1] были проведены исследования влияния блокаторов РАС – каптоприла и лозартана на деятельность почек крыс, получавших Т4. Собственные наблюдения подтверждают данные литературы о том, что сни-

жение клубочковой фильтрации под влиянием экзогенного Т4 может быть обусловлено активацией РАС [2]. Авторы сообщают, что острое введение каптоприла или лозартана нормализует параметры почечной гемодинамики и смягчает проявления прессорного натрийуреза у крыс с экспериментальным гипертиреозом. С нашей точки зрения, важно подчеркнуть, что назначение ингибитора ангиотензин-І-превращающего фермента через сутки после введения Т4 не приводит к существенному изменению темпов выделения почками нитритов, заметно увеличивая экскрецию нитратов, белка и ОАВ в сравнении с крысами, получавшими только Т4. При этом значения концентрации нитритов в плазме крови животных данной серии исследований не имеют выраженных межгрупповых отличий, а уровень нитратов в плазме крови

Таблица 6

Влияние аргинина на деятельность почек у белых крыс в условиях экспериментального гипертиреоза ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Гипертиреоз n=15	Гипертиреоз + аргинин, n=10	Эутиреоз+ аргинин, n=10
Диурез, мл/ч/100 г м.т.	1,7±0,1	1,9±0,1	2,2±0,1
Клиренс креатинина, мкл/мин	390±17	440±37; p2<0,01	627±33
Нитриты мочи, мкмоль/л	1,9±0,2	4,7±0,5; p1<0,01; p2<0,01	3,1±0,2
Нитраты мочи, мкмоль/л	41,2±2,5	51,4±3,7; p1<0,01	51,9±7,4
Белок мочи, мг/л	93±11	64±5; p1<0,01; p2<0,01	34±2
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг H ₂ O	121±5	149±13; p1<0,05; p2<0,01	112±8
Экскреция нитритов, мкмоль/ч/100 г м.т.	0,0037±0,0002	0,0119±0,0015; p1<0,01; p2<0,01	0,0065±0,0006
Экскреция нитратов, мкмоль/ч/100 г м.т.	0,079±0,006	0,097±0,008; p1<0,05	0,106±0,013
Экскреция белка, мг/ч/100 г м.т.	0,149±0,018	0,118±0,014; p1<0,05; p2<0,01	0,072±0,004
Экскреция ОАВ, мосмоль/ч/100 г м.т.	0,214±0,005	0,278±0,010; p1<0,01; p2<0,01	0,231±0,009
Осмоляльность плазмы крови, мосмоль/кг H ₂ O	299±2	294±1	299±1
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	98±7	125±13; p1<0,05; p2<0,01	65±1
Нитриты плазмы крови, мкмоль/л	9,5±0,9	5,9±0,1; p1<0,01	5,4±0,3
Нитраты плазмы крови, мкмоль/л	7,8±0,8	26,9±2,2; p1<0,01; p2<0,01	16,3±1,6

n – число наблюдений; p1 – показатель достоверности отличий в сравнении с гипертиреозидными животными; p2 – показатель достоверности отличий в сравнении с гипертиреозидными животными, получавшими аргинин.

отчетливо снижается только в группе крыс, получавших Т4+каптоприл. С другой стороны, назначение лозартана крысам, получавшим Т4 в течение 5 суток, сопровождается умеренным снижением объема диуреза, в сравнении с эутиреоидными крысами. В отличие от предыдущей серии экспериментов, назначение блокатора АТ1 рецепторов гипертиреодным животным предотвращает ретенцию нитритов в плазме крови, повышая их выведение почками, в то время, как параметры экскреции нитратов и содержание нитрат-анионов в плазме крови находятся в пределах контрольных величин. Кроме того, лозартан способствует ослаблению протеинурии, однако экскреция ОАВ в данной группе животных выше, чем у крыс, получавших только тироксин. Рассматривая влияние каптоприла на темпы выведения химически стабильных метаболитов молекулы оксида азота – нитритов и нитратов почками крыс, подвергавшихся однократному введению Т4, можно сделать вывод о том, что описанное в литературе повышение продукции оксида азота у крыс под влиянием тироксина [11] не отменяется назначением блокатора АПФ. Прямо не связанное с состоянием канальцевого транспорта хлорида натрия стимулирующее влияние тиреоидных гормонов на внутрипочечную РАС, показано в экспериментах *in vivo* [12] и в культуре клеток ЮГА [13]. Логично допустить, что увеличение секреции оксида азота можно расценивать, как адаптивную реакцию NO-синтазных комплексов эндотелия и почечной паренхимы в ответ на рост образования ангиотензина-II [14].

Однако результаты, полученные в серии экспериментов с каптоприлом, не подтверждают такого предположения. Наряду с этим укажем, что повышенная продукция NO не предотвращает снижения клиренса креатинина. В свою очередь, уменьшение под влиянием лозартана почечной экскреции основного химически стабильного метаболита NO – нитратов на фоне 5-суточного введения Т4 может, во-первых, свидетельствовать о том, что на данном этапе течения экспериментального гипертиреоза активация РАС играет определенную роль в стимуляции синтеза NO. Во-вторых, отменяемая лозартаном ретенция физиологически активного метаболита NO – нитритов позволяет думать об усилении нитрит-редуктазного пути синтеза NO [15] в данных условиях. Сопоставление реакции почек эу- и гипертиреоидных крыс на продолжительное поступление экзогенного нитрита натрия демонстрирует резкий прирост почечных потерь жидкости и ОАВ в группе гипертиреоидных крыс и дальнейший рост протеинурии по срав-

нению с животными, получавшими только Т4. Между тем, назначение нитрита натрия способствует восстановлению значений клиренса креатинина, в отличие от крыс, получавших Т4+аргинин. В условиях гипертиреоидного статуса организма у человека регистрируются более высокие уровни свободного L-аргинина в плазме крови, при этом значение соотношения величин концентраций L-аргинина и эндогенного блокатора NO-синтаз асимметричного диметиларгинина (АДМА) в плазме крови пациентов резко понижается [16]. По мнению авторов, выявленные особенности динамики уровней субстрата и ингибитора NO-синтазного звена цикла оксида азота при гипертиреозе во многом обуславливает снижение доли аргинин-зависимого синтеза NO на более поздних этапах течения эндокринной патологии.

По нашему мнению, целесообразность такого патофизиологического механизма перестройки цикла оксида азота продиктована ограничением потребления такого физиологически ценного субстрата, как L-аргинин в связи с переключением на нитрит-редуктазный путь генерирования молекулы NO. Согласно высказываемым в литературе мнениям, назначение аскорбиновой кислоты (АК), наряду с блокаторами РАС рассматривается в качестве эффективного фармакологического способа коррекции NO-зависимых механизмов регуляции физиологических функций в организме человека [17], использование АК целесообразно при интоксикации организма нитритами [18]. Известно также, что АК усиливает нитрит-редуктазный путь синтеза оксида азота в присутствии неорганического нитрита натрия [15], а также других транспортных форм оксида азота, циркулирующих в плазме крови и депонируемых в тканях [19]. Справедливо отметить, что терапевтический курс АК оказывает благоприятное воздействие и на состояние NO-синтазного звена цикла оксида [20]. В целом, необходимо признать, что влияние АК на состояние цикла оксида азота требует более глубокого исследования, однако, принимая во внимание опубликованные в литературе данные, нами использовано острое введение АК крысам через 24 часа после однократного введения Т4. Установлено, что в данной группе животных АК вызывает отчетливое уменьшение объема диуреза и показателей экскреции белка, ОАВ и нитритов. Между тем, выделение нитратов почками крыс, получивших Т4+АК, в 4 раза выше, чем у животных, получивших только Т4, а содержание нитрат-анионов в плазме крови возрастает в 3 раза на фоне незначительных межгрупповых различий уровней нитритов в плазме крови. В то же время, комбинирован-

ное назначение T4+АК не приводит к восстановлению величины клиренса креатинина.

Суммируя результаты собственных наблюдений и данных литературы, отметим, что особенно гипертиреотической почкой является устойчивое повышение активности РАС, направленное, по-видимому, на поддержание повышенного объема внутрисосудистой жидкости при гипертиреотическом статусе организма [3]. Вызванная продолжительным введением T4 активация РАС ответственна за снижение скорости клубочковой фильтрации при экспериментальном гипертиреозе и усиление протеинурии, ретенцию эндогенных нитритов, а также стимуляцию образования эндогенных нитратов. Нельзя отрицать, что нейрогуморальные системы контроля констант водно-солевого обмена, включая уровни АРПК и альдостерона [21], секрецию АВП [22], внутрипочечный синтез оксида азота [5, 6] в значительной мере находятся под контролем параметров тиреотического статуса организма. Вместе с тем, индуцированное тироксином устойчивое уменьшение скорости клубочковой фильтрации позволяет констатировать, что усиление синтеза NO при гипертиреозе не обеспечивает эффективной контррегуляции активности РАС. Возможно, что причиной понижения регуляторной активности NO при гипертиреозе является ослабление систем антиоксидантной защиты и ускорение метаболического клиренса NO [23]. В свою очередь, в качестве самостоятельного патогенетического фактора данной эндокринной патологии может рассматриваться повышенный уровень физиологически активного метаболита NO – нитритов в плазме крови гипертиреотических животных. Физиологическое и патофизиологическое значение ретенции нитрит-анионов во внеклеточной жидкости в условиях экспериментального гипертиреоза изучено недостаточно, однако, учитывая важную роль канальцевой реабсорбции нитритов и нитратов в поддержании их системного уровня [24, 25], можно предполагать усиление нитрит/нитратной нагрузки на эпителий канальцевого отдела нефрона при данной эндокринной патологии. Непрямым подтверждением таких рассуждений являются результаты биохимического анализа мочи и плазмы крови крыс, получавших T4+аргинин и T4+АК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что блокаторы РАС повышают величину клиренса креатинина после однократного и продолжительного введения крысам T4, однако снижение выделения почками крыс эндогенных нитратов и белка, а также предотвращение ретенции эндогенных нитритов регистрируется только при

назначении животным лозартана через 5 сут. после введения T4. Продолжительное введение крысам T4 сопровождается ослаблением ренальных эффектов NO и переключением аргинин-зависимого пути синтеза NO на нитрит-редуктазный, о чем свидетельствует повышение уровня эндогенных нитритов в плазме крови крыс, продолжительно получавших T4, отсутствие выраженного корригирующего нефротропного эффекта экзогенного аргинина у гипертиреотических животных и нарастание клиренса креатинина под влиянием экзогенного нитрита натрия в группе гипертиреотических животных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kobori H, Ichihara A, Miyashita Y et al. Mechanism of hyperthyroidism-induced renal hypertrophy in rats. *J Endocrinol* 1998; 159(1): 9-14
2. Garcia-Estan J, Atucha NM, Quesada T, Vargas F. Involvement of renin-angiotensin system in the reduced pressure natriuresis response of hyperthyroid rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1995; 268(5): E897-E901
3. Garcia del Rio C, Moreno MR, Osuna A et al. Role of the renin-angiotensin system in the development of thyroxine-induced hypertension. *Eur J Endocrinol* 1997; 136(6): 656-660
4. Kurtz A, Wagner Ch. Role of nitric oxide in the control of renin secretion. *Am J Physiol Renal Physiol* 1998; 275(6): F849-F862
5. Bussemaker E, Popp R, Fisslthaler B. Hyperthyroidism enhances endothelium-dependent relaxation in the rat renal artery. *Cardiovasc Res* 2003; 59(1): 181-188
6. Rodriguez-Gomez I, Sainz J, Wangenstein R et al. Increased pressor sensitivity to chronic nitric oxide deficiency in hyperthyroid rats. *Hypertension* 2003; 42(2): 220-225
7. Берхин ЕБ, Иванов ЮИ. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. Алтайское кн. изд., Барнаул, 1972; 5-14
8. Пахмурный БА. О механизме действия сердечных гликозидов на функцию почек и водно-солевого обмена: Автореф. дис. д. мед. н. Новосибирск, 1969; 2-10
9. Емченко НЛ, Цыганенко ОИ, Ковалевская ТВ. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма. *Клин. лаб. диагностика* 1994; (6): 19-20
10. Kobori H, Ichihara A, Miyashita Y et al. Local renin-angiotensin system contributes to hyperthyroidism-induced cardiac hypertrophy. *J Endocrinol* 1999; 160(1): 43-47
11. Honda H, Iwata T, Mochizuki T, Kogo H. Changes in vascular reactivity induced by acute hyperthyroidism in isolated rat aortae. *Gen Pharmacol* 2000; 34(6): 429-434
12. Kobori H, Ichihara A, Suzuki H et al. Thyroid hormone stimulates renin synthesis in rats without involving the sympathetic nervous system. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1997; 272(2): E227-E232
13. Ichihara A, Kobori H, Miyashita Y et al. Differential effects of thyroid hormone on renin secretion, content, and mRNA in juxtaglomerular cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1998; 274(2): E224 – 231
14. Chin SY, Wang ChT, Majid DS, Navar LG. Renoprotective effects of nitric oxide in angiotensin II-induced hypertension in the rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 1998; 274(5): F876-F882
15. Реутов ВП, Сорокина ЕГ, Каюшин ЛП. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и нитритредуктазная активность гемсодержащих белков. *Вопр. мед. химии* 1994; 40(6): 31-35
16. Hermenegildo C, Medina P, Peiro M et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(12): 5636-5640
17. Kinugawa S, Post H, Kaminski PM et al. Coronary microvascular endothelial stunning after acute pressure

overload in the conscious dog is caused by oxidant processes: the role of angiotensin II type 1 receptor and NAD(P)H oxidase. *Circulation* 2003; 108(23): 2934-240

18. Anderson CM, Woodside KJ, Spencer TA, Hunter GC. Methemoglobinemia: an unusual cause of postoperative cyanosis. *J Vasc Surg* 2004; 39(3): 686-690

19. Rodriguez J, Maloney RE, Rassaf T et al. Chemical nature of nitric oxide storage forms in rat vascular tissue. *PNAS* 2003; 100(1): 336-341

20. Huang A, Vita JA, Venema RC, Keaney JF. Ascorbic acid enhances endothelial nitric-oxide synthase activity by increasing intracellular tetrahydrobiopterin. *J Biol Chem* 2000; 275(23): 17399-17406

21. Asmah BJ, Wan Nazaimoon WM, Norazmi K et al. Plasma renin and aldosterone in thyroid diseases. *Horm Metab Res* 1997; 29(11): 580-583

22. Arnaout MA, Awidi AS, El-Najdawi AM et al. Arginine-vasopressin and endothelium-associated proteins in thyroid disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 126(5): 399-403

23. Seven R, Gelisgen R, Seven A et al. Influence of propylthiouracil treatment on oxidative stress and nitric oxide in Basedow disease patients. *J Toxicol Environ Health* 2001; 62(7): 495-503

24. Majid DS, Godfrey M, Grisham MB, Navar LG. Relation between pressure natriuresis and urinary excretion of nitrate/nitrite in anesthetized dogs. *Hypertension* 1995; 25(4): 860-865

25. Majid DS, Said KE, Omoro SA, Navar LG. Nitric oxide dependency of arterial pressure-induced changes in renal interstitial hydrostatic pressure in dogs. *Circ Res* 2001; 88(3): 347-351

Поступила в редакцию 11.05.2006 г.

Принята в печать 10.09.2006 г.

© С.Х.Аль-Шукри, И.В.Кузьмин, С.Л.Плужникова, А.Г.Борискин, 2007
УДК 616-003.261-008.222-055.2-08

С.Х.Аль-Шукри, И.В.Кузьмин, С.Л.Плужникова, А.Г.Борискин

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРАКТИВНОСТИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ СМЕШАННОМ НЕДЕРЖАНИИ МОЧИ У ЖЕНЩИН

S.Kh.Al-Shukri, I.V.Kuzmin, S.L.Pluzhnikova, A.G.Boriskina

NON-MEDICINAL TREATMENT OF HYPERACTIVITY OF THE URINARY BLADDER WITH MIXED URINARY INCONTINENCE IN WOMEN

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось изучение эффективности немедикаментозного лечения гиперактивности мочевого пузыря у женщин со смешанным недержанием мочи (НМ). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 183 пациентки (средний возраст 67,5 лет), страдающие смешанным недержанием мочи. Всем больным до и после лечения проводилось комплексное уродинамическое исследование, включавшее цистометрию наполнения и измерение профиля уретрального давления. Субъективные данные отражали в дневнике мочеиспускания, который больные заполняли в течение 3 дней до начала и по окончании курса лечения. Группе А (63 человека) было предписано сочетание тренировки тазовых мышц методом БОС с мочеиспусканием по расписанию. 56 женщин (группа В) в течение 3 месяцев посещали туалет по строгому расписанию, без других методов лечения. В группу С вошли 54 женщины, использовавшие только тренировку тазовых мышц – без БОС – в домашних условиях. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В ходе лечения у всех пациенток отмечено уменьшение количества мочеиспусканий за сутки с $11 \pm 0,7$ до $7 \pm 0,4$ ($p < 0,05$). Частота императивных позывов достоверно уменьшилась в группах А и С, у этих же больных полностью исчезли симптомы стрессового недержания мочи. Максимальная цистометрическая емкость увеличилась со 170 ± 25 мл до 280 ± 32 ($p < 0,05$) в группе А и с 163 ± 29 мл до 240 ± 13 мл в группе В ($p < 0,05$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Комплексный немедикаментозный подход к лечению гиперактивности мочевого пузыря при смешанном недержании мочи является достойной альтернативой, лишенной побочных эффектов, при лечении пациенток старшей возрастной группы.

Ключевые слова: гиперактивность детрузора, смешанное недержание мочи, немедикаментозное лечение.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study efficiency of non-medicinal treatment of hyperactivity of the urinary bladder in women with mixed urinary incontinence (UI). **PATIENTS AND METHODS.** The observation included 183 women (mean age 67.5 years) with mixed UI. A complex urodynamic investigation was carried out before and after treatment of all patients which included cystometry of filling and measurement of the urethral pressure profile. The subjective data were recorded in the journal of urination which was filled in by the patients during 3 days before and after the course of treatment. Group A (63 patients) were prescribed a combination of training pelvic muscles by the biofeedback method with urination according to timetable. Group B (56 women) during 3 months went to toilet strictly according to the timetable, without other methods of treatment. Group C (54 women) used only training of pelvic muscles – without biofeedback – at home. **RESULTS.** During treatment all the patients demonstrated less number of urinations in a day from 11 ± 0.7 to 7 ± 0.4 ($p < 0.05$). The frequency of imperative urges was reliably less in groups A and C, in the same patients symptoms of stress urinary incontinence absolutely disappeared. The maximal cystometric capacity increased from 170 ± 25 ml to 280 ± 32 ml ($p < 0.05$) in group A and from 163 ± 29 ml to 240 ± 13 ml in group B ($p < 0.05$). **CONCLUSION.** The complex non-medicinal approach to treatment of hyperactivity of the urinary bladder in women with mixed urinary incontinence is a worthy alternative having no side effects in treatment of the older age group.

Key words: detrusor hyperactivity, mixed urinary incontinence, non-medicinal treatment

ВВЕДЕНИЕ

Целью исследования явилось изучение эффективности немедикаментозного лечения гиперактивности мочевого пузыря у женщин со смешанным недержанием мочи (НМ).

НМ выявляют у 10–30% женщин старше 40 лет [1–3]. К сожалению, далеко не все пациентки, страдающие НМ, получают квалифицированное лечение. По данным американских исследователей, лишь 41% женщин старше 61 года, обращаются к врачу за помощью [4]. Однако даже и в случае назначения лечения таким больным далеко не все-

гда результат оказывается удовлетворительным. В случаях с преобладающей симптоматикой гиперактивности мочевого пузыря у пациенток со смешанным НМ особенно важна хорошая переносимость лекарственного препарата. Общеизвестным лидером по эффективности и безопасности применения стали препараты из группы М-холинолитиков, но индивидуальная переносимость самых доступных из них остается недостаточно удовлетворительной. Например, на фоне широко применяемого оксибутирина более половины пациентов предъявляли жалобы на выраженную сухость во

рту, что при сочетании с другими побочными эффектами, характерными для антимускариновых препаратов, стало причиной отказа от лечения 27% больных [5]. Более переносимым является толтеродин: его побочные эффекты аналогичны, но значительно менее выражены, чем у оксибутинина. Однако ввиду его немалой стоимости далеко не все пожилые женщины могут позволить себе 3-месячный (минимальный) курс лечения.

Учитывая вышесказанное, мы предположили, что лишённые побочных эффектов немедикаментозные способы лечения ургентного компонента смешанного НМ могут стать достойной альтернативой М-холинолитическим препаратам, при условии добросовестного исполнения рекомендаций пациентками.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Еженедельно в консультативно-диагностический центр кафедры и клиники урологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова обращаются 8–12 женщин, страдающих различными видами НМ. У 183 пациенток, обследованных в клинике в период с 2001 по 2003 год, обнаружено смешанное НМ. Средний возраст их составил 67,6 лет. Симптомы стрессового компонента у этих больных не требовали оперативного лечения, т.е. представляли собой 1–2 эпизода подтекания капель мочи при средней и выраженной физической нагрузке. Проявления гиперактивности мочевого пузыря у этой группы больных были средней выраженности ($10 \pm 2,3$ мочеиспусканий, 1–2 императивных позыва, 0–1 эпизод ургентного недержания мочи за сутки).

Изучив мировой опыт применения метода биологической обратной связи при тренировке тазовых мышц [6], а также приняв во внимание высокую эффективность «мочеиспускания по расписанию» при гиперактивности мочевого пузыря [7], мы решили совместить эти два метода, чтобы определить степень увеличения эффективности лечения при их сочетании.

Тренировка тазовых мышц направлена на восстановление их функции, нарушение которой играет определяющую роль в возникновении и развитии НМ [3]. Основная функция удержания мочи досталась *m. levator ani*, причем наибольшее значение имеет *m. Pubococcygeus*, концентрически охватывающая влагалище и уретру. Рефлекторные сокращения этой мышцы предотвращают опущение шейки мочевого пузыря и увеличивают внутриуретральное давление. Эффективность регулярных тренировок значительно повышается, если пациент контролирует физиологические процессы в организме и осознанно способствует их измене-

нию в необходимом направлении [8,9]. В свою очередь, известная роль в расслаблении мочевого пузыря отводится сфинктерно-детрузорному рефлексу (антагонистическое взаимодействие).

По данным М.А. Vijveberg [10], а также некоторых других авторов [11–14], сочетание медикаментозного лечения и метода БОС приводило к полному излечению симптомов гиперактивного мочевого пузыря более чем у половины больных, что позволило нам обоснованно использовать этот метод.

Вторым компонентом немедикаментозной терапии мы использовали тренировку мочевого пузыря – мочеиспускание по расписанию. Пациентка опорожняла мочевой пузырь каждые 2 часа в течение первых двух месяцев, а затем каждые 3 часа в течение еще одного месяца. Для обеспечения биологической обратной связи трижды в неделю по 40 минут проводились процедуры сокращения тазового дна с влажным датчиком, подключенным к аппарату БОС Митон-03 (Россия). 183 пациентки были разделены на 3 группы: А, В, С. Группе А (63 человека) было предписано сочетание тренировки тазовых мышц методом БОС с мочеиспусканием по расписанию. 56 женщин (группа В) в течение 3 месяцев посещали туалет по строгому расписанию, без других методов лечения. В группу С вошли 54 женщины, использовавшие только тренировку тазовых мышц – без БОС – в домашних условиях.

Всем больным до и после лечения проводилось комплексное уродинамическое исследование, включавшее цистометрию наполнения и измерение профиля уретрального давления. Субъективные данные отражали в дневнике мочеиспускания, который больные заполняли в течение 3 дней до начала и по окончании курса лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе лечения у всех пациенток отмечено уменьшение количества мочеиспусканий за сутки с $11 \pm 0,7$ до $7 \pm 0,4$ ($p < 0,05$). Частота императивных позывов достоверно уменьшилась в группах А и С, у этих же больных полностью исчезли симптомы стрессового недержания мочи. Максимальная цистометрическая емкость увеличилась со 170 ± 25 мл до 280 ± 32 ($p < 0,05$) в группе А и со 163 ± 29 мл до 240 ± 13 мл в группе В ($p < 0,05$). В ходе лечения у 4 пациенток были зарегистрированы гипертонический криз и обострение язвенной болезни желудка. Четкой связи с проводимым лечением мы не обнаружили. Других негативных проявлений в течение всего исследования не обнаружено. Также следует отметить, что жаловавшиеся вначале на необходимость четкого выполнения поставленных

Комплекс немедикаментозного лечения гиперактивности мочевого пузыря

Месяц лечения	Тренировка тазового дна	Биологическая обратная связь	Тренировка мочевого пузыря
1	30 сокращений по 15 секунд – 5 раз в день	3 раза в неделю по 40 минут	Мочеиспускание каждые 1,5–2 часа
2	20 сокращений по 15 секунд – 3 раза в день	-	Мочеиспускание каждые 2–3 часа
3	20 сокращений по 15 секунд – 3 раза в день	-	Мочеиспускание каждые 3 часа

условий лечения пациентки, при достижении первого эффекта по истечении 3–4 недель полностью прекращали недовольные комментарии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известная эффективность и безопасность немедикаментозного лечения ургентного компонента смешанного недержания мочи нами подтверждена. Выявлено увеличение эффективности воздействия на детрузорную активность сочетанного применения мочеиспускания по расписанию и тренировки тазового дна методом БОС. При тщательном и дисциплинированном выполнении грамотно составленных рекомендаций даже пожилые пациентки способны достичь хорошего результата без применения лекарственных препаратов.

На основании полученных данных мы разработали рекомендации комплекса упражнений для тазового дна и периодичности использования тренировки мочевого пузыря, дающие максимальный эффект (таблица).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексный немедикаментозный подход к лечению гиперактивности мочевого пузыря при смешанном недержании мочи является достойной альтернативой, лишенной побочных эффектов, при лечении пациенток старшей возрастной группы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Burgio KL, Goode PS, Locher JL et al. Behavioral training with and without biofeedback in the treatment of urge

incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(18): 3-9

2. Engberg SJ, McDowell BJ, Burgio KL et al. Self-care behaviors of older women with urinary incontinence. *J Gerontol Nurs* 1995; 21(8):7-14

3. Аль-Шукри СХ, Кузьмин ИВ. Метод биологической обратной связи в лечении больных с недержанием мочи. *Урология и нефрология* 1999; (5):44-48

4. Diokno AC, Brown MB, Brock BM et al. Clinical and cystometric characteristics of continent and incontinent noninstitutionalized elderly. *J Urol* 1988; 140(3):567-71

5. Сивков АВ, Ромих ВВ. Фармакотерапия гиперактивного мочевого пузыря *Consilium Medicum* 2005; 4(7): 48-54

6. Burgio KL. Current perspectives on management of urgency using bladder and behavioral training. *J Am Acad Nurse Pract* 2004; 16 [Suppl 10]:4-7

7. Burgio KL, Locher JL, Goode PS, Hardin JM. Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280(23):1995-2000

8. Miller NE. Editorial: Biofeedback: evaluation of a new technic. *N Engl J Med* 1994; 290(12): 684-685

9. Vijverberg MA, Elzinga-Plomp A, Messer AP, van Gool JD. Bladder rehabilitation, the effect of a cognitive training programme on urge incontinence. *Eur Urol* 1997; 31(1):68-72

10. van Gool JD, Vijverberg MA, Messer AP et al. Functional daytime incontinence: non-pharmacological treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1992; 141:93-103

11. Griebing TL, Nygaard IE. The role of estrogen replacement therapy in the management of urinary incontinence and urinary tract infection in postmenopausal women. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26(2): 347-360

12. Burgio KL, Stutzman RE, Engel BT. Behavioral training for post-prostatectomy urinary incontinence. *J Urol* 1989; 141(2): 303-306

13. De Paepe H, Hoebeke P, Renson C et al. Pelvic-floor therapy in girls with recurrent urinary tract infections and dysfunctional voiding. *Br J Urol* 1998; 81 [Suppl 3]:109-113

14. Pena Outeirino JM, Leon Duenas E et al. Unstable detrusor: usefulness of biofeedback. *Actas Urol Esp* 1996; 20(7): 640-647

Поступила в редакцию 11.10.2006 г.

Принята в печать 20.12.2006 г.

© Е.В.Ершов, 2007
УДК 616.65-002:616.65-005

Е.В. Ершов

ОЦЕНКА КРОВООБРАЩЕНИЯ В ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ

E.V. Ershov

EVALUATION OF PROSTATE BLOOD CIRCULATION IN PATIENTS WITH CHRONIC PROSTATITIS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценка микроциркуляции в предстательной железе для улучшения распознавания и результатов лечения больных, страдающих хроническим простатитом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 239 больных хроническим простатитом в динамике: до и после лечения различными препаратами. Оценку кровотока в предстательной железе проводили с помощью цветного доплеровского картирования при трансректальном ультразвуковом исследовании. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Оказалось, что у больных хроническим простатитом до лечения был значительно нарушен кровоток в предстательной железе: снижена скорость кровотока в артериях и венах, повышен индекс резистентности сосудов, уменьшен объемный кровоток. Биорегулирующий пептид витапрост и препарат системной энзимотерапии вобензим более выражены, чем другие средства лечения больных хроническим простатитом, восстанавливают кровоток в предстательной железе. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У всех больных хроническим простатитом необходимо оценить состояние кровотока в предстательной железе методом цветной доплерографии и в зависимости от состояния микроциркуляции выбрать патогенетически обоснованный метод лечения этой болезни.

Ключевые слова: хронический простатит, микроциркуляция, скорость кровотока в артериях и венах.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to evaluate microcirculation in the prostate for improvement of the diagnosis and results of treatment of chronic prostatitis patients. **PATIENTS AND METHODS.** 239 chronic prostatitis patients were examined in dynamics before and after treatment with different medicines. The evaluation of blood circulation in the prostate was performed by the method of color Doppler mapping during transrectal ultrasonic investigation. **RESULTS.** Blood circulation in the prostate of chronic prostatitis patients before treatment proved to be considerably disturbed: the blood velocity in the arteries and veins was considerably slower, the vessel resistance index was higher, the volumetric circulation was less. The bio-regulating peptide Vitaprost and the drug of systemic enzymotherapy Vobenzime can reestablish the circulation in the prostate more effectively as compared with other medicines used for treatment of chronic prostatitis patients. **CONCLUSION.** In all chronic prostatitis patients the state of circulation in the prostate should be evaluated by the method of color dopplerography and the pathogenetically substantiated method of treatment should be chosen depending on the state of the circulation.

Key words: chronic prostatitis, microcirculation, blood velocity in arteries and veins.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно эпидемиологическим исследованиям, хронический простатит является весьма распространенным заболеванием у мужчин молодого и среднего возраста и часто осложняется нарушением копулятивной и генеративной функций. Большинство урологов мира [1–5] полагают, что хроническим простатитом страдают 20–43% мужчин, при этом у всех пациентов существенно снижается качество жизни.

Доказано, что в патогенезе хронического простатита существенное значение имеет нарушение микроциркуляции предстательной железы и ухудшение дренирования ее ацинусов [1, 6, 7]. Расстройство кровотока в предстательной железе может быть не только базой развития хронического про-

статита, но и провоцировать его рецидивы после лечения [8]. Поэтому в последние годы некоторые авторы при обследовании больных, страдающих хроническим простатитом, стали уделять особое внимание оценке кровотока в предстательной железе с помощью нового метода – ультразвуковой доплерографии предстательной железы [9–11]. Однако имеющиеся исследования немногочисленны и посвящены дифференциально-диагностическому значению этого метода исследования у больных хроническим простатитом, а рассмотрение самой проблемы находится на стадии накопления научных данных. Не изучены возможности трансуретральной доплерографии для выбора метода лечения больных хроническим простатитом и предотвращения осложнений различных методов ле-

чения этой болезни. Опубликовано мало конкретных данных о состоянии микроциркуляции предстательной железы в процессе лечения больных хроническим простатитом различными препаратами и не изучено состояние кровотока в предстательной железе в отдаленные сроки после завершения лечения. Все это диктует необходимость глубокого изучения состояния кровообращения в предстательной железе у больных хроническим простатитом как при выявлении этого заболевания, так и в процессе его лечения.

Целью настоящего исследования явилась оценка микроциркуляции в предстательной железе для улучшения распознавания и результатов лечения больных, страдающих хроническим простатитом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу настоящего исследования положены материалы обследования и лечения 239 больных хроническим простатитом, у 106 (44,4%) из них был выявлен хронический бактериальный простатит, а у 133 (55,6%) – хронический абактериальный простатит категории III-а в соответствии с классификацией хронического простатита, предложенной в 1995 году Национальным институтом здоровья США (NIH) и принятой в России [3, 12]. Все больные были обследованы в динамике: до лечения, после окончания терапии и спустя 6 и более месяцев после завершения лечения. Возраст больных хроническим простатитом колебался от 19 до 44 лет и в среднем составлял $25,6 \pm 3,5$ лет.

Длительность заболевания хроническим простатитом до выполненного нами обследования составила от 3 месяцев до 4,2 лет и в среднем составила $2,3 \pm 0,7$ лет.

Симптоматика хронического простатита у наблюдаемых нами больных была оценена с помощью предложенной в 1999 году шкалы NIH-CPSI (National Institute of Health – Chronic Prostatitis Symptom Index) с учетом дополнений, сделанных в 2001 году О.Б. Лораном и А.С. Сегалом [13]. Данные приведены в табл. 1.

При обследовании больных тщательно изучали их жалобы по шкале NIH-CPSI, проводили исследование секрета предстательной железы или эякулята по общепринятой методике, но с обязательным бактериологическим исследованием. При ультразвуковом исследовании оценивали состояние паренхимы предстательной железы и ее объем. В режиме цветного доплеровского картирования при трансректальном ультразвуковом исследовании

оценивали ход сосудов, их диаметр и количество (по плотности сосудистого сплетения и диаметру сосуда). Качественными показателями гемодинамики предстательной железы были пиковая скорость кровотока, диастолическая скорость кровотока, средняя линейная скорость кровотока, пульсационный индекс и объемный кровоток.

После первичного обследования и установления диагноза 40 (16,7%) больных хроническим бактериальным простатитом в виде монотерапии в течение 3–4 недель получали антибиотики фторхинолонового ряда, 58 (24,3%) больным хроническим абактериальным простатитом в течение 4 недель был назначен биорегулирующий пептид витапрост, 52 (21,8%) больных, имеющих выраженные расстройства акта мочеиспускания в течение 12 недель получали альфа-1-адреноблокатор тамсулозин (омник), 23 (9,6%) пациента с выраженным болевым синдромом в течение 2–3 недель получали нестероидный противовоспалительный препарат диклофенак натрия (вольтарен), а 66 (27,6%) больных одновременно с антибиотиком в течение 4 недель получали и препарат системной энзимотерапии вобензим.

Оценку эффективности проведенного лечения больных хроническим простатитом проводили на основании динамики симптомов заболевания, лабораторных данных, показателей урофлоуметрии, изменений спермограммы, но обязательно – с учетом состояния микроциркуляции в предстательной железе на основании цветной ультразвуковой доплерографии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении состояния микроциркуляции в предстательной железе при первичном обследовании больных хроническим простатитом оказалось, что до лечения кровотоки в предстательной железе

Таблица 1
Симптоматика хронического простатита по шкале NIH-CPSI с дополнениями, сделанными О.Б. Лораном и А.С. Сегалом (2001)

Показатели	Сумма симптомов
<i>1. Общий показатель</i>	
1.1. У больных хроническим бактериальным простатитом	29,9
1.2. У больных хроническим абактериальным простатитом	36,0
<i>2. Дизурия</i>	
2.1. У больных хроническим бактериальным простатитом	8,7
2.2. У больных хроническим абактериальным простатитом	13,9
<i>3. Боль</i>	
3.1. У больных хроническим бактериальным простатитом	11,3
3.2. У больных хроническим абактериальным простатитом	11,6
<i>4. Качество жизни</i>	
4.1. У больных хроническим бактериальным простатитом	9,9
4.2. У больных хроническим абактериальным простатитом	10,5

Таблица 2

**Показатели кровотока в предстательной железе
у больных хроническим простатитом до лечения ($\bar{X} \pm m$)**

Показатели кровотока	У больных ХБП (n=106)	У больных ХАП (n=133)	Контроль (здоровые лица) (n=20)
1. Пиковая систолическая скорость кровотока в артериях (см/с)	9,24±0,49	8,65±0,35	12,38±0,91
2. Линейная скорость кровотока в венах (см/с)	3,63±0,12	3,27±0,14	4,98±0,35
3. Средняя линейная скорость кровотока (см/с)	6,41±0,26	6,03±0,31	8,07±0,57
4. Индекс резистентности (усл. ед.)	0,73±0,04	0,82±0,05	0,64±0,07
5. Плотность сосудистого сплетения (сосуд/см ²)	1,29±0,16	1,09±0,08	2,15±0,26
6. Объемный кровоток (л/мин)	0,018±0,003	0,011±0,002	0,031±0,005

был нарушен как у больных хроническим бактериальным простатитом, так и у пациентов, страдающих хроническим абактериальным простатитом (табл. 2). Так, пиковая систолическая скорость кровотока в артериях была снижена до 9,24±0,49 – 8,65±0,35 см/с, тогда как у здоровых мужчин этот показатель был равным 12,38±0,91 см/с ($p<0,05$); линейная скорость кровотока в венах – до 3,63±0,12 – 3,27±0,14 см/с, а у здоровых мужчин – 4,98±0,35 см/с ($p<0,01$); плотность сосудистого сплетения у больных хроническим бактериальным простатитом составила 1,29±0,16 сосуд/см², у больных хроническим абактериальным простатитом – 1,09±0,08 сосуд/см², а у здоровых мужчин – 2,15±0,26 сосуд/см² ($p<0,01$). Аналогичным образом были изменены и другие показатели, характеризующие состояние кровотока в предстательной железе у больных хроническим простатитом до лечения.

После первичного обследования и установления диагноза 40 больных хроническим бактериальным простатитом в виде монотерапии в течение 3–4 недель получали один из антибиотиков фторхинолонового ряда (12 больных – таривид по 400 мг 2 раза в сутки, 15 больных – нолицин по 400 мг 2 раза в сутки и 13 больных – левофлоксацин по 250 мг 1 раз в сутки). Положительный бактериологический эффект после завершения антибиотикотерапии был отмечен у 25 (62,5%) из 40 больных этой группы. Однако кровоток в предстательной железе после лечения препаратами фторхинолонового ряда улучшился незначительно и не достигал нормальных величин (табл. 3).

Почти не изменился кровоток в предстательной железе и у 23 больных хроническим абактериальным простатитом с выраженным болевым син-

дромом, получавших нестероидный противовоспалительный препарат диклофенак натрия (вольтарен). Так, плотность сосудистого сплетения у больных этой группы лишь незначительно возросла с 1,09±0,08 сосуд/см² до 1,13±0,09 сосуд/см² ($p=0,3$), пиковая скорость кровотока в артериях – с 8,65±0,35 см/с до 9,03±0,64 ($p<0,03$), линейная скорость кровотока в венах – с 3,27±0,14 см/с до 3,31±0,23 см/с ($p=0,2$) и т.д.

Однако существенно улучшился кровоток в предстательной железе у 58 больных хроническим абактериальным простатитом после лечения пептидным биорегулятором витапростом в свечах в течение 25–30 дней (по 1 суппозиторию на ночь). После лечения витапростом у больных этой группы было отмечено существенное улучшение показателей, характеризующих микроциркуляцию в предстательной железе (табл. 4). Так, плотность сосудистого рисунка возросла почти в 2 раза (с 1,09±0,08 до 2,11±0,009 сосуд/см², $p<0,001$), пиковая систолическая скорость кровотока в артериях увеличилась в 1,6 раза (с 8,65±0,35 до 14,16±0,61 см/с, $p<0,01$), объемный кровоток возрос в 3 раза (с 0,011±0,002 до 0,032±0,004 л/мин, $p<0,001$) и выросла в 1,5 раза линейная скорость кровотока в венах (с 3,27±0,14 до 4,83±0,20 см/с, $p<0,01$). Повышение скорости кровотока в артериях и венах предстательной железы после лечения витапростом является подтверждением улучшения кровоснабжения этого органа. Улучшение микроциркуляции снижает отек предстательной железы, уменьшает болевой синдром и выраженность расстройств акта мочеиспускания.

Отмечено также и улучшение показателей микроциркуляции в предстательной железе после при-

Таблица 3

**Показатели кровотока в предстательной железе у больных хроническим
бактериальным простатитом до и после антибиотикотерапии ($\bar{X} \pm m$)**

Показатели кровотока	До лечения	После лечения	Контроль (здоровые лица)
1. Пиковая систолическая скорость кровотока в артериях (см/с)	9,24±0,49	10,62±0,54	12,38±0,91
2. Линейная скорость кровотока в венах (см/с)	3,63±0,12	3,98±0,16	4,98±0,35
3. Плотность сосудистого сплетения (сосуд/см ²)	1,29±0,16	1,46±0,14	2,15±0,6
4. Объемный кровоток (л/мин)	0,018±0,003	0,025±0,002	0,031±0,005

Таблица 4 **ОБСУЖДЕНИЕ****Показатели кровотока в предстательной железе у больных хроническим абактериальным простатитом до и после лечения витапростом ($\bar{X} \pm m$)**

Показатели кровотока	До лечения	После лечения
1. Пиковая систолическая скорость кровотока в артериях (см/с)	8,65±0,35	14,16±0,61 (p<0,01)
2. Линейная скорость кровотока в венах (см/с)	3,27±0,14	4,83±0,20 (p<0,01)
3. Средняя линейная скорость кровотока (см/с)	6,03±0,31	9,52±0,34 (p<0,01)
4. Объемный кровоток (л/мин)	0,011±0,002	0,032±0,004 (p<0,01)
5. Плотность сосудистого сплетения (сосуд/см ²)	1,09±0,08	2,11±0,09 (p<0,001)

Таблица 5

Показатели кровотока в предстательной железе у больных хроническим бактериальным простатитом на фоне лечения препаратами фторхинолонового ряда в сочетании с вобензимом ($\bar{X} \pm m$)

Показатели кровотока	До лечения	После лечения
1. Пиковая систолическая скорость кровотока в артериях (см/с)	9,24±0,49	13,92±0,35 (p<0,01)
2. Линейная скорость кровотока в венах (см/с)	3,63±0,12	4,92±0,19 (p<0,01)
3. Плотность сосудистого сплетения (сосуд/см ²)	1,29±0,16	1,96±0,10 (p<0,001)
4. Объемный кровоток (л/мин)	0,018±0,003	0,028±0,005 (p<0,01)

ема в течение 12 недель альфа-1 адреноблокатора тамсулозина у 52 больных хроническим простатитом, имеющих существенные расстройства акта мочеиспускания. Однако улучшение кровотока в предстательной железе после лечения тамсулозином не было столь выраженным, как при лечении препаратом цитомединового ряда витапростом. Плотность сосудистого рисунка в предстательной железе на фоне лечения тамсулозином увеличилась с 1,09±0,08 до 1,46±0,12 сосуд/см², то есть в 1,3 раза, тогда как при лечении витапростом – в 2 раза; пиковая систолическая скорость кровотока в артериях при лечении тамсулозином возросла с 8,65±0,35 до 10,23±0,09 см/с, то есть в 1,2 раза, а при лечении витапростом – в 1,6 раза; линейная скорость кровотока в венах увеличилась с 3,27±0,14 до 3,97±0,21 см/с, то есть в 1,2 раза, а при лечении витапростом – в 1,5 раза и т.д.

При лечении 66 больных хроническим простатитом одновременно одним из антибиотиков фторхинолонового ряда в сочетании с препаратом системной энзимотерапии вобензимом также было отмечено существенное улучшение кровотока в предстательной железе (табл. 5). Пиковая систолическая скорость кровотока в артериях выросла с 9,24±0,49 до 13,92±0,35 см/с, то есть в 1,5 раза (p<0,01), линейная скорость кровотока в венах увеличилась с 3,63±0,12 до 4,92±0,19 см/с, то есть в 1,4 раза (p<0,01) и т.д. Положительный бактериологический эффект после завершения комбинированной терапии (антибиотик + вобензим) был диагностирован у 63 (95,5%) из 66 больных за счет более высокой концентрации антибиотика в очаге поражения, тогда как при лечении больных только антибиотиком – лишь у 62,5% больных (p<0,001).

Как показали наши исследования, у больных хроническим простатитом до лечения имеет место существенное нарушение микроциркуляции в предстательной железе. У них в 1,5 раза по сравнению со здоровыми мужчинами снижается пиковая систолическая скорость кровотока в артериях и в 1,6 раза – линейная скорость кровотока в венах, уменьшена в 2 раза плотность сосудистого сплетения в предстательной железе и в 3 раза снижен объемный кровоток в этом органе. Все это способствует отеку предстательной железы, нарушению акта мочеиспускания из-за давления увеличенной предстательной железы на шейку мочевого пузыря и раздражения альфа-1-адренорецепторов, развитию болевого синдрома, ухудшению функции предстательной железы, нарушению подвижности сперматозоидов из-за изменения состава семенной жидкости. Но что особенно важно – нарушенный кровоток значительно затрудняет проникновение лекарственных средств в предстательную железу, а поэтому и ухудшает результаты лечения.

Лечение больных хроническим простатитом должно быть комплексным и направленным на все звенья этиологии и патогенеза болезни. При лечении больных хроническим простатитом необходимо должное внимание уделять препаратам, улучшающим кровоток в предстательной железе. Оказалось, что биорегулирующий пептид витапрост и препарат системной энзимотерапии вобензим более выражены, чем другие средства лечения больных хроническим простатитом, восстанавливают кровоток в предстательной железе и являются патогенетически обоснованными препаратами при лечении этой болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У всех больных хроническим простатитом необходимо оценить состояние кровотока в предстательной железе методом цветной доплерографии и в зависимости от состояния микроциркуляции выбрать патогенетически обоснованный метод лечения этой болезни.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ткачук ВН, Горбачев АГ, Агулянский ЛИ. *Хронический простатит*. Медицина, Л., 1989; 205
2. Аполихин ОИ, Абдуллин ИИ, Сивков АВ и др. *Хронический простатит*. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. М., 2004; 5-12
3. Лоран ОБ, Сегал АС. *Хронический простатит*. X Российский съезд урологов: Материалы. М., 2002; 209-222
4. Alexander R, Trissel D. Chronic prostatitis: result of internet survey. *Urology* 1996; 48: 569-574
5. Nickel I. Clinical evaluation of the patients pressing with prostatitis. *Europ Urol* 2003; 2: 11-14
6. Ткачук ВН. Диагностика и лечение воспалительных заболеваний предстательной железы. Пленум Всеросс общества урологов: Тезисы. Пермь, 1994; 4-9
7. Михайличенко ВВ. *Патогенез, клиника, диагностика и лечение копулятивных и репродуктивных расстройств у мужчин при конгестиях в мочеполовом венозном сплетении*: Автореферат дисс ... канд мед наук дисс ... докт мед наук. СПб, 1996; 35
8. Лопаткин НА (ред). *Руководство по урологии, том II*. М., Медицина, 1998; 400-439
9. Неймарк АИ, Ломшаков АА. Цветовая ультразвуковая ангиография в оценке результатов лечения хронического простатита. *Урология* 2000; (6): 21-23
10. Аляев ЮГ, Амосов АВ, Винаров АЗ и др. *Трансректальная доплерография у больных с заболеваниями предстательной железы*. ФГУИПП «Кострома», 2004; 88
11. Ткачук ВН, Аль-Шукри СХ, Лотцан-Медведев АК. Оценка эффективности витапрост у больных хроническим абактериальным простатитом. *Урология* 2006; (2): 36-39
12. Мазо ЕБ. Хронический инфекционный простатит. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. М., 2004; 267-289
13. Лоран ОБ, Сегал АС. Система суммарной оценки симптомов при хроническом простатите. *Урология* 2001; (5): 16-19

Поступила в редакцию 03.11.2006 г.

Принята в печать 20.12.2006 г.

© А.Э.Лукьянов, Н.И.Вишняков, Я.А.Павлов, 2007
УДК 616.6:616.092.12

А.Э.Лукьянов, Н.И.Вишняков, Я.А.Павлов

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

A.E.Lukyanov, N.I.Vishnyakov, Ya.A.Pavlov

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH UROLOGIC PATHOLOGY

Кафедра общественного здоровья и здравоохранения, кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Анализ влияния хронической урологической патологии на качество жизни больных. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведен опрос 408 пациентов, госпитализированных для стационарного лечения в хирургическое отделение больницы Св. Евгении в 2004–2006 гг. Использован опросник SF-36. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показано, что урологические заболевания в значительной степени снижают качество жизни больных: подавляющее большинство имеет ограничения физических нагрузок, испытывает затруднения в работе или другой повседневной деятельности, а также в общении с семьей, друзьями, соседями или в коллективе из-за физического или эмоционального состояния; положительный эмоциональный фон отмечался у больных гораздо реже, чем негативный; физическую боль в течение последних 4 недель перед опросом испытывало более 90% респондентов; пациенты, как правило, считают состояние своего здоровья в целом посредственным или плохим, ожидают его дальнейшего ухудшения. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В снижении качества жизни пациентов с урологическими заболеваниями играют роль все его основные компоненты – физические, психические и социальные, что необходимо учитывать урологу при оказании специализированной помощи. Принимая во внимание большую роль негативных психосоциальных факторов у пациентов с урологической патологией, особенно старшего возраста, в реабилитации больных данного профиля целесообразно шире применять психотерапевтическое лечение. Полученные данные в целом согласуются с данными литературы.

Ключевые слова: качество жизни; урологическая патология.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to analyze the influence of chronic urologic pathology on quality of life of such patients. **PATIENTS AND METHODS.** Questioning of 408 patients hospitalized to a surgical department for inpatient treatment in St. Eugenia hospital in 2004–2006 was performed using SF-36 questionnaire. **RESULTS.** It was shown that urologic diseases considerably decrease quality of life of patients: most of the patients have limited physical activity, have problems in work and other every-day activity as well as in contacts with the family, friends, neighbors and colleagues due to the physical and emotional state. Positive emotional background was noted in such patients much more rarely than negative; physical pains during the last four weeks before questioning were noted in more than 90% of responders; as a rule, the patients consider their health to be mediocre or bad as a whole, and are expecting it to be even worse in future. **CONCLUSION.** The worse quality of life of such patients is due mainly to such components as physical, mental and social problems which must be taken into account by the urologist rendering specialized care. The rehabilitation of patients with urological pathology, especially of elderly ones, should include psychotherapeutic treatment since they have many negative psycho-emotional problems. The data obtained as a whole are in agreement with literature data.

Key words: quality of life, urologic pathology.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в экономически развитых странах широко вошло в обиход понятие «качество жизни» (life quality), под которым понимается восприятие индивидуумом его положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых индивидуум живет, и в связи с целями, ожиданиями, стандартами и интересами этого индивидуума. Исследования качества жизни, связанного со здоровьем, позволяют изучить влияние заболевания и лечения на показатели качества жизни больного человека, оценивая все составляющие здоровья – физическое, психологическое и социальное функционирование [1]. Качество жизни явля-

ется надежным и чувствительным интегральным индикатором оценки результатов терапии. Исследование качества жизни после завершения лечения позволяет осуществлять мониторинг состояния больного в периоде реабилитации, отслеживать ранние и поздние осложнения, побочные эффекты лечения. На основании данных о качестве жизни могут разрабатываться комплексные программы реабилитации для различных заболеваний. Возможность полноценного восстановления больного и его возвращения к нормальной жизни в значительной степени зависят от мониторинга его качества жизни на этапах ранней и поздней реабилитации. Изучение качества жизни больного до начала

лечения и в процессе терапии позволяет получить исключительно ценную многомерную информацию об индивидуальной реакции человека на болезнь и проводимую терапию [2].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было опрошено 408 пациентов, госпитализированных для стационарного лечения по поводу урологической патологии в хирургическое отделение больницы Святой Евгении в 2004-2006 гг., что равнялось 70,4% всех пролеченных больных – основной массив; находящиеся на стационарном лечении на момент опроса составили первую, а опрошенные через год после госпитализации – вторую. Использовался один из наиболее популярных общих опросников для исследования качества жизни – SF-36 (The MOS 36-Item Short-Form Health Survey). Являясь общим, он позволяет оценивать качество жизни больных с различной нозологией и сравнивать этот показатель с таковым в здоровой популяции. Преимуществами данного опросника являются также его высокая чувствительность и краткость (всего 36 вопросов), а это делает его применение весьма удобным [2, 3]. Критериями качества жизни по SF-36 являются: физическая активность; роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности; боль; общее здоровье; жизнедеятельность; социальная активность; роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности; психическое здоровье.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное исследование качества жизни пациентов с урологической патологией показало, что они весьма низко оценивают состояние своего здоровья в целом: подавляющее большинство счи-

тают его посредственным или плохим. Стационарное лечение не приводит к улучшению самооценки здоровья: среди госпитализированных пациентов свое здоровье как хорошее и отличное оценили 12,9%, а как посредственное и плохое – 87,1%, среди же опрошенных через год и более после госпитализации – 9,4% и 90,6% соответственно (рис. 1). Говоря о динамике состояния своего здоровья на момент опроса по сравнению с таковым за год до опроса, более половины (51,8%) пациентов, проходящих лечение в стационаре, отметили его ухудшение, в том числе 15,6% – значительное; улучшилось состояние здоровья у трети респондентов (36,3%), в том числе у 15,6% – значительно; 11,9% изменений не заметили. Среди пациентов, выписанных из стационара, распределение несколько более благоприятно: 38,5% отмечают улучшение, 33,7% – ухудшение, а 27,8% – отсутствие изменений.

19,8% госпитализированных больных и 30,6% выписанных из стационара считают, что они больше других людей склонны к болезням, а отвергают это мнение соответственно 39,7% и 27,4% опрошенных. При этом 17,2% респондентов первой и 21,2% – второй группы ожидают в будущем ухудшения здоровья. Умеренно оптимистичного взгляда на состояние своего здоровья («Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых») придерживаются соответственно 24,5% и 44,3%, а безоговорочно оптимистического («У меня отличное здоровье») – лишь 5,4% респондентов в обеих группах. Обращает на себя внимание высокий (более 40%) удельный вес пациентов, не определившихся во мнениях. Лишь безоговорочно оптимистическая самооценка здоровья отвергается абсолютным большинством (79,6% в первой и 77,0% во второй группе).

Результаты опроса показали, что ограничения физических нагрузок в течение обычного дня из-за состояния здоровья имеются у подавляющего большинства больных. Так, в той или иной степени испытывают затруднения с тяжелыми физическими нагрузками (например, бег, поднятие тяжестей, занятия силовыми видами спорта) 99,2% пациентов, находящихся на стационарном лечении, и 98,2% – выписанных из стационара; с умеренными физическими нагрузками (например, передвинуть стол, поработать пылесосом, собирать грибы и ягоды) – 89,3% и 86,8% соответственно. Имеющееся урологическое заболевание затрудняет пациентам выполнение таких обычных действий, как: поднять или нести сумку с продуктами – 89,0% и 97,5%, подняться пешком по лестнице на несколько пролетов – 77,1% и 84,8%, подняться по лестнице один пролет – 65,9% и 62,3%, накло-

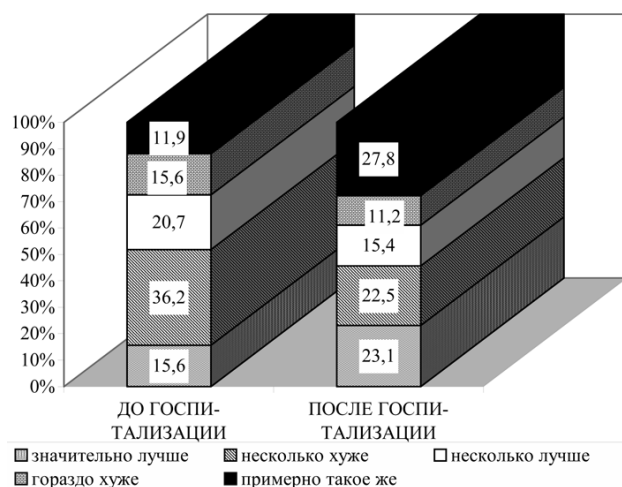


Рис. 1. Оценка пациентами с урологической патологией (госпитализированными и выписанными из стационара) состояния своего здоровья на момент опроса по сравнению с таковым за год до опроса (в % к итогу).

Таблица 1

Распределение пациентов с урологической патологией по наличию у них ограничений физических нагрузок в течение обычного дня из-за состояния здоровья (в % к итогу)

Виды нагрузки	До госпитализации			Всего	После госпитализации		
	1	2	3		1	2	3
1. Тяжелые физические нагрузки (бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта)	77,0	22,2	0,8	100,0	89,7	8,5	1,8
2. Умеренная физическая нагрузка (передвинуть стол, поработать пылесосом, собирать грибы и ягоды)	51,1	38,2	10,7	100,0	48,8	38,0	13,2
3. Поднять или нести сумку с продуктами	48,1	40,9	11,0	100,0	50,3	41,2	8,5
4. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	41,2	35,9	22,9	100,0	47,0	37,8	15,2
5. Подняться по лестнице один пролет	37,1	28,8	34,1	100,0	32,1	30,2	37,7
6. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	38,7	26,4	34,9	100,0	36,6	46,3	17,1
7. Пройти расстояние более 1 километра	33,3	39,7	27,0	100,0	37,2	32,3	30,5
8. Пройти расстояние в несколько кварталов	30,5	36,6	32,9	100,0	37,5	28,8	33,7
9. Пройти расстояние в один квартал	33,9	31,5	34,6	100,0	19,7	28,7	51,6
10. Самостоятельно вымыться, одеться	16,2	30,0	53,8	100,0	11,4	21,7	66,9

1 – значительно ограничивает; 2 – немного ограничивает; 3 – совсем не ограничивает.

Таблица 2

Распределение пациентов с урологической патологией по наличию у них затруднений в работе или другой повседневной деятельности из-за физического состояния в последние 4 недели перед опросом (в % к итогу)

Ответы респондентов	До госпитализации		Всего	После госпитализации	
	да	нет		да	нет
1. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	72,4	27,6	100,0	80,6	19,4
2. Выполнили меньше, чем хотели	79,8	20,2	100,0	83,8	16,2
3. Были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	76,9	23,1	100,0	87,5	12,5
4. Были трудности при выполнении своей работы или других дел (они требовали дополнительных усилий)	77,2	22,8	100,0	89,7	10,3

ниться, встать на колени, присесть на корточки – 65,1% и 82,9%, пройти расстояние более 1 километра – 73,0% и 69,5%, пройти расстояние в несколько кварталов – 67,1% и 66,3%, пройти расстояние в один квартал – 65,4% и 48,4%, самостоятельно вымыться, одеться – 53,8% респондентов первой и 33,1% – второй группы (табл. 1). Принципиальных различий по данным параметрам между пациентами, начавшими и прошедшими стационарное лечение, не выявлено.

Три четверти пациентов первой группы и более 80% – второй группы заявили о том, что испытывали затруднения в работе или другой повседневной деятельности из-за физического состояния в последние 4 недели перед опросом (табл. 2). В частности, 72,4% и 80,6% опрошенных пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела, 79,8% и 83,8% выполнили меньше, чем хотели, 76,9% и 87,5% были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности, у 77,2% и 89,7% были трудности при выполнении своей работы или других дел (они требовали дополнительных усилий).

Весьма показательно, что не только физическое, но и эмоциональное состояние, связанное с бо-

лезнью, в значительной степени снижает качество жизни пациентов с урологической патологией. Так, затруднения в работе или другой повседневной деятельности по данной причине в последние 4 недели перед опросом испытывали около 70% опрошенных, в т.ч. пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела, 70,4% пациентам, находящимся на момент опроса в стационаре и 79,3%, проходившим стационарное лечение ранее, выполнили меньше, чем хотели 71,4% и 66,2% пациентов соответственно, выполнили свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно, – 66,4% и 66,2%.

Среди госпитализированных пациентов всех возрастов с урологической патологией положительный эмоциональный фон отмечался гораздо реже, чем негативный (табл. 3). Так, все время или большую часть времени чувствовали себя бодрыми 14,7% опрошенных, спокойными и умиротворенными – 14,3%, счастливыми – 11,4%, полными сил и энергии – 6,4%. В то же время постоянно сильно нервничали 17,7%, чувствовали себя уставшими 15,9%, измученными – 14,0%, упавшими духом и печальными – 8,9%, такими подавленными, что ничто не могло взбодрить, 3,9%. Во второй исследе-

Таблица 3

Оценка пациентами с урологической патологией своего эмоционального состояния в течение последних 4 недель перед опросом (в % к итогу)

Респонденты чувствовали себя...	До госпитализации						Всего	После госпитализации					
	1	2	3	4	5	6		1	2	3	4	5	6
1. Бодрыми	3,1	11,6	17,8	37,2	26,4	3,9	100,0	5,6	11,8	16,8	38,5	26,7	0,6
2. Сильно нервничали	2,4	15,3	15,3	48,5	16,1	2,4	100,0	3,8	10,0	15,1	45,9	20,8	4,4
3. Такими подавленными, что ничто не могло взбодрить	0,8	3,1	11,6	41,8	28,7	14,0	100,0	1,9	5,8	16,2	33,5	23,9	18,7
4. Спокойными и умиротворенными	3,0	11,3	33,8	19,5	30,1	2,3	100,0	2,5	10,7	16,4	37,7	27,0	5,7
5. Полными сил и энергии	1,6	4,8	4,8	37,2	26,6	25,0	100,0	2,6	4,5	14,0	21,2	35,3	22,4
6. Упавшими духом и печальными	1,6	7,3	13,0	37,5	20,3	20,3	100,0	1,9	2,5	18,2	40,3	23,9	13,2
7. Измученными	2,3	11,7	28,9	30,5	20,3	6,3	100,0	3,8	5,7	14,6	40,5	25,3	10,1
8. Счастливыми	3,4	8,0	8,0	36,8	30,4	14,4	100,0	5,1	6,3	10,1	38,6	27,2	12,7
9. Уставшими	4,2	11,7	37,4	35,8	9,2	1,7	100,0	5,5	11,7	28,2	45,4	8,6	0,6

1 – все время; 2 – большую часть времени; 3 – часто; 4 – иногда; 5 – редко; 6 – ни разу.

дуемой группе наблюдается аналогичное распределение.

Кроме того, физическое или эмоциональное состояние мешало проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе (в течение последних 4 недель перед опросом) трем четвертям (75,3%) пациентов, в том числе 42,2% – немного, 16,9% – умеренно, 10,2% – сильно, а 6,0% – очень сильно. Только 11,8% пациентов первой группы и 7,0% – второй группы физическое состояние никогда не мешало активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т.п.), что является немаловажным компонентом качества жизни. В то же время, 21,8% и 41,1% респондентов соответственно отметили, что оно мешает им иногда, 26,1% и 14,6% – что редко, 26,9% и 27,8% – что большую часть времени, а 13,4% и 9,5% физическое состояние не дает активно общаться с людьми постоянно.

Одним из ведущих симптомов урологической патологии, значительно снижающим качество жизни пациентов, является боль. По данным опроса, физическую боль в течение последних 4 недель перед опросом испытывало более 90% пациентов обеих исследуемых групп. При этом как слабую и

очень слабую ее расценили лишь 13,3–20,5% респондентов, как умеренную – 50,8–53,6%, как сильную и очень сильную – 18,1–33,6%. Пациенты, находящиеся на стационарном лечении на момент опроса, чаще испытывают боль и чаще расценивают ее как сильную и очень сильную, чем выписанные из стационара. Физическая боль мешала заниматься обычной работой (вне дома и по дому) в последние 4 недели перед опросом почти всем (95,4%) госпитализированным пациентам с урологической патологией.

Среди пациентов, опрошенных через год и более после госпитализации, то есть имеющих достаточный большой стаж болезни, каждый пятый (21,4%) оценивает свое заболевание как тяжелое, три четверти (74,8%) – средней тяжести и лишь 3,8% – как легкое. Для полноценной психологической и социальной реабилитации больного очень важным является то, как он или она воспринимает свою болезнь. Как показал опрос, около половины (45,2%) пациентов воспринимают свое заболевание спокойно, смирились с ним; около трети (32,5%) воспринимают болезнь как тяжелое испытание, и лишь 7,7% чувствуют себя полноценными людьми (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Урологические заболевания в значительной степени снижают качество жизни больных. Подавляющее большинство имеет ограничения физических нагрузок. Три четверти пациентов испытывали затруднения в работе или другой повседневной деятельности из-за физического или эмоционального состояния в последние 4 недели перед опросом. Положительный эмоциональный фон отмечался у больных гораздо реже, чем негативный. Физическое или эмоциональное состояние мешало проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе 75,3% пациентов. Физическую боль



Рис. 2. Распределение респондентов в зависимости от их восприятия болезни (в % к итогу).

в течение последних 4 недель перед опросом испытывало более 90% респондентов. Вообще, подавляющее большинство пациентов с урологической патологией считает состояние своего здоровья в целом посредственным или плохим, многие ожидают его дальнейшего ухудшения. Полученные данные в целом согласуются с данными литературы [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В снижении качества жизни пациентов с урологическими заболеваниями играют роль все его основные компоненты – физические, психические и социальные, что необходимо учитывать урологу при оказании специализированной помощи. При этом, принимая во внимание большую роль нега-

тивных психоэмоциональных факторов у пациентов с урологической патологией, особенно старшего возраста, в реабилитации больных данного профиля целесообразно шире применять психотерапевтическое лечение.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Медик ВА, Юрьев ВК. *Курс лекций по общественному здоровью и здравоохранению*. М., 2003
2. Новик АА, Ионова ТИ, Кайнд П. *Концепция исследования качества жизни в медицине*. СПб., 1999; 140
3. Ware JE, Snow KK, Kosinski M et al. *SF-36 health survey: Manual and Interpretation guide*. Boston, 1993
4. Васильева ИА. Качество жизни больных с хронической почечной недостаточностью. *Нефрология* 2003; 7(1): 26-40

Поступила в редакцию 16.10.2006 г.

Принята в печать 20.12.2006 г.

© В.Ю.Голайко, Д.Г.Кореньков, Е.Т.Голощанов, 2007
УДК 616.65-007.61-089]-005.1-053.9-084

В.Ю. Голайко, Д.Г. Кореньков, Е.Т. Голощанов

ПРОФИЛАКТИКА КРОВОПОТЕРИ ПРИ АДЕНОМЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

V.Yu. Golajko, D.G. Korenkov, E.T. Goloshchapov

PROPHYLACTICS OF BLOOD LOSS DURING ADENOMECTOMY IN ELDERLY PATIENTS WITH BENIGN HYPERPLASIA OF THE PROSTATE

Санкт-Петербургский госпиталь для инвалидов войны, кафедра урологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Улучшить результаты хирургического лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) старческого возраста путем применения комплексного интраоперационного гемостаза при аденомэктомии, сочетающего оригинальный съемный шов и ингибиторы местного фибринолиза. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Объектом исследования были 885 больных ДГПЖ в возрасте от 74 до 92 лет (средний возраст $79,3 \pm 0,5$ г), перенесшие аденомэктомию. Пациенты разделены на 3 группы – 1-ю группу из 214 больных составили пациенты, которым выполнялось наложение съемного гемостатического шва на ложе удаленных аденоматозных узлов по оригинальной методике. Во 2-ю группу вошли 393 больных, у которых наложение съемного гемостатического шва сочеталось с временным тампонированием ложа с ингибитором фибринолиза – гордоксом и введением его в ткани ложа удаленных узлов. В 3-ю группу (группа сравнения) из 278 больных вошли пациенты, которым гемостаз осуществлялся лишь временным тампонированием ложа. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Сравнительный анализ свидетельствует, что величина послеоперационной кровопотери существенно отличалась у пациентов с наложенным гемостатическим швом (1-я группа), она была в 2,2 раза меньше, чем у больных группы сравнения, а у больных 2-й группы с наложенным гемостатическим швом и местным использованием гордокса была меньше в 4,7 раза. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Механическая остановка кровотечения при аденомэктомии путем наложения съемного гемостатического шва с местным применением ингибитора фибринолиза (гордокса), позволяет существенно снизить объем кровопотери и улучшить результаты оперативного лечения у больных ДГПЖ старческого возраста.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, аденомэктомия, гемостаз, съемный гемостатический шов, ингибитор фибринолиза.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to improve results of surgical treatment of elderly patients with benign hyperplasia of the prostate (BHPP) by means of using complex intraoperative hemostasis during adenomectomy which combined an original removable suture and inhibitors of local fibrinolysis. **PATIENTS AND METHODS.** The investigations included 885 BHPP patients aged from 74 through 92 years (mean age 79.3 ± 0.5 years) after adenomectomy. The patients were divided into 3 groups. The first group consisted of 214 patients in whom the removable hemostatic suture was put on the bed of the ablated adenomatous nodes by an original method. The second group consisted of 393 patients in whom putting the removable hemostatic suture was combined with temporary tampon of the bed with an inhibitor of fibrinolysis – Gordox and introduction of it into the bed tissue of the ablated nodes. The third group (group of comparison) included 278 patients in whom hemostasis was made by the temporary tampon only. **RESULTS.** A comparative analysis suggests that the volume of postoperative blood loss was considerably different in the first group patients with the hemostatic suture. It was 2.2 times less than in the group of comparison. In the second group of patients with the hemostatic suture and local application of Gordox it was 4.7 times less. **CONCLUSION.** The mechanical arrest of bleeding in adenomectomy by putting a removable hemostatic suture with a local application of the fibrinolysis inhibitor Gordox results in a substantially less volume of blood loss and better results of operative treatment in elderly BHPP patients.

Key words: benign hyperplasia of prostate, adenomectomy, hemostasis, removable hemostatic suture, fibrinolysis inhibitor.

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – одно из наиболее частых заболеваний пожилого и старческого возрастов, которое встречается у 60% мужчин старше 60 лет, а в группе лиц старше 80 лет частота ее достигает 80–90% [1–4]. Широко распространенное приме-

нение препаратов, замедляющих прогрессирование аденоматозной гиперплазии простаты, далеко не у всех пациентов предотвращает оперативное восстановление уродинамики, в связи с этим основным методом лечения больных ДГПЖ в урологических отделениях России по-прежнему является хирургическое удаление опухолевых узлов. Внедре-

ние в клиническую практику трансуретральной аденомэктомии за последнее десятилетие привело к значительному уменьшению послеоперационных кровотечений и стало «золотым стандартом» в лечении этой категории больных, но лишь у пациентов, объем простаты которых не более 60 мл. У лиц старческого возраста часто объем гиперплазированной простаты превышает 150–200 мл, что вынуждает использовать открытую аденомэктомию. Несмотря на эффективные современные способы и методы аденомэктомии у больных ДГПЖ, уровень послеоперационных осложнений остается высоким [4–6]. Среди причин послеоперационных осложнений при ДГПЖ наряду с хроническим пиелонефритом и хронической почечной недостаточностью называют нарушения в системе гемостаза, разнообразные сопутствующие болезни, характерные для старческого возраста, обостряющиеся при кровопотере и удлиняющие процесс восстановления [5–8]. Сегодня очевидно, что снижение интраоперационной кровопотери следует считать залогом успеха в хирургическом лечении больных ДГПЖ, особенно у лиц старческого возраста [3, 5, 9].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 885 больных ДГПЖ от 74 до 92 лет (средний возраст $79,3 \pm 0,5$ г), перенесших аденомэктомию. Показанием к аденомэктомии являлись как обструктивные, так и ирритативные симптомы: наличие остаточной мочи более 150 мл отмечалось у 766 (86,5%) пациентов, наличие крупных конкрементов в мочевом пузыре имело место у 478 (54,0%) больных, нарушение оттока мочи из почек из-за сдавления устьев мочеточников увеличенными аденоматозными узлами у 367 (41,4%). Низкая эффективность ранее проводимого медикаментозного лечения, приведшая к снижению качества жизни вследствие выраженного расстройства мочеиспускания (никтурия до 3–5 раз и более, наличие императивных позывов) была причиной аденомэктомии у 673 (76,0%) больных. У 212 (23,9%) пациентов аденомэктомию производилась в связи с наличием надлобкового мочевого свища, наложенного из-за задержки мочеиспускания. У 867 (97,9%) оперированных больных имелась выраженная сердечно-сосудистая патология: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных артерий, кардиосклероз, гипертоническая болезнь, атеросклероз церебральных артерий с последствиями перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения. Это указывает на высокую степень риска оперативного вмешательства у этой категории пациентов. У

796 (89,9%) оперированных соматическая патология сочеталась с хроническим пиелонефритом (ХП) и хронической почечной недостаточностью (ХПН) как следствие ДГПЖ. До операции всем больным выполнялись общеклинические, лабораторные, инструментальные, ультразвуковые и радиоизотопные методы исследования. Клинические исследования включали изучение анамнеза, регистрацию частоты и объема мочеиспускания (дневник), пальцевое ректальное исследование, оценку функции почек, количественную оценку симптомов по таблицам IPSS и QOL, определение содержания простатического специфического антигена (PSA) в сыворотке крови, урофлоуметрию и визуализацию простаты посредством трансабдоминальной или трансректальной ультрасонографии. Состояние верхних мочевых путей оценивалось при помощи функциональных проб, обзорной и экскреторной урографии, радиоизотопной ренографии, содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Все больные были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 214 (24,1%) больных, которым после вылущивания аденоматозных узлов использовалась оригинальная методика наложения съёмного гемостатического шва на ложе. Во 2-ю группу вошли 393 (44,4%) больных, которым наложение съёмного гемостатического шва сочетали с временным тампонированием с ингибитором фибринолиза – гордоксом и введением его в ткани ложа. В 3-ю группу из 278 (31,4%) больных вошли пациенты, которым гемостаз осуществлялся лишь временным тампонированием ложа (группа сравнения).

Предложенная методика съёмного шва, заключается в однократном прошивании краев ложа, удаленной аденомы хромированной кетгутовой нитью, отступя около 1,5 см. от краев, с широким захватом мягких тканей ложа, концы которой выводятся наружу по уретре. После аденомэктомии мочевого пузыря дренируется уретральным катетером Foley № 18–22, баллон которого заполняли 20–30 мл физ. р-ра, помещали в полость пузыря выше ложа, и надлобковым дренажом. Нити съёмного шва, выведенные по уретре, закреплялись на внутренней поверхности бедра при помощи резиновой тяги на 1–3-е сутки. Наложение гемостатического шва у 2-й группы больных сочетали с введением в ткани ложа удаленных аденоматозных узлов, ингибитора фибринолиза – гордокса в дозе 50 тыс. ед. и временным прижатием ушитого ложа в течение 3–5 минут марлевым тампоном, смоченным гордоксом. Величину кровопотери в послеоперационном периоде рассчитывали по формуле Брюсова (2000).

Объем кровопотери после аденомэктомии при различных методах остановки кровотечения ($\bar{X} \pm m$)

Кровопотеря	Группы больных		
	Группа сравнения (контрольная) (n=278)	1-я группа (n=214)	2-я группа (n=393)
Интраоперационная (мл)	160,3 ± 12,8	180,6 ± 16,8 $p_1 > 0.5$	165,7 ± 19,0 $p_1 > 0.5$; $p_2 > 0.5$
В первые 3 суток (мл)	385,9 ± 17,6	173,4 ± 12,9 $p_1 < 0.001$	82,9 ± 11,3 $p_1 < 0.001$; $p_2 < 0.01$
Общая кровопотеря (мл)	545,2 ± 14,5	353,3 ± 14,4 $p_1 < 0.05$	247,7 ± 15,2 $p_1 < 0.001$; $p_2 < 0.05$

p_1 – сравнение с контрольной группой; p_2 – сравнение с первой группой.

$$\text{Объем кровопотери (в мл.)} = \text{ОЦК} \frac{(\text{Hb1} - \text{Hb2})}{\text{Hb1}},$$

где: ОЦК – объем циркулирующей крови у конкретного больного;

Hb1 – исходный уровень гемоглобина;

Hb2 – фактический уровень гемоглобина.

Гемостатический потенциал оценивали на основании коагулограммы, включающей: время свертывания крови по Ли-Уайту, протромбиновый индекс, содержание фибриногена и тромбоцитов, уровень активированного тромбопластинового времени (АПТВ) и фибринолитическую активность.

Анализ полученных данных производили на компьютере с использованием статистического пакета программ Statistica 5.1 for Windows. Достоверность разницы проводилась методом двухвыборочного t-теста Стьюдента для средних.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До операции у всех 885 больных отмечалась исходная гиперкоагуляция, что проявлялось укорочением времени свертывания крови по Ли-Уайту до $180,6 \pm$ мин., уменьшением АПТВ до $37 \pm 1,0$ сек., снижением фибринолитической активности крови до $7 \pm 1,3\%$. Это показывает, что у данного контингента пациентов имеется тенденция к развитию

У 18 (6,8%) больных группы сравнения выявленная первая стадия ДВС-синдрома, которая переходила во вторую, а у 6 (2,1%) – в третью стадию, что потребовало специализированной коррекции этого состояния (табл. 1).

Сравнительный анализ объема интраоперационной кровопотери в исследуемых группах различия не выявил, однако в раннем послеоперационном периоде объем кровопотери у пациентов 1-й группы, был в 2,2 раза меньше ($p < 0.01$), чем у больных группы сравнения. Наименьшая кровопотеря после операции была зарегистрирована у больных с наложенным гемостатическим швом и местным применением гордокса, она оказалась в 2,1 раза меньше, чем в 1-й группе и в 4,7 раза ($p < 0.001$) – чем в группе сравнения.

Остановка кровотечения из ложа удаленных аденоматозных узлов путем наложения съемного гемостатического шва с местным применением ингибитора фибринолиза (гордокса) позволяет снизить объем кровопотери в ближайшем послеоперационном периоде и, в конечном результате уменьшить число осложнений.

Из наиболее тяжелых послеоперационных осложнений, таких, как продолжающееся кровотечение из ложа удаленных узлов ДГПЖ, потребовавшее повторного оперативного вмешательства, си-

Структура осложнений после 885 аденомэктомий у пациентов старческого возраста

Наименование осложнения	Группа сравнения (n=278)	1-я группа (n=214)	2-я группа (n=393)
Кровотечение из ложа, потребовавшее повторного хирургического вмешательства	4 (1,4 %)	-	-
Тромбэмболия легочной артерии	2 (0,7 %)	-	-
Нагноение послеоперационной раны	7 (2,5 %)	1 (0,5 %)	2 (0,5 %)
Длительно незаживающий надлобковый мочевого свищ	4 (1,4 %)	2 (0,9 %)	3 (0,7 %)
Обострение хронического пиелонефрита	17 (6,1 %)	9 (4,2 %)	14 (3,6 %)
Острый орхитидит	11 (4,0 %)	8 (3,7 %)	12 (3,0 %)
Инфаркт миокарда	5 (1,8 %)	2 (0,9 %)	2 (0,5 %)
Декомпенсация сахарного диабета	3 (1 %)	3 (1,4 %)	2 (0,5 %)
Обострение хронического бронхита	5 (1,8 %)	4 (1,9 %)	6 (1,5 %)
Декомпенсация мозгового кровообращения	9 (3,2 %)	1 (0,5 %)	4 (1,0 %)
Послеоперационная пневмония	18 (6,5 %)	8 (3,7 %)	16 (4,0 %)
Обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки	4 (1,4 %)	1 (0,5 %)	4 (1,0 %)
Желудочное кровотечение	1 (0,3 %)	-	-

Таблица 2

стемный ДВС-синдром, тромбэмболия легочной артерии, желудочные кровотечения, у пациентов с наложением съемного гемостатического шва и местным применением гордокса не отмечалось. У больных контрольной группы вышеперечисленные ослож-

нения были зарегистрированы от 0,3% до 1,4%. Декомпенсация мозгового кровообращения в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов контрольной группы составила 3,2%, а у пациентов 2-й группы только 1%. Инфаркт миокарда у больных 2-й группы отмечался в 2,5 раза реже, чем в сравниваемой (табл. 2).

Общая летальность у пациентов группы сравнения составила 2,2%, у пациентов 2-й группы – 0,5%.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов старческого возраста в раннем периоде после аденомэктомии нарушение системного гемостаза проявляется формированием ДВС-синдрома второй стадии в виде коагулопатии потребления без активации фибринолиза, у 63 (7,1%) пациентов группы сравнения была диагностирована коагулопатия потребления с повышенной фибринолитической активностью.

Применение съёмного гемостатического шва в сочетании с местным использованием гордокса достоверно снижает объем кровопотери в послеоперационном периоде с $545,2 \pm 14,5$ мл по сравнению с группой больных, где использовался только гемостатический шов.

Сравнение различных способов гемостаза при аденомэктомии у пациентов старческого возраста показало, что частота возникновения послеоперационных осложнений и летальность были меньше в группе пациентов, где использовался гемостатический съёмный шов с местным применением ингибитора фибринолиза. Обострение хронических сопутствующих заболеваний имело место у 90 (32,3%) больных, оперированных традиционным методом, в то время как у больных, которым накладывался съёмный шов на ложе с местным ин-

гибитором фибринолиза, подобные осложнения имели место у 65 (16,5%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение в практику хирургического лечения больных с ДГПЖ старческого возраста съёмного гемостатического шва в сочетании с ингибитором местного фибринолиза позволяет расширить показания к этой операции у лиц этой возрастной группы. Разработанный способ гемостаза при аденомэктомии обеспечивает снижение объема кровопотери в послеоперационном периоде и уменьшает число послеоперационных осложнений у больных старческого возраста.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лопаткин НА (ред.). *Руководство по урологии*. Т.3, Медицина, М., 1998
2. Лопаткин НА. Осложненная аденомэктомия и ТУР предстательной железы. В: *Доброкачественная гиперплазия предстательной железы*. М., 1999; 210-214
3. Петров СБ, Левковский НС. *Современные методы диагностики и лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы*. СПб, Б.и., 1998; 39
4. Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate (Suppl)* 1989; 2: 33-50
5. Переверзев АС. Аденома предстательной железы. Материалы научных трудов V Международного Конгресса урологов. Харьков, 1997; 303
6. Тиктинский ОЛ, Калинина СН. *Заболевания предстательной железы*. «Питер», СПб, 2006; 459
7. Dillioglulil O, Liebman BD, Liebman NS et al. Risk factors for complications and morbidity after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1997; 157(5): 1760-1767
8. Павлов ВВ, Лещенко ИГ, Замятин ВВ, Константинов КС. Прогнозирование операционного риска в гериатрии с учетом терапевтических заболеваний. Сб. тезисов и статей I Губернского съезда врачей. ГП «Перспектива», Самара, 2000; 358
9. Сергиенко НФ. Современная чреспузырная аденомэктомия. 10-й Российский съезд урологов. Материалы. Информполиграф, М., 2002; 172-173

Поступила в редакцию 31.10.2006 г.

Принята в печать 20.12.2006 г.

© С.Ю.Боровец, 2007
УДК 616.65-089.87:616-097]-036.8

С.Ю. Боровец

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДИНАМИКИ ПРОСТАТОСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПЕРЕД ВЫПОЛНЕНИЕМ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

S.Yu. Borovets

PROGNOSTIC VALUE OF THE DYNAMICS OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN IN BLOOD PLASMA BEFORE PERFORMING RADICAL PROSTATECTOMY

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – изучение прогностической значимости определения простатоспецифического антигена (ПСА) и его динамики перед выполнением радикальной простатэктомии (РПЭ) у больных локализованными формами рака предстательной железы. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 150 больных локализованными формами рака предстательной железы. Всем больным была выполнена радикальная позадилоная простатэктомия в период с 1996 по 2003 гг. Средний возраст больных составил $61,5 \pm 0,4$ года (от 49 до 71 года). Проанализирована взаимосвязь между различными клинико-лабораторными факторами и уровнем ПСА в плазме крови у больных раком предстательной железы (РПЖ) как за 3 месяца перед РПЭ, так и непосредственно перед ней. После РПЭ все больные находились под наблюдением и проходили контрольное амбулаторное обследование через 1, 3, 6, 12 месяцев и далее ежегодно. Максимальный период наблюдения за больными в послеоперационном периоде составил 5 лет. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Более высокий уровень ПСА встречался при высокой стадии и степени злокачественности новообразования по шкале Глисона. Более важную прогностическую информацию несет не столько дооперационный уровень ПСА в плазме крови, сколько его динамика в течение 3-х месяцев перед РПЭ. В частности, быстрое нарастание уровня ПСА в плазме крови у больных перед РПЭ (выше 2,5 нг/мл в течение 3-х месяцев) указывает на риск раннего появления отдаленных метастазов. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Оценка уровня ПСА в плазме крови и его динамики перед РПЭ лежит в основе прогнозирования исходов хирургического лечения у больных РПЖ и способствует его оптимизации.

Ключевые слова: простатоспецифический антиген, прогноз, рак предстательной железы, радикальная простатэктомия.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the prognostic value of determination of the prostate-specific antigen (PSA) and its dynamics before performing radical prostatectomy (RPE) in patients with localized forms of cancer of the prostate. **PATIENTS AND METHODS.** Radical retropubic prostatectomy was made on 150 patients with localized forms of prostate cancer in the period from 1996 through 2003. Mean age of the patients was 61.5 ± 0.4 years (from 49 to 71 years). An analysis of correlation between different clinico-laboratory factors and PSA in blood plasma of patients with prostate cancer was made both 3 months before RPE and just before it. After RPE all the patients were under observation and underwent control outpatient observation in 1, 3, 6, 12 months and later every year. The maximal period of postoperative follow-up was 5 years. **RESULTS.** Higher level of PSA was noted in patients with a high stage and degree of malignancy of the tumors by the Glisson scale. More important prognostic information has not so much the preoperative level of PSA in blood plasma as its dynamics during 3 months before RPE. In particular, rapid growth of the PSA level in blood plasma before RPE (higher than 2.5 ng/ml during 3 months) points to a risk of early appearance of remote metastases. **CONCLUSION.** The evaluation of PSA level in blood plasma and its dynamics before RPE underlies the prognosis of outcomes of the surgical treatment of patients with prostate cancer and facilitates its optimization.

Key words: prostate-specific antigen, prognosis, prostate cancer, radical prostatectomy.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста. В России рак предстательной железы (РПЖ) занимает 9-е место в структуре онкологической заболеваемости, в Санкт-Петербурге – 7-е место, 88% больных находятся в возрасте старше 60 лет [1].

Одним из наиболее важных достижений в диагностике и в лечении больных, страдающих РПЖ, является открытие простатоспецифического антигена (ПСА) как опухолевого маркера. Уровень сывороточного ПСА начинает повышаться уже за 5,7 года до появления пальпаторно определяемых изменений в предстательной железе (ПЖ) [2].

Более 60% больных РПЖ, подвергшихся радикальной простатэктомии (РПЭ), имеют органо-

ограниченный процесс. При уровне ПСА в плазме крови ниже 4 нг/мл у 70–84% больных РПЖ присутствуют простатолокализированные формы РПЖ, в то время как у 16% больных имеет место экстракапсулярный рост новообразования. Однако если уровень ПСА более 10 нг/мл, то только у 50% больных РПЖ диагностируют органоограниченный процесс. Существует статистически значимая корреляция между уровнем сывороточного ПСА и степенью дифференцировки опухоли в образцах тканей, удаленных после РПЭ [3]. У 60% пациентов с локализованным РПЖ уровень ПСА находится в диапазоне от 4 до 10 нг/мл [4].

Степень злокачественности опухоли по шкале Глисона 4 и 5 баллов, метастазы в лимфатические узлы, объем опухоли, расположение ее в периферической зоне, экстракапсулярная экстензия и позитивный хирургический край, являются независимыми предсказателями биохимического рецидива [5, 6].

Целью нашего исследования явилось изучение прогностической значимости определения ПСА и его динамики перед выполнением РПЭ у больных локализованными формами РПЖ

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Совместно с университетской урологической клиникой г. Оденсе (Дания) было обследовано 150 больных локализованными формами рака предстательной железы. Всем больным была выполнена радикальная позадилольная простатэктомия в период с 1996 по 2003 гг. Средний возраст больных составил $61,5 \pm 0,4$ года (от 49 до 71 года). Перед операцией всем больным выполнялось комплексное обследование с определением уровня простатоспецифического антигена в плазме крови. При пальцевом ректальном исследовании предстательной железы оценивались ее форма, размеры, консистенция, границы и симметричность. Трансректальное ультразвуковое исследование простаты заканчивалось ее мультифокальной биопсией. При наличии гипозоженных очагов в ткани простаты выполняли также прицельную биопсию подозрительных участков тканей – производилось два дополнительных биопсийных вкола в каждый подозрительный на опухоль участок. Степень злокачественности новообразования предстательной железы определялась по шкале Глисона. При морфологическом исследовании оценивалась удаленная во время операции ткань предстательной железы, семенных пузырьков, парапростатической клетчатки и удаленных подвздошных лимфатических узлов. Степень злокачественности опухоли также оценивалась по шкале Глисона.

После РПЭ все больные находились под наблюдением и проходили контрольное амбулаторное обследование через 1, 3, 6, 12 месяцев и далее ежегодно. Показанием к дополнительному обследованию являлось возникновение биохимического рецидива – повышения уровня ПСА в плазме крови выше 0,2 нг/мл. Максимальный период наблюдения за больными в послеоперационном периоде составил 5 лет.

Каждое обследование, проводимое после РПЭ, включало определение уровня ПСА в плазме крови, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) предстательной железы.

Полученные результаты обрабатывали с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики [7–9] на ПЭВМ с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statgraphics v.7.0, Statistica for Windows v.5.0, Statistix v.3.15 и др.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У наблюдаемых нами больных была установлена зависимость между дооперационным уровнем ПСА в плазме крови и степенью распространенности опухолевого процесса. Оказалось, что средний уровень ПСА в плазме крови у пациентов перед выполнением им РПЭ составил $17,0 \pm 14,7$ нг/мл и колебался от 14 до 100 нг/мл. Уровень общего ПСА оказался статистически значимым ($p < 0,001$) для предсказания опухолевой инвазии в капсулу, выявленную при биопсии ПЖ и составил $13,75 \pm 0,78$ нг/мл у 124 пациентов при отсутствии прорастания в капсулу и $22,71 \pm 2,3$ нг/мл у 26 больных с присутствием экстракапсулярного опухолевого поражения ($p < 0,001$). Достоверны были и различия уровней ПСА при наличии перинеуральной инвазии (ПНИ) и при отсутствии таковой. Уровень ПСА составил $15,84 \pm 1,12$ нг/мл у 145 больных при отсутствии ПНИ и $23,12 \pm 2,58$ нг/мл у 5 больных с проникновением злокачественных клеток в перинеуральное пространство ($p = 0,007$).

Следует отметить, что при распространенной инвазии в клетчатку и эндолимфатической инвазии уровень ПСА также был выше при наличии описанных признаков ($23,2$ нг/мл против $15,84$ нг/мл и $26,3$ нг/мл против $17,01$ нг/мл соответственно), однако значимых различий выявлено не было ($p = 0,26$ и $p = 0,49$).

Незначимыми оказались различия уровня ПСА в плазме крови и при выявлении микрососудистой инвазии. Уровни ПСА составили $17,1 \pm 1,0$ нг/мл, если ее не обнаруживали (у 146 больных) и $20,6 \pm 10,4$ нг/мл, если она определялась (у 4 больных) ($p =$

0,66). Последнее обстоятельство можно объяснить малым количеством случаев выявления микросудистой инвазии в биопсийном материале.

Уровень сывороточного ПСА практически не различался в группе с выявленной простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН) у 5 пациентов ($18,2 \pm 4,0$ нг/мл) и у пациентов с органолализованными формами РПЖ при стадии у 79 больных ($pT_2 - 17,2 \pm 1,1$ нг/мл) ($p=0,76$). Это обстоятельство подтверждает тот факт, что присутствие ПИН, являясь прогностически важным фактором в предсказании потенциальной опухолевой прогрессии, не всегда может быть заподозрена на дооперационном этапе, что может приводить к недооценке клинической стадии РПЖ.

Сумма баллов по шкале Глисона, определяемая после мультифокальной биопсии простаты, также связана с уровнем ПСА в плазме крови. При распределении по трем группам пациентов с высоко- (значения суммы баллов по шкале Глисона 2–4), умеренно – (5–7 баллов), и низкодифференцированными опухолями (8–10 баллов), отмечено очевидное возрастание уровня ПСА в группе из 15 больных с низкодифференцированным РПЖ до значений $26,6 \pm 20,69$ нг/мл. В группах с высоко- и умереннодифференцированными опухолями – 39 и 96 пациентов, значимых различий уровня ПСА не было зарегистрировано ($15,9 \pm 11,5$ и $14,7 \pm 11,5$ нг/мл соответственно). Таким образом, более высокий уровень ПСА встречается у больных с низкодифференцированными опухолями предстательной железы, то есть при степени злокачественности новообразования по шкале Глисона от 8 до 10 баллов.

Вне зависимости от локализации и размера образования ПЖ у наблюдаемых нами пациентов была выявлена достоверная зависимость уровня ПСА от моно- или мультифокального роста опухоли – $12,9 \pm 1,3$ нг/мл у 123 и $19,2 \pm 1,4$ нг/мл – у 27 больных соответственно ($p < 0,008$). Уровень ПСА также являлся самостоятельным предсказательным признаком при определении обширного прорастания в околопростатическую клетчатку. В группе пациентов с отсутствием прорастания уровень ПСА составил $14,7 \pm 0,9$ нг/мл, тогда как при наличии данного признака – $25,6 \pm 3,2$ нг/мл ($p < 0,001$).

Предоперационный уровень ПСА отличался и в группах пациентов с прорастанием опухоли в шейку мочевого пузыря (МП) и/или уретру в сравнении с теми, у кого этого не наблюдалось. Если прорастание опухоли в шейку МП присутствовало, то уровень ПСА достигал $25,98 \pm 5,7$ нг/мл, если же шейка оставалась интактной, то ПСА составлял $16,4 \pm 1,0$ нг/мл ($p < 0,017$).

Нами изучена взаимосвязь между динамикой

предоперационного уровня ПСА в плазме крови с различными клиническими и лабораторными факторами, что имело самостоятельное прогностическое значение. Удалось установить, в какой степени изменение уровня ПСА в плазме крови у больных перед операцией влияет на динамику опухолевой прогрессии. Для того чтобы определить прогностическую значимость динамики уровня ПСА (как самостоятельного прогностического фактора), мы проанализировали взаимосвязь между различными клиничко-лабораторными факторами и уровнем ПСА в плазме крови у больных РПЖ как за 3 месяца перед РПЭ, так и уровнем ПСА в плазме крови у больных непосредственно перед РПЭ.

Уровень ПСА за 3 месяца до операции был определен у 59 больных РПЖ и составил от 3,1 до 180 нг/мл (в среднем $16,4 \pm 3,2$ нг/мл). Уровень ПСА непосредственно перед операцией определен у 150 больных РПЖ и составил от 1,6 до 118,0 нг/мл (в среднем $20,4 \pm 1,6$ нг/мл). Динамика ПСА, которая была рассчитана как разность между показателями уровня ПСА за 3 месяца до операции и значения ПСА непосредственно перед ней, составила от 1,0 до 17,5 г/мл (в среднем $2,8 \pm 0,5$ нг/мл). Проанализирована зависимость между уровнем ПСА за 3 месяца до выполнения всему контингенту обследованных больных (150 чел.) радикальной простатэктомии и другими клиничко-лабораторными факторами. Перечень факторов, статистически значимо коррелирующих с величиной ПСА за 3 месяца до операции, приведен в табл. 1 (использован коэффициент линейной корреляции – г-критерий Пирсона). Оказалось, что повышение уровня ПСА зависело от локализации и объема опухоли, а также от стадии РПЖ. Повышение уровня ПСА после РПЭ чаще возникало у больных РПЖ с более высоким дооперационным уровнем ПСА в плазме крови.

Проанализирована зависимость между уровнем

Таблица 1

Зависимость между уровнем простатоспецифического антигена за 3 месяца до операции и другими клиничко-лабораторными факторами

Клиничко-лабораторные показатели	r	p
Уровень ПСА непосредственно перед РПЭ, нг/мл	0,34	<0,10
Опухоль в верхушке простаты при ТРУЗИ	0,26	>0,10
Объем новообразования, см ³	0,59	<0,50
Стадия РПЖ, pT	0,30	<0,50
Повышение уровня ПСА после РПЭ (биохимический рецидив)	0,34	<0,01

ПСА – простатоспецифический антиген; РПЭ – радикальная простатэктомия; r – коэффициент корреляции Пирсона; p – вероятность ошибки принятия нулевой гипотезы.

Таблица 2

Зависимость между уровнем простатоспецифического антигена непосредственно перед операцией и другими клиничко-лабораторными факторами

Клиничко-лабораторные показатели	r	p
Клиническая стадия опухоли, Т	0,32	<0,0001
Уровень ПСА за 3 мес. до операции, нг/мл	0,34	<0,01
Локализация опухоли в периферической зоне простаты при ТРУЗИ	0,24	<0,005
Локализация опухоли в центральной зоне простаты при ТРУЗИ	0,25	<0,005
Прорастание семенных пузырьков при ТРУЗИ	0,25	<0,005
Прорастание капсулы простаты при ТРУЗИ	0,24	<0,005
Объем опухоли, см ³	0,55	<0,001
Степень злокачественности опухоли по шкале Глисона при мультифокальной биопсии простаты	0,22	<0,005
Стадия опухоли, pT	0,29	<0,001
Степень злокачественности опухоли по Глисона	0,34	<0,001
Прорастание опухоли в семенные пузырьки при морфологическом исследовании	0,18	<0,05
Уровень ПСА через 3 года после операции	0,19	<0,05
Время наступления отдаленных метастазов	0,59	<0,01
Смерть больного	0,19	<0,05
Размер опухоли предстательной железы	0,60	<0,001
Повышение уровня ПСА после РПЭ	0,23	<0,004

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование; ПСА – простатоспецифический антиген; РПЭ – радикальная простатэктомия; r – коэффициент корреляции Пирсона; p – вероятность ошибки принятия нулевой гипотезы.

ПСА и другими показателями, определяемыми у больных непосредственно перед выполнением РПЭ. Приведенные в табл. 2 результаты корреляционного анализа демонстрируют, что существует статистически достоверная зависимость между уровнем ПСА у больных РПЖ перед операцией и клинической стадией опухолевого процесса, локализацией опухоли при ТРУЗИ, объемом опухоли, степенью ее злокачественности по шкале Глисона. Таким образом, чем выше оказывалась клиническая стадия опухоли, ее объем и степень злокачественности по шкале Глисона, тем выше был уровень ПСА непосредственно до операции. Кроме того, чем выше оказывался уровень ПСА до операции, тем выше была патоморфологически подтвержденная стадия опухоли, тем чаще опухоль прорастала семенные пузырьки, отмечалась биохимическая прогрессия и наступала смерть больного после операции.

Анализ корреляционных зависимостей между содержанием ПСА за 3 месяца до РПЭ, непосредственно перед ней и клиничко-лабораторными факторами позволил на следующем этапе вычислить динамику уровня ПСА за вышеуказанный интервал времени и изучить зависимость вышеуказанных факторов от нее. Оказалось, что динамика уровня ПСА перед выполнением радикальной простатэктомии имеет важное диагностическое и прогностическое значение у больных раком предстательной железы. Была обнаружена корреляционная зависимость между различными клиническими и лабораторными показателями (до- и послеоперационного периода) и динамикой дооперационного уровня ПСА. Оказалось, что на динамику уровня ПСА перед операцией влияют несколько факто-

ров. Уровень ПСА в течение трех месяцев перед операцией нарастал быстрее при более высокой патоморфологической стадии опухоли. Кроме того, чем выше была скорость нарастания уровня ПСА в течение трех месяцев до РПЭ, тем большего размера была опухоль простаты и быстрее наступало отдаленное метастазирование. Эти данные, полученные с помощью корреляционного анализа с указанием r-коэффициента корреляции Пирсона (r), приведены в табл. 3. Частота повторного повышения уровня ПСА (биохимического рецидива) после РПЭ зависела от динамики уровня ПСА в течение 3 месяцев до операции. Повышение уровня ПСА в дооперационном периоде имело место у 23 больных, из них у 19 больных отмечено статистически значимое изменение уровня ПСА в течение 3 дооперационных месяцев, тогда как только у 4 из 23 больных повышение ПСА после операции наблюдалось без достоверного нарастания уровня

Таблица 3

Зависимость между динамикой ПСА за 3 месяца до радикальной простатэктомии и другими клиничко-лабораторными факторами

Клиничко-лабораторные показатели	r	p
Уровень ПСА за 3 месяца до операции, нг/мл	0,82	<0,0001
Уровень ПСА до операции, нг/мл	0,26	<0,05
Опухоль верхушки простаты при ТРУЗИ	0,35	<0,007
Объем опухоли, см ³	0,76	<0,005
Степень злокачественности опухоли по шкале Глисона (морфологическое исследование)	0,32	<0,01
Время появления отдаленных метастазов	0,77	<0,005
Объем опухоли	0,57	<0,005

ПСА – простатоспецифический антиген; ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование; r – коэффициент корреляции Пирсона; p – вероятность ошибки принятия нулевой гипотезы.

**Зависимость степени злокачественности по Глисона
от динамики уровня простатоспецифического
антигена перед операцией**

Степень злокачественности опухоли по шкале Глисона (по результатам патоморфологического исследования)	Динамика ПСА до операции			
	отсутствовала (n=4)		выявлена (n=54)	
	абс.	%	абс.	%
3 (n=3)	2	66,7	1	33,3
4 (n=4)	0	0	4	100,0
5 (n=17)	0	0	17	100,0
6 (n=13)	0	0	13	100,0
7 (n=10)	1	10	9	90,0
8 (n=6)	1	16,7	5	83,3
9 (n=5)	0	0	5	100,0

ПСА – простато-специфический антиген.

**Частота недооценки степени злокачественности
опухоли предстательной железы по шкале Глисона
в зависимости от дооперационной динамики
простатоспецифического антигена**

Степень злокачественности по шкале Глисона		Динамика ПСА до операции			
		отсутствовала (n=4)		была выявлена (n=54)	
		абс.	%	абс.	%
Недооценка (число баллов)	1 (n=6)	0	0	6	11,1
	2 (n=10)	1	25	9	16,7
	3 (n=4)	0	0	4	7,4
	4 (n=1)	0	0	1	1,9
совпадение Переоценка (число баллов)	(n=20)	0	0	20	37
	1 (n=11)	0	0	11	20,4
	2 (n=6)	3	75	3	5,6
	3 (n=0)	0	0	0	0

ПСА – простатоспецифический антиген.

ПСА в дооперационном периоде ($\chi^2=4,11$; $p=0,04$; $r_s=0,34$; $p=0,009$).

Данные об изменении уровня ПСА у больных РПЖ до операции дают важную дополнительную прогностическую информацию, которую необходимо учитывать в клинической практике. В частности, быстрое нарастание уровня ПСА в плазме крови у больных перед РПЭ указывает на риск раннего появления отдаленных метастазов. Достоверное нарастание уровня ПСА в течение трех месяцев перед выполнением РПЭ имело место у всех 33 (100%) больных со второй стадией РПЖ и у 21 из 25 (84%) больных с третьей стадией. Таким образом, достоверное увеличение уровня ПСА более характерно для менее высокой стадии опухолевого процесса ($\chi^2=3,45$; $p=0,06$; $r_s=0,31$; $p=0,01$).

В табл. 4 приведены сведения о частоте встречаемости различных значений степени злокачественности опухоли предстательной железы при морфологическом исследовании в зависимости от наличия или отсутствия динамики уровня ПСА в течение 3 месяцев до операции. Из табл. 4 следует, что у тех больных, у которых отмечался значимый прирост уровня ПСА в плазме крови, при мор-

фологическом исследовании определялись более высокие показатели степени злокачественности по шкале Глисона, чем у больных, у которых достоверной динамики содержания ПСА перед операцией отмечено не было ($\chi^2=20,62$; $p=0,002$).

Проанализирована зависимость дооперационной динамики ПСА от точности предсказания степени злокачественности по шкале Глисона при патоморфологическом исследовании. Данные о характере и час-

тоте недооценки или переоценки степени злокачественности опухоли по шкале Глисона в зависимости от предоперационной динамики ПСА представлены в табл. 5. Как следует из данных, приведенных в ней, недооценка степени злокачественности имела место у 1 больного при отсутствии дооперационной динамики уровня ПСА и у 40 больных, у которых наблюдалась такая динамика. Переоценка степени злокачественности имела место у 3 человек при отсутствии достоверной динамики уровня ПСА до операции, тогда как при наличии последней – у 14 человек. Таким образом, при наличии динамики уровня ПСА в течение 3-х месяцев до РПЭ чаще наблюдалась недооценка степени злокачественности опухоли, а при отсутствии такой динамики – ее переоценка ($\chi^2=20,62$; $p=0,002$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Определение уровня ПСА в плазме крови имеет важное значение не только для установления диагноза РПЖ, но и для точного определения стадии (значение ПСА выше при экстракапсулярном распространении новообразования). Более высокий уровень ПСА встречался при степени злокачественности новообразования по шкале Глисона от 8 до 10 баллов, когда велик риск опухолевой прогрессии и метастазирования. Однако более важную прогностическую информацию несет не столько дооперационный уровень ПСА у больных в плазме крови, сколько его динамика в течение 3 месяцев перед РПЭ. В частности, быстрое нарастание уровня ПСА в плазме крови перед РПЭ (выше 2,5 нг/мл в течение 3 месяцев) указывает на риск раннего появления отдаленных метастазов. Это необходимо учитывать при выборе лечебной тактики и планировании РПЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка уровня ПСА в плазме крови и его динамики перед РПЭ лежит в основе прогнозирования исходов хирургического лечения у больных РПЖ и способствует его оптимизации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочеполовых органов: руководство для врачей*. Питер, СПб, 2000; 278–279
2. Kestin LL, Goldstein NS, Vicini FA, Martinez AA. Percentage of positive biopsy cores as a predictor of clinical outcome in prostate cancer treated with radiotherapy. *J Urol* 2002; 168 (5): 1995-1999
3. Rees MA, Resnick MI, Oesterling JE. Use of prostate-specific antigen, gleason score, and digital rectal examination in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urol Clinic N Am* 1997; 24 (2): 379-387
4. Rietbergen JBW, Hoedemaeker RF, Kruger AEB, Kirkels

WJ. The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study. *J Urol* 1999; 161 (4): 1192-1198

5. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM. Preoperative serum prostate specific antigen does not reflect biochemical failure rates after radical prostatectomy in men with large volume cancer. *J Urol* 2000; 164 (5): 1596-1600

6. Noguchi M, Stamey TA, Neal JE, Yemoto CE. An analysis of 148 consecutive transition zone cancer: clinical and histological characteristics. *J Urol* 2000; 163 (6): 1751-1755

7. Боровиков ВП, Боровиков ИП. *Статистический анализ и обработка данных в среде Windows*. Филин, М., 1997; 608

8. Поллард Дж. *Справочник по вычислительным методам статистики*: Пер. с англ. Финансы и статистика, М., 1982; 344

9. Рунион Р. *Справочник по непараметрической статистике*: Пер. с англ. Финансы и статистика, М., 1982; 198

Поступила в редакцию 28.06.2006 г.

Принята в печать 10.09.2006 г.

© Ю.В.Наточин, 2007
УДК 616.61-072.7:92(470.23-2)

Ю.В. Наточин

ИСТОРИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ – ЛЕНИНГРАДЕ

Yu. V. Natochin

THE HISTORY OF INVESTIGATIONS OF KIDNEY FUNCTIONS IN ST. PETERSBURG – LENINGRAD

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

Ключевые слова: почка, история, физиология почки, нефрология, Павлов, Орбели, Гинецинский, Ярошевский.

Key words: kidney, history, nephrology, renal physiology, Pavlov, Orbeli, Ginetsinsky, Yaroshevsky.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие физиологии во многом предопределяет прогресс клинической медицины. Одной из традиций классической физиологии было восприятие организма как целого. Успехи в понимании природы процесса мочеобразования, связанные с работами К.Людвига [1], Р.Гейденгайна [2] и исследователей, приезжавших в их лаборатории из Петербурга, в частности К. Устимовича [3], Н.Введенского. И.П.Павлов писал: «с чувством признательности присоединяю себя к этой группе» [4]. Построение адекватной схемы мочеобразования требовало нового шага – проникновения в природу регуляции функции почек в организме. Для этого необходим был метод, с помощью которого можно было исследовать функции почек у животных не в остром опыте, а без наркоза. Много десятилетий спустя станет понятно, почему в состоянии стресса, в условиях острого опыта, когда в кровь поступают в больших количествах гормоны нейрогипофиза, надпочечников, наступает антидиурез и резко меняется характер деятельности почек. Каждый шаг в науке имеет имя автора. Важнейшую роль играют научные школы, когда исследователей объединяет выдающаяся личность, поэтому обычно школы в науке называют именем их создателя. Однако можно встретить название научной школы по имени города, где сформировалось сообщество исследователей данного направления науки. Безусловно, общение играет большую роль в развитии науки, особенно это имело значение в ту пору, когда не было современных способов информационных технологий. Нет сомнений в том, что Петербург–Ленинград сыграли большую роль в становлении естественных наук и медицины в нашей стране. В 1724 г. в нашем городе была основана

Академия наук, возникли крупнейшие медицинские исследовательские и клинические центры. Данная статья посвящена истории изучения физиологии почки, клинко-физиологических исследований в Петербурге – Ленинграде, формированию организационных форм развития этих исследований, что безусловно оказало влияние на становление таких направлений науки в России, СССР, международном сообществе.

РАЗВИТИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ФИЗИОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ ПОЧКИ

Способ изучения функции почек в хроническом эксперименте был создан И.П.Павловым [5], ко-



Рис. 1. И.П.Павлов (1849–1936). Из фондов музея ВМА.

торый работал в те годы в ВМА у С.П.Боткина. В стенах этой клиники проявляли интерес к проблемам физиологии и патологии почек, целостность организма рассматривали как важнейший принцип для понимания природы здорового и больного человека. В лекциях С.П.Боткина разработаны принципы обследования функционального состояния почек, он разработал методику пальпации почек для диагностики нефроптоза, предложил ряд подходов для классификации заболеваний почек. На основании клинической картины и лабораторных исследований стало возможным распознавание острого гломерулонефрита, амилоидоза почек, хронических интерстициальных и паренхиматозных поражений [6]. Характеризуя хроническую почечную недостаточность, М.В.Яновский, ученик С.П.Боткина, писал, что надежным критерием при оценке функции почек можно считать определение мочевых продуктов в крови [7]. Эти работы отражали уровень развития функциональных исследований в клинике пациентов с заболеваниями почек. Основное внимание тогда уделялось проблемам разлитых болезней почек, к числу которых относили гиперемию и ишемию почек, паренхиматозное воспаление почек, интерстициальное воспаление почек, амилоидоз [8].

Как отмечалось выше, И.П.Павлов разработал способ исследования функции почек у ненаркотизированных собак, предложил метод выведения мочеточников на брюшную стенку [5]. Несколько десятилетий спустя в Ленинграде следующий шаг был сделан учеником И.П.Павлова Л.А.Орбели, который тогда заведовал кафедрой нормальной физиологии в 1 ЛМИ. В 1924 г. он публикует описание метода раздельного выведения мочеточников для изучения функций каждой из почек в хроническом эксперименте [9].

В эти годы вновь возрос интерес к выяснению природы Брайтовой болезни, стали предприниматься попытки оценки функционального состояния почек. Большое внимание уделялось характеристике способности почек к разведению и концентрированию мочи [10, 11]. В клинической нефрологии в СССР в те годы выдающуюся роль сыграли С.С.Зимницкий [11] и Е.М.Тареев [12, 13].

Очевидное значение для оценки функции почек проб Зимницкого, Фольгарта требовало глубоких физиологических исследований природы осморегулирующей функции почек, механизма действия гормонов на почку. Значительный вклад в это направление внес Л.А.Орбели и его сотрудники. Они включились в разработку очень широкого круга проблем физиологии почки. Их объединял Л.А.Орбели, а местом исследования был ряд учрежде-

ний Ленинграда – Физиологический институт им. П.Павлова, Военно-медицинская академия, Научно-исследовательский институт им. П.Ф.Лесгафта. В исследованиях по проблемам физиологии почки в научной школе Л.А.Орбели принимали участие Э.А.Асратян [14, 15], Л.Г.Лейбсон [16, 17], А.Г.Гинецинский [18], А.А.Данилов [19, 20, 21], М.Г.Дурмишьян и Я.А.Эголинский [22], А.А.Михельсон [23, 24, 25], Н.И.Михельсон [26], Б.Д.Кравчинский [27, 28] А.М.Зимкина [29, 30], Ю.А.Клаас [31] и др. Вклад школы Л.А.Орбели [32, 33] в разработку оригинальных подходов изучения физиологии почки может быть кратко резюмирован в следующих положениях: разработка метода изучения функции каждой из почек в хроническом эксперименте, что, в частности, позволило выяснить роль эфферентных нервов в регуляции мочеобразования; выяснение функционального значения различных зон почки в мочеобразовании; исследование роли процесса секреции веществ в почке в процессе образования мочи; изучение способов нейрогуморальной регуляции деятельности почки; изучение этапов эволюции функций почки [34].

В 1939 г. Орбели читал лекции в Ленинграде в Государственном институте для усовершенствования врачей. Одна из них была посвящена функциям почки. Эта лекция была записана и позднее напечатана в его Избранных трудах [35]. В ней он высказывает мысли, созвучные современному пониманию роли почек как важнейшего гомеостатического органа. Даже в наше время, в первом де-



Рис. 2. Л.А.Орбели (1882–1958).

сятилетия XXI в., часто почку рассматривают только как орган мочеобразования, не обращая внимания на ее роль ведущего органа гомеостаза. Нельзя недооценивать значение результатов работ и мыслей Орбели, высказанных еще в конце 30-х гг., для развития физиологии и медицины. В этой лекции Л.А.Орбели говорил: «За чем же «гонится» почка: за тем, чтобы дать мочу определенного состава или за тем, чтобы сохранить плазму? Колебания состава мочи чрезвычайно велики, а плазма крови сохраняет необычайное постоянство» [35, с. 92]. Проблемы интеграции физиологических процессов в организме сохраняют безусловную актуальность в физиологии наших дней. В 40–50-е годы в развитие этого направления включились и внесли большой вклад ученики акад. Л.А.Орбели проф. Б.Д.Кравчинский в ВМА [28, 36, 37] и чл.-корр. АМН СССР А.Г.Гинецинский, который с 1932 г. до 1951 г. возглавлял кафедру нормальной физиологии Педиатрического медицинского института [38], а в 1951–1955 гг. продолжал эти исследования в Новосибирском государственном медицинском институте.

Для клиницистов актуальна проблема влияния патологии одного органа или системы на функции других органов. В этой связи следует вспомнить работу И.Б. Шулуто, который выполнил докторскую диссертацию по проблемам функции желудка при почечной недостаточности. В 1953 г. он завершил работу над рукописью книги «Нефриты», которая, к сожалению, не была опубликована [40].

Новая активная стадия развития нефрологии началась в Ленинграде в середине 50-х гг. XX в. В 1955 г. в Ленинград из вынужденного отъезда в Новосибирский медицинский институт после Объединенной сессии АН СССР и АМН СССР, посвященной физиологическому учению акад. И.П.Павлова и завершившуюся необоснованным разгромом школы Л.А.Орбели, возвращается А.Г.Гинецинский. Он поступает на работу в Лабораторию эволюционной физиологии АН СССР, которую возглавлял акад. Л.А.Орбели. 6 января 1956 г. Президиум АН СССР принял постановление об организации на базе этой лаборатории Института эволюционной физиологии им. И.М.Сеченова АН СССР. В том же году в нем создается Лаборатория эволюции выделительных процессов, которой стал заведовать А.Г.Гинецинский. В ней разрабатываются вопросы эволюции функций почки [41, 42], роли эфферентных нервов в регуляции функций почки [43], выясняется значение гиалуроновой кислоты и гиалуронидазы в механизме действия антидиуретического гормона; в этих исследованиях участвовали Л.Н. Иванова, М.Г.Закс, Л.К.Титова [42].

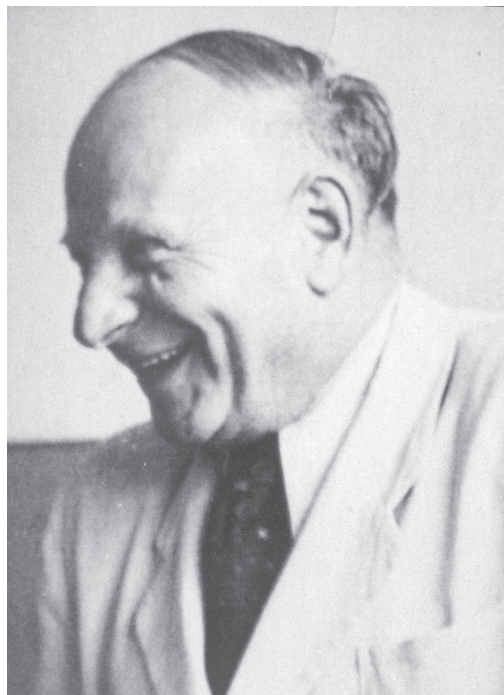


Рис. 3. А.Г. Гинецинский (1895–1962).

Отдельные исследования, посвященные изучению структуры и функции почек, выполнялись в ряде лабораторий и кафедр в Ленинграде. К.М.Быков, И.А.Алексеев-Беркман [44], В.Л.Балакшина [45] показали возможность выработки условного рефлекса на выделение мочи. В анализе механизма рефлекторного изменения объема и состава выделяемой мочи мысль исследователей была обращена на роль эфферентных нервов почки [43], гормонов гипофиза [46] и надпочечников [47].

Новое направление клинико-физиологических исследований было связано в Ленинграде с именем А.Я.Ярошевского. Он проявлял глубокий интерес к проблемам регуляции кроветворения и артериальной гипертензии при изучении проблем нефрологии. В.Н.Черниговский пригласил его возглавить Лабораторию экспериментальной и клинической гематологии в Институте физиологии им. И.П.Павлова АН СССР. В 1963 г. А.Я.Ярошевский был избран заведующим кафедрой пропедевтики внутренних болезней 1 ЛМИ. Его исследования в этих коллективах были посвящены изучению механизмов регуляции эритропоэза. Он показал значение нервных влияний на эритропоэз, привел аргументы в пользу существования активаторов и ингибиторов эритропоэза, роли почек в регуляции выработки эритроцитов [48]. А.Я.Ярошевский заложил в Ленинграде основы прижизненного морфологического исследования почек в клинике, был у истоков создания Института нефрологии в 1 ЛМИ, занимался исследованиями неэкскреторных функций почки [49, 50].

В 1962 г. после кончины А.Г.Гинецинского Лабораторию физиологии выделительных процессов в Институте им. И.М.Сеченова АН СССР возглавил М.Г.Закс. С 1964 г. исследованиями и лабораторией физиологии почки и водно-солевого обмена в этом Институте стал руководить Ю.В.Наточин. В ней в 60–70-е годы были разработаны разнообразные физико-химические методы изучения транспорта ионов в почечных канальцах, регуляции баланса и независимой регуляции ряда катионов в организме при участии почек (атомно-абсорбционная спектрофотометрия, пламенная фотометрия и др.), начато использование модельных объектов для изучения транспорта воды и ионов натрия (эпителиальные слои амфибий – кожа, мочевой пузырь) [51], освоены методы микродиссекции и микропункции нефронов [52]. Результаты этих исследований позволили сформулировать принципы эволюции функции почек [53, 54]. В проведенных экспериментах была показана возможность независимой регуляции транспорта отдельных ионов в почке [53]. Ю.В.Наточин и О.А.Гончаревская участвовали в работе Международной комиссии по созданию новой номенклатуры структур нефрона, стали ее соавторами, она принята в настоящее время [55]. Работы Лаборатории физиологии почки Института эволюционной физиологии и биохимии совместно с Кафедрой пропедевтики внутренних болезней 1 ЛМИ способствовали разработке проблем функциональной нефрологии [56, 57, 58, 59], совместно с ИМБП МЗ СССР были выяснены механизмы изменения водно-солевого обмена в космическом полете человека и обоснованы способы профилактики его нарушений [60, 61]. Особенно существенно отметить публикацию первых отечественных руководств по физиологии почек [62, 63].

Наряду с проблемами клиники и лечения болезней почек, коллектив Института нефрологии СПбГУ и кафедры пропедевтики внутренних болезней, которыми руководил С.И.Рябов, активно проводил исследования по клинической физиологии почки [64, 65]. Особое внимание уделялось вопросам взаимосвязи почек эритронов [66], роли почек в рбмене веществ [67], иммунных процессах [68]. Обширная программа морфо-функциональных исследований почки, издания книг, посвященных различным формам патологии почек, осуществлена Б.И.Шулутко [40, 69], который руководил рядом коллективов нефрологов, активно участвует в жизни нефрологического сообщества. Важно отметить участие, что предметом изучения служат различные аспекты функции почек. Прежде всего следует упомянуть исследования В.А. Ал-

мазова и Е.В. Шляхто о роли почек в связи с регуляцией артериального давления [70], работой Я.Ю.Багрова об их значении при изменении водно-солевого баланса в условиях недостаточности кровообращения [71].

Исследования в области педиатрической нефрологии, функциональных исследований почек активно проводились на кафедре факультативной педиатрии Педиатрического медицинского института, которой заведовала А.А.Валентинович, в середине 70-х гг. XX в. кафедру возглавил А.В.Папаян, в настоящее время ее работой руководит его ученица Н.Д.Савинкова [72]. Исследования в области нефрологии детского возраста осуществлялись в 1ЛМИ под руководством К.М.Сергеевой, а в последние годы Н.Н.Смирновой. Большую исследовательскую работу в области функции почек у детей проводит кафедра педиатрии медицинского факультета СПбГУ под руководством М.В.Эрмана [73, 74].

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ФОРМЫ ОБЪЕДИНЕНИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

В первой половине XX в. в России и затем в СССР результаты изучения физиологии и патологии почек обсуждались на Съездах физиологического общества И.П. Павлова и заседаниях общества терапевтов. Русское физиологическое общество было создано И.П.Павловым в Петрограде в 1917 г. В мае 1921 г. было организовано Петроградское терапевтическое общество им. С.П.Боткина как преемник Общества русских врачей, почетным членом общества был избран акад. И.П. Павлов. Первое научное заседание общества состоялось 28 июня 1921 г. Многие годы вопросы функции почек обсуждались на заседаниях терапевтического общества, подобная ситуация сложилась и в среде физиологов, занимавшихся изучением функции почек, когда доклады представлялись на секционных заседаниях общества. Результаты исследований функции почек обсуждались на Всесоюзных физиологических съездах.

В 60-е гг. XX в. стали активно проходить процессы организационного оформления физиологов и клиницистов, занимающихся проблемами нефрологии. 21 – 22 января 1960 г. на базе Института эволюционной физиологии им. И.М.Сеченова АН СССР в Ленинграде было проведено первое совещание по физиологии почки. Его организовал А.Г. Гинецинский. На нем среди выступивших с докладами были А.Г.Гинецинский, Б.Д.Кравчинский, Е.Б. Берхин, М.Г.Закс, Ю.В.Наточин и др.

В Терапевтическом обществе Ленинграда создается нефрологическая секция во главе с проф.

А.Я.Ярошевским. Большую роль в эффективной работе этой секции сыграла в те годы Е.М.Арьева. В 1969 г. в Ленинграде прошло заседание учредительного съезда нефрологического общества СССР. Было организовано и Ленинградское отделение нефрологического Общества. До настоящего времени нефрологическое общество активно работает в нашем городе, его возглавляли А.Я.Ярошевский, С.И.Рябов, А.В.Смирнов. На его заседаниях периодически заслушиваются доклады, посвященные широкому кругу проблем нефрологии и смежных наук.

В Ленинграде в Научном совете по комплексным проблемам физиологии АН СССР по инициативе акад. В.Н.Черниговского в 1965 г. была создана Проблемная комиссия по физиологии почки и водно-солевого обмена, ее возглавил Ю.В.Наточин. Начинается процесс интеграции исследователей, занимающихся изучением структуры и функции почек, патологии и фармакологии почек. Проблемная комиссия по физиологии почки проводит Конференции и Школы по физиологии почки и водно-солевого обмена. Местом этих собраний выбираются различные города СССР, сама же Проблемная комиссия работала в Ленинграде. Ряд совещаний был проведен в нашем городе, кратко охарактеризуем только эти собрания.

V Всесоюзная конференция по физиологии почек и водно-солевого обмена была организована в Ленинграде 28-30 марта 1978 г., организаторами были Институт нефрологии 1-го ЛМИ и Лаборатория физиологии почки Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова АН СССР. В обсуждении проблем физиологии почки приняли участие Л.Н.Иванова, К.А.Зуфаров, Е.Б.-Берхин, В.В.Виноградов, Г.И.Кокошук и др. С докладами по вопросам физиологии водно-солевого обмена выступали Я.Д.Финкинштейн, А.И.Григорьев, Э.А.Тотрова, Н.Н.Пронина, Л.И.Курдубан. Разностороннее обсуждение касалось проблем клинической физиологии почки, которое вели М.Я.Ратнер, С.И.Рябов, М.С.Игнатова, А.В.Папаян. III Всесоюзная школа по физиологии почки и водно-солевого обмена проходила в Ленинграде с 15 по 24 марта 1982 г., оргкомитет возглавлял С.И.Рябов, совет Школы Е.М.Тареев и Ю.В.Наточин.

С этого времени начались регулярные заседания клиницистов-нефрологов, на которые всегда приглашались и принимали в них активное участие физиологи. Тяжелая болезнь А.Я.Ярошевского привела к трагическому исходу. После его кончины в 1970 г. кафедру пропедевтики возглавил М.Л.Щерба профессор С.И.Рябов. В 1971 г. он был избран председателем нефрологической секции терапев-

тического общества, секретарем стала В.А. Рабухина. В 2001 г. кафедру пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ и Нефрологическое общество Санкт-Петербурга возглавил профессор А.В. Смирнов.

В декабре 1969 г. Ленинграде состоялся Учредительный съезд Всесоюзного научного общества нефрологов СССР, председателем общества был избран акад. АМН СССР Е.М.Тареев. В состав первого президиума Общества от Ленинградского отделения вошли А.Я.Ярошевский и Ю.В.Наточин, во время последующих съездов от Ленинграда (Петербурга) были избраны в Президиум общества С.И.Рябов, А.В.Смирнов. I-ый Всесоюзный съезд нефрологов проходил 1-4 октября 1974 г. в Минске.

В Ленинграде работа городского нефрологического семинара началась в 1966 г. в Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова АН СССР (рук. Ю.В.Наточин). В обсуждении проблем физиологии и клиники принимали участие Б.Б.Бондаренко, М.Б.Тартаковский, А.К.Мерзон и многие другие клиницисты и исследователи функции почек Петербурга, различных городов нашей страны и других стран. Такие семинары продолжают, как будет сказано ниже, в иной форме по настоящее время. В 70-80-е гг. на них выступали с докладами выдающиеся исследователи нашей страны и ведущих школ различных стран, в том числе F.Morel (Франция), Black, H. De Wardener (Великобритания), H.Valtin, K.Thurau, K.Ullrich, W.Kriz (Германия), H.Valtin, R.Nays (США) и др.

В течение последних 14 лет в ежегодно с начала 90-х гг. в Санкт-Петербурге С.Г.Боровой и К.Я.Гуревич проводят в июне Нефрологический семинар и Международную нефрологическую конференцию «Белые ночи». В ее работе принимают участие специалисты не только нашего города, но и многих регионов России, с докладами выступают нефрологи ряда стран. Наряду с проблемами клинической нефрологии, гемодиализа обсуждаются вопросы физиологии почки и водно-солевого обмена.

В середине 70-х гг. в Ленинграде была предложена и реализована еще одна форма коллегиального обсуждения проблем физиологии и патологии почки в сочетании с своеобразным консилиумом, получившая название Школа нефролога. Она начала работать в 1975 г. и явилась совместным проектом Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова АН СССР и 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И.П.Павлова, руководили работой Школы в тече-

ние почти 10 лет Ю.В.Наточин и С.И.Рябов. Заседания проходили раз в 2 недели, на одном заседании читались лекции по физиологии и патофизиологии почки, клинике заболеваний почки, разностронне обсуждались эти проблемы, а 2 недели спустя заседание посвящалось детальному обсуждению сложных форм патологии, проводился клинический разбор наиболее трудных форм патологии с демонстрацией больного. В 1975-76 гг. с лекциями выступали Б.Б.Бондаренко, В.Н.Ткачук, в 1976-77 гг. – В.В.Ставская, Р.Б.Минкин, Б.И.Шулутко, Я.Ю.Багров, в 1978-79 гг. Н.А.Томилина, В.Я.Плоткин и др. После длительного перерыва Школа нефролога возродилась в 2002 г., ее стали вести на базе Института нефрологии Ю.В.Наточин, А.В.Смирнов. Большой вклад в ее работу вносит проф. А.М. Есаян. Разработана программа 2-х летнего цикла, охватывающего основные вопросы нефрологии и позволяющая по успешному завершению цикла выдавать дипломы врача-нефролога государственного образца.

Представленные выше материалы служат лишь кратким введением в будущую историю развития нефрологии в Санкт-Петербурге, некоторых собраниях (конференциях, школах), именах некоторых выступавших, рассматриваемых проблемах, но отнюдь не о деталях обсуждавшихся вопросов. В списке литературы можно найти точное описание источников, где опубликованы упоминаемые материалы.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 05-04-49836), программы «Ведущие научные школы» (проект НШ-6576.2006.4.) и программы ОБН РАН «Физиологические механизмы регуляции внутренней среды», 2006 г.

Благодарность руководству музея ВМА МО РФ за предоставление фотографии И.П.Павлова для публикации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ludwig C. Nieren und Harnbereitung. – In: *Handwörterbuch der Physiologie*. Braunschweig, 1844, 2: 628 – 640
2. (Heidenhain R.) Гейденгайн Р. Физиология отделительных процессов. – В: *Руководство по физиологии*. Главн. СПб Военно-мед. управление, 1886; 5(1):1–566
3. Устимович К. Экспериментальные исследования теории мочевого выделения. Дис. СПб., 1873; 34
4. Павлов И.П. Памяти Р.Хейденгайна. В: Павлов И.П. *Избранные труды*. М., Медицина, 1999; 245–256
5. Павлов И.П. К методу собирания мочи. *Еженед. клин. газ.*, 1883, № 30; 479–480. Павлов И.П.: Полн. Собр. Тр. М., Л., Изд-во АН СССР, 1949; 5: 61–63
6. Боткин С.П. *Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции*. М., 1950
7. Яновский М.В. *Курс общей терапии*. СПб, 1900; 245–256

8. Bartels C. *Руководство к болезням мочевого аппарата*. Изд. врача Б.Хавкина, Харьков, 1880; 431
9. Орбели Л.А. Раздельное выведение натуральных отверствий мочеточников как метод для изучения функции почек. *Изв. науч. ин-та им. П.Ф.Лесгафта* 1924; 8: 375–380
10. Volhard F, Fahr Th. *Брайтова болезнь почек*. Белтре-стпечать, Минск, 1923; 343
11. Зимницкий С.С. *Болезни почек (Брайтова болезнь)*. Комбинат изд. и печати ТССР, Казань, 1924; 272
12. Тареев Е.М. *Анемия брайтиков*. М., 1929
13. Тареев Е.М. *Болезни почек*. М., 1936
14. Асратян Э. Влияние частичной резекции почки на ее функцию. *Изв. Науч. ин-та им. П.Ф.Лесгафта* 1929; 15(1–2): 259–306
15. Асратян Э. К вопросу о выделении мочевины почками. *Изв. Науч. ин-та им. П.Ф.Лесгафта* 1934; 17–18: 221–242
16. Лейбсон Л.Г. О нервной регуляции почечной деятельности. Сообщение 1. Влияние односторонней перерезки п. splanchnici на деятельность соответствующей почки у собаки с раздельно выведенными мочеточниками. *Русск Физиол журн* 1926; 9 (2): 265–314
17. Лейбсон Л.Г. О нервной регуляции почечной деятельности. Сообщение 2. Об условнорефлекторной анурии. *Русск Физиол журн* 1927; 10 (3–4): 181–190
18. Гинецинский А.Г., Лейбсон Л.Г. О нервной регуляции почечной деятельности. Сообщ. 3. К вопросу о механизме рефлекторной анурии. *Русск Физиол журн* 1929; 12 (2): 159–171
19. Данилов А.А. Влияние декорткации почки на ее функцию. Сообщение 1. *Изв. Науч. ин-та им. П.Ф.Лесгафта* 1927; 13 (2): 17–41
20. Данилов А.А. Влияние декорткации почки на ее функцию. *Изв. Науч. ин-та им. П.Ф.Лесгафта* 1928; 14 (1–2): 119–146
21. Данилов А.А. К вопросу о влиянии Hypophysis cerebri на водно-солевой обмен. Сообщ. 3. Влияние инъекций экстрактов из задней доли гипофиза на работу почек. *Изв. Науч. ин-та им. П.Ф.Лесгафта* 1934; 17–18: 113–181
22. Дурмишьян М.Г., Эголинский Я.А. Взаимоотношение между лимфообразованием и мочеотделением. Сообщение 3. Влияние перерезки и раздражений блуждающих нервов на лимфообразование, мочеотделение и хлориды лимфы, крови и мочи. *Изв. Науч. ин-та им. П.Ф.Лесгафта* 1938; 21 (1–2): 175–184
23. Михельсон А.А. Влияние удаления мозгового слоя почки на ее функцию. Сообщение 1. *Изв. Науч. ин-та им. П.Ф.Лесгафта* 1927; 13 (2): 43–68
24. Михельсон А.А. Влияние удаления мозгового слоя почки на ее функцию. Сообщение 2. *Изв. Науч. ин-та им. П.Ф.Лесгафта* 1928; 14 (1): 113–120
25. Михельсон А.А. Сравнительное изучение функций нормальных и денервированных почек. *Изв. Науч. ин-та им. П.Ф.Лесгафта* 1934; 17–18: 183–220
26. Михельсон Н.И. К вопросу о механизме эмоциональной анурии. *Мед биол журн* 1930; 1–2: 74–83
27. Кравчинский Б.Д., Резникова Л.О., Штейнгарт К.М. Эволюция функции почек в онтогенезе. Тр. 7-го Всесоюз. Съезда физиол., биохим., фармакол., 1947; 645–646
28. Кравчинский Б.Д., Резникова Л.О., Штейнгарт К.М. Эволюция функции почек в онтогенезе. *Тр Военно-мед Акад* 1947; 42: 177–195
29. Зимкина А.М., Михельсон А.А. Реакция почек на различные водно-солевые нагрузки. Сообщение 1. Реакция почек на различные водно-солевые нагрузки в условиях относительного покоя. *Физиол журн СССР* 1932; 15 (5): 354–365
30. Зимкина А.М., Михельсон А.А. Реакция почек на различные водно-солевые нагрузки. Сообщение 2. Реакция почек на водно-солевые нагрузки у животного, поставленного в условия мышечной работы. *Физиол журн СССР* 1932; 15 (5): 366–379
31. Клаас Ю.А. К вопросу о выведении хлоридов почкой лягушки. *Физиол журн СССР* 1933; 16 (5): 805–811

32. Орбели ЛА. К физиологической хирургии почек. *Вестн Хирургии* 1927; 9 (25): 42–49
33. Орбели ЛА. О нервном и гуморальном механизмах регуляции функций. *Социальная реконструкция и наука* 1934; (8): 23–32
34. Наточин ЮВ. Л.А.Орбели и развитие физиологии почки. В кн.: *Развитие научного наследия Л.А.Орбели*. Наука, Л., 1982; 213–223
35. Орбели ЛА. *Физиология почек*. Избр. Тр. Наука, М.; Л., 1966; 4: 85–106
36. Кравчинский БД. *Современные основы физиологии почек*. Л., 1958; 364
37. Кравчинский БД. *Физиология водно-солевого обмена жидкостей тела*. ГИМЛ, Л., 1963; 312
38. Гинецинский АГ. Функция почек в раннем постнатальном периоде. *Усп Соврем Биол* 1952; 33(2): 233–259
39. Гинецинский АГ. Эволюция водовыделительной функции почек. *Физиол Журн СССР* 1959; 45: 761–770
40. Шулутко БИ. *Нефрология 2002. Современное состояние проблемы*. Ренкор, СПб, 2002
41. Гинецинский АГ. *Об эволюции функций и функциональной эволюции*. Изд-во АН СССР, М.; Л., 1961; 24
42. Гинецинский АГ. *Физиологические механизмы водно-солевого равновесия*. Изд. АН СССР, М.; Л., 1963; 427
43. Гинецинский АГ, Васильева ВФ, Закс МГ, Соколова ММ. О значении эфферентных нервов для деятельности почек. В: *Проблемы эволюции физиологических функций*. М.; Л., 1958; 17–37
44. Быков КМ, Алексеев-Беркман ИА. Образование условных рефлексов на мочеотделение. Тр. 2-го Всесоюз. Съезда физиологов, 1926; 134
45. Балакшина ВЛ. О механизме условно-рефлекторной деятельности. Тр. *Физиол. ин-та ЛГУ* 1936; 17: 61–108
45. Галицкая НА. К вопросу о влиянии гипофиза на деятельность почек у лягушек. *Изв. Науч. ин-та им. П.Ф.Лесгафта* 1940; 32: 296–303
46. Кисель ЗМ. О влиянии надпочечника на функцию одноименной почки. *Русск Физиол Журн* 1924; 7 (1–6): 243–255
47. Черниговский ВН, Шехтер СЮ, Ярошевский АЯ. *Регуляция эритропоэза*. Наука, Л., 1967; 102
48. Ярошевский АЯ. *Клиническая нефрология*. Медицина, Л., 1971; 424
49. Ярошевский АЯ, Жаворонкова ЕК. *Почки и свертываемость крови*. Наука, Л., 1972; 176
50. Наточин ЮВ, Чапек К. *Методы исследования транспорта ионов и воды. Почечные каналцы, кожа, мочевой пузырь*. Наука, Л., 1976; 220
51. Гончаревская ОА. Микропункционное исследование действия катехоламинов на проксимальную реабсорбцию у миноги *Lampetra fluviatilis*. *Журн Эвол Биох Физиол* 1981; 17(3): 305–306
52. Наточин ЮВ. *Ионорегулирующая функция почки*. Наука, Л., 1976; 268
53. Natocnin YuV. Evolutionary aspects of renal function. *Kidney Int* 1996; 49:1539–1542
54. Natochin YuV, Chernigovskaya TV. Evolutionary Physiology: History, Principles. *Comp Biochem Physiol* 1997; 118A: 63–79
55. Kriz W, Bulger RE, Burg MB et al. Standard nomenclature for structure of the kidney. *Kidney Int* 1988; 33: 1–7
56. Рябов СИ, Наточин ЮВ. *Функциональная нефрология*. Лань, Л., 1997; 304
57. Рябов СИ, Наточин ЮВ, Бондаренко ББ. *Диагностика болезней почек*. Медицина, Л., 1979; 256
58. Каюков ИГ, Дегтерева ОА, Никогосян ЮА, Рогачев БВ, Ермаков ЮА. Функциональное состояние почек при нефротическом синдроме. В: Рябов СИ, ред. *Нефротический синдром*. Гиппократ, СПб, 1992; 181–196
59. Эмануэль ВЛ. *Осмометрия в клинической лабораторной диагностике*. СПбГМУ, СПб, 1995; 32
60. Наточин ЮВ, Соколова ММ, Васильева ВФ, Балаховский ИС. Исследование функции почек у экипажа космического корабля «Восход». *Косм Исслед* 1965; 3(6): 937–939
61. Leach Huntoon CS, Grigoriev AI, Natochin YuV. Fluid and electrolyte regulation in spaceflight. *Am Astron Soc Publ San Diego*, 1998; 219
62. Наточин ЮВ, ред. *Физиология почки*. В сер. *Руководство по физиологии*. Наука, СПб, 1972; 398
63. Наточин ЮВ, ред. *Физиология водно-солевого обмена и почки*. В сер. *Основы современной физиологии*. Наука, СПб, 1993; 576
64. Рябов СИ, ред. *Хроническая почечная недостаточность*. Медицина, Л., 1976; 624
65. Рябов СИ, Шостка ГД. *Эритроцит и почка*. Наука, Л., 1985; 222
67. Рябов СИ, Кожевников АД. *Почки и обмен веществ*. Наука, Л., 1980; 168
68. Рябов СИ, Ракитянская ИА, Шутко АН. *Почки и система иммунитета*. Наука, Л., 1989; 150
69. Шулутко БИ. *Артериальная гипертензия 2000*. Ренкор, СПб, 2001; 382
70. Алмазов ВА, Шляхто ЕВ. *Артериальная гипертензия и почки*. Изд. СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, СПб, 1999; 296
71. Багров ЯЮ. *Водно-солевой гомеостаз при недостаточности кровообращения*. Наука, Л., 1984; 184
72. Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста*. Сотис, СПб, 1997; 720
73. Эрман МВ. *Нефрология детского возраста в схемах и таблицах*. Спецлит, СПб, 1998; 414
74. Эрман МВ. *Лекции по педиатрии*. Фолиант, СПб, 2001; 480

Поступила в редакцию 22.11.2006 г.

Принята в печать 20.12.2006 г.

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях, методы эфферентной терапии и т.д.). Журнал представляет информацию в следующем виде:

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения
- Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.)
- Материалы для последипломного образования по нефрологии
- Реклама.

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, выполненные преимущественно по заказам редакции.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12 через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210х295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста.

Текст и таблицы должны быть продублированы на дискете (3,5 дюйма)! Текстовый файл должен иметь расширение, соответствующее тому редактору, в котором он был набран (ТХТ или DOC), в нем не должно быть переносов, имена файлов должны быть латинскими. Желательно не выравнивать правую границу текста, не делать в набранном тексте никаких выделений (полужирный шрифт, курсив и т.д.). Все выделения следует отмечать в распечатке. Не надо вводить нецифровые символы (квадраты, кружки и т.д.).

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) введение; 5) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); 6) результаты; 7) обсуждение; 8) заключение; 9) таблицы; 10) подписи к рисункам; 11) иллюстрации; 12) библиографический список; 13) сведения об авторах.

Для обзоров, лекций, дискуссионных статей наличие реферата не требуется. Рубрикация этих работ может быть произвольной.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10 – 15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6 – 8 страниц, лекций и обзоров – 20 – 25 страниц.

При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной 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 диске 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 гляцевой бумаге). 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 диске 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 журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45861 КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ:		Абонемент на газету 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 журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45861 ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860		Доставочная карточка на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45861 ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860																																																	
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		количество комплектов:									
	наименование издания											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Куда		почтовый индекс		адрес							
	Кому		фамилия, инициалы									

	Доставочная карточка на газету журнал		индекс издания									
			47959									
	НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов									
	наименование издания											
	Стоимость подписки руб. коп.		Количество комплектов									
	на 200 год по месяцам											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Куда		почтовый индекс		адрес							
Кому		фамилия, инициалы		Телефон:								