

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2004

SAINT PETERSBURG PAVLOV STATE
MEDICAL UNIVERSITY

NORTH-WEST NEPHROLOGY
AND DIALYSIS ASSOCIATION

«MEDELEN» Ltd.

NEPHROLOGY

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

Editor-in-Chief

A.V.Smirnov

Vice Editors

A.M.Essaian, I.G.Kayukov

Editorial Board

S.Kh.Al-Shukri, A.L.Ariev, R.V.Babakhanyan, V.A.Dobronravov,
V.M.Ermolenko, V.V.Levanovich, N.A.Mukhin,
A.Sh.Rumyantsev, N.N.Smirnova, N.D.Savenkova,
A.N.Shishkin, O.D.Yagmourov

Executive Secretary

I.I.Trofimenko

Editorial advisory board

A.Gadaev (Tashkent, Uzbekistan), K.Ya.Gurevich (St.Petersburg, Russia), E.E.Zvartau (St.Petersburg, Russia), 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), V.I.Polushin (Pskov, Russia), B.Rutkowski (Gdansk, Poland), 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)

Volume 8 • № 1 • 2004

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
ST.PETERSBURG • 2004

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

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ
НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

АОЗТ «МЕДЕЛЕН»

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

Главный редактор

А.В.СМИРНОВ

Заместители главного редактора

А.М.Есяян, И.Г.Каюков

Редакционная коллегия

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

Ответственный секретарь

И.И.Трофименко

Редакционный совет

А.Гадаев (Ташкент, Узбекистан), К.Я.Гуревич (Санкт-Петербург, Россия), Э.Э.Звартау (Санкт-Петербург, Россия), Б.Г.Лукичев (Санкт-Петербург, Россия), А.М.Маклеод (Абердин, Великобритания), А.В.Набоков (Ганновер-Мюнден, Германия), Ю.В.Наточин (Санкт-Петербург, Россия), Д.Н.Паскалев (Варна, Болгария), В.Я.Плоткин (Санкт-Петербург, Россия), В.И.Полушин (Псков, Россия), Б.Рутковский (Гданьск, Польша), 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)

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2004

Том 8 • № 1 • 2004

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

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации
по печати. Свидетельство № 016290 от 30.06.97.
Сдан в набор 04.02.2004. Подписан в печать 12.03.2004.
Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 7. Тираж 600 экз.

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

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

© НЕФРОЛОГИЯ, 2004

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

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ДОБРОНРАВОВ В.А., ЦАРЬКОВА О.В.
Блокаторы кальциевых каналов
в нефропротекции

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

МОСИНА Н.В., ЕСАЯН А.М.
Артериальная гипертензия и протеинурия –
важнейшие факторы прогрессирования
почечной недостаточности

КУЗЬМИН О.Б., ПУГАЕВА М.О.
Нейрогуморальный дисбаланс как
причина дисфункции почки при первичной
артериальной гипертензии

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования**

ДОБРОНРАВОВ В.А., СМЕРНОВ А.В., ДРАГУНОВ С.В.,
ЗВЕРЬКОВ Р.В., ЕВДОКИМОВА Т.В.
Эпидемиология хронической болезни почек
в Вологодской области

ГРИГОРЬЕВА Н.Д., КУЧЕРА А.Г.
Влияние длительного приема соевого
изолята «Supro-760» на антропометрические
показатели больных, получающих лечение
хроническим гемодиализом

ГОЖЕНКО А.И., ДОЛОМАТОВ С.И., ЗУБКОВА Л.П.,
ЗУБКОВА Ю.В., ДОЛОМАТОВА Е.А.
Влияние приема янтарной кислоты
на функциональное состояние почек у детей,
подвергшихся хроническому воздействию
ионизирующих излучений

ВАСИЛЬЕВА И.А., ДОБРОНРАВОВ В.А.,
БАБАРЫКИНА Е.В.
Факторы, влияющие на трудовую занятость
больных молодого возраста, находящихся
на лечении хроническим гемодиализом

ИГНАТЕНКО Г.А., МУХИН И.В., КОШЕЛЕВА Е.Н.,
ПИЛИПЕНКО В.В., ГРУШИНА М.В.
Влияние гипотензивных препаратов
на ремоделирование левого желудочка
у больных хроническим гломерулонефритом

Экспериментальные исследования

ГОЖЕНКО А.И., ДОЛОМАТОВ С.И.,
ГОНЧАРОВА Л.В., ДОЛОМАТОВА Е.А.
Нарушения функционального состояния
почек крыс при введении четыреххлористого
углерода

СМЕРНОВ А.В., ЧУРИНА С.К., ПАРАСТАЕВА М.М.,
ИВАНОВА Г.Т., БЕРЕСНЕВА О.Н., КАЮКОВ И.Г.
Влияние минерального состава питьевой воды
на прогрессирование экспериментальной
уремии у крыс

LEADING ARTICLE

7 DOBRONRAVOV V.A., TSARKOVA O.V.
Calcium channel blockers in nephroprotection

REVIEWS AND LECTURES

22 MOSINA N.V., ESSAIA N.A.M.
Arterial hypertension and proteinuria as the most
important factors in the progression of renal failure

29 KUZMIN O.B., PUGAEVA M.O.
Neurohumoral dysbalance as a cause of renal dysfunction
in primary arterial hypertension

**ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations**

36 DOBRONRAVOV V.A., SMIRNOV A.V., DRAGUNOV S.V.,
ZVERKOV R.V., EVDOKIMOVA T.V.
The epidemiology of chronic kidney disease
in Vologda oblast

42 GRIGORIEVA N.D., KUCHER A.G.
Effects of continuous consumption of soy isolate
«Supro-760» on anthropometrical indices
of patients on chronic
hemodialysis

51 GOZHENKO A.I., DOLOMATOV S.I., ZUBKOVA L.P.,
ZUBKOVA Yu.V., DOLOMATOVA E.A.
Effects of succinic acid on kidney
function in children exposed to
chronic ionizing radiation

56 VASILIEVA I.A., DOBRONRAVOV V.A.,
BABARYKINA E.V.
Factors affecting employment of young patients
undergoing chronic hemodialysis treatment

62 IGNATENKO G.A., MUKHIN I.V., KOSHELEVA E.N.,
PILIPENKO V.V., GRUSHINA M.V.
Effects of hypotensive drugs on remodeling
of the left ventricle in chronic glomerulonephritis
patients

Experimental investigations

67 GOZHENKO A.I., DOLOMATOV S.I., GONCHAROVA L.V.,
DOLOMATOVA E.A.
Impairments of the functional state of rats'
kidneys after injection of carbon
tetrachloride

71 SMIRNOV A.V., CHURINA S.K., PARASTAEVA M.M.,
IVANOVA G.T., BERESNEVA O.N., KAYUKOV I.G.
Effects of mineral content of drinking water on the
progression of experimental uremia in rats

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ**Актуальные проблемы урологии**

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., АНТОНОВ А.В.,
НОВИКОВ П.Б., ОСТРОВСКАЯ А.А.
Новые возможности в лечении мочекаменной
болезни

АНТОНОВ А.В.
Наш опыт первых 200 эндовидеохирургических
операций на верхних мочевых путях

АНТОНОВ А.В.
Осложнения эндовидеохирургических
операций на почках и мочеточниках

**ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПО НЕФРОЛОГИИ**

ШУЛУТКО Б.И., МАКАРЕНКО С.В.
Тубулоинтерстициальные воспалительные
заболевания почек

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

МИХЕЕВА Ю.С., ЗАХАРОВА О.В.,
БУТЕНКО М.В.
Случаи диагностики и лечения рака
у больных на хроническом гемодиализе

ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

СМИРНОВ А.В.
Хроническая болезнь почек или хроническое
заболевание почек?

ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

СТЕЦЮК Е.А.
Малобелковая диета приказывает долго жить

КУЧЕР А.Г.
Комментарий: слухи о кончине малобелковой
диеты сильно преувеличены

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

77 AL-SHUKRI S.Kh., ANTONOV A.V., NOVIKOV P.B.,
OSTROVSKAYA A.A.
New perspectives in treatment of urolithiasis

80 ANTONOVA V.
Our first experiences with 200 endovideosurgical
operations on upper urinary tracts

84 ANTONOVA V.
Complications of endovideosurgical operations on
kidneys and ureters

**PROGRAM OF CONTINUOUS
POSTGRADUATE EDUCATION ON
NEPHROLOGY**

89 SHULUTKO B.I., MAKARENKO S.V.
Tubulointerstitial inflammatory diseases
of the kidneys

PRACTICAL NOTES

98 MIKHEEVA Yu.S., ZAKHAROVA O.V.,
BUTENKO M.V.
Cases of diagnosis and treatment of cancer in chronic
hemodialysis patients

QUESTIONS AND ANSWERS

101 SMIRNOV A.V.
How may English term «chronic kidney disease» be
translated into Russian?

DISCUSSION AND INFORMATION

103 STETSYUK E.A.
Low protein diet is going to die out

105 KUCHERA G.
Comments: rumors about the decease of the low protein
diet are grossly exaggerated

© В.А.Добронравов, О.В.Царькова, 2004
УДК 611.61:546.41.015.23

В.А. Добронравов, О.В. Царькова

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ В НЕФРОПРОТЕКЦИИ

V.A. Dobronravov, O.V. Tsarkova

CALCIUM CHANNEL BLOCKERS IN NEPHROLOGY

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

Ключевые слова: блокаторы кальциевых каналов, хроническая болезнь почек, нефропротекция.

Key words: calcium channel blockers, chronic kidney disease, nephroprotection.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) применяются в клинической практике в течение почти трех последних декад. Основами для применения БКК является важная роль внутриклеточного содержания Ca^{2+} и Ca^{2+} -каналов в контроле сосудистого тонуса, работе почек и ряде клеточных функций. Основой для рационального использования БКК в нефрологической практике являются накопленные к настоящему времени данные о физиологии клеточных механизмов транспорта Ca^{2+} , биологических эффектах, опосредованных Ca^{2+} -каналами и механизмов действия этой группы препаратов.

Внутриклеточный Ca^{2+} , Ca^{2+} -каналы и типы БКК

Внеклеточная концентрация Ca^{2+} превышает внутриклеточную более чем в 12000 раз (1.25 ммоль vs 100 нмоль) из-за низкой проницаемости плазматической мембраны для Ca^{2+} и наличия активных механизмов выделения Ca^{2+} из клетки, таких как Ca^{2+} -АТФаза [1]. Эти структуры локализованы и на мембране клетки и в эндоплазматическом ретикулуме, откуда Ca^{2+} поступает в цитоплазму [2]. Дальнейшее накопление Ca^{2+} может происходить в митохондриях, захват которыми иона Ca^{2+} происходит при его высокой внутриклеточной концентрации [1]. Управление потоками Ca^{2+} , таким образом, является решающим моментом в регуляции внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , так как любое внезапное увеличение проницаемости плазматических мембран или мембран органелл может привести к резкому увеличению содержания цитоплазматического Ca^{2+} . Подобные ситуации могут произойти под действием ряда физиологических условий с изменениями внутрикле-

точного Ca^{2+} , как сигнального механизма [1]. Значительное количество Ca^{2+} -связывающих белков модифицируют свои функции через изменения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , активирующей или инактивирующей такие процессы, как соединение контрактильных протеинов, ионный транспорт, синтез белка, процессы секреции, синтез ДНК и апоптоз. Критическое повышение внутриклеточного Ca^{2+} может приводить к повреждению клетки и ее гибели вследствие чрезмерной ее активации при недостаточном энергетическом обеспечении [3].

В настоящее время известно более трех десятков биологически активных веществ, которые могут опосредовать изменение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Так, к повышению внутриклеточного Ca^{2+} в гладкомышечных клетках приводят биогенные амины (катехоламины, гистамин, серотонин), пептидные гормоны (вазопрессин, ангиотензин II (АТII)), простагландин $\text{F}_{2\alpha}$, тромбоцитарный фактор роста, тромбин, АТФ, АДФ и некоторые другие. Существует также большое число агонистов, препятствующих росту уровня внутриклеточного Ca^{2+} . К их числу относятся простагландин E_1 , простагландин, подавляющие повышение концентрации Ca^{2+} в тромбоцитах, предсердный натрийуретический гормон, снижающий концентрацию Ca^{2+} в гладкомышечных клетках сосудов, дофамин, ингибирующий вход Ca^{2+} в нервные клетки через потенциал-управляемые каналы и другие агонисты. В некоторых случаях агонисты не вызывают увеличения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , но обладают способностью увеличивать чувствительность клеток к индукторам повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} .

Диффузия ионов внутрь клетки происходит через каналы. Ионные каналы представляют собой макромолекулярные белки, которые рассекают фосфолипидный бислой клеточной мембраны. Ca^{2+} -каналы имеют некоторые особенности. Ток Ca^{2+} в каналах, расположенных в миокарде, протекает намного медленнее, чем натриевый ток, поэтому они называются каналами медленного входящего тока; их порог активации начинается при потенциале мембраны около -50 мВ, тогда как натриевых около -70 мВ. Каждый канал пропускает около 30 000 ионов Ca^{2+} в секунду, пик Ca^{2+} -тока наступает в течение 2-3 мс; константа времени инактивации равна 5-80 мс.

Ca^{2+} -каналы разделяются на четыре основных типа: L, T, N и P. Два первых локализируются в основном в сердце и сосудах, два последних – в нервной системе, где выполняют важную роль в высвобождении нейромедиаторов [4]. L-тип канала (long-lasting) характеризуется медленной кинетикой, активируется при повышенной разности потенциалов и длительно сохраняется в этом состоянии. Именно этот тип Ca^{2+} -каналов регулирует вход Ca^{2+} в гладкомышечные волокна, влияя на процесс их сокращения, инактивируется БКК, а активируется катехоламинами. L-тип Ca^{2+} -каналов, весьма распространенный в пределах сосудистой системы, был изолирован и клонирован [5]. Этот канал включает 5 субъединиц, обозначаемых как α_1 α_2 β γ δ . α_1 -субъединица является ответственной за открытие канала и его вольтаж-зависимость. Она имеет рецепторы связывания БКК. Данные рецепторы, имеющие разную локализацию в пределах канала, связывают препараты, которые относятся к различным типам БКК. Возможно, этим определяются некоторые особенности биологических эффектов БКК. Так, например, дилтиазем ингибирует митохондриальный Na-Ca^{2+} обмен, что является уникальным свойством среди БКК [6]. Ca^{2+} -каналы имеют неравномерное распределение и различное связывание в пределах сердечно-сосудистой и нервной систем [7–9]. Более того, плотность мест связывания БКК с Ca^{2+} -каналом является непостоянной величиной. Так, показано, что плотность мест связывания БКК в сердце увеличивается с возрастом, при артериальной гипертензии, денервации, отравлении свинцом, гипертиреозидизме, употреблении алкоголя. К уменьшению плотности мест связывания приводит ишемия, гипотиреоз, прием резерпина, длительное лечение БКК (возможно, в связи с развитием толерантности). Теоретически с этими обстоятельствами, по крайней мере отчасти, может быть связана различная выраженность биологических

эффектов БКК в разных экспериментальных моделях и клинических ситуациях.

Ca^{2+} -каналам T-типа свойственна более быстрая кинетика, возбуждение при небольшой разности потенциалов и быстрая дезактивация. Он и не блокируется органическими и большинством неорганических БКК, но блокируется никелем и тетраметином. Ca^{2+} -каналы T-типа широко распространены в узловых и эмбриональных кардиомиоцитах, имеют место в СА и АВ узлах, клетках Пуркинье, но в отличие от L-типа их нет в нормальных ventрикулоцитах взрослых и они не играют значительной роли в регуляции сократимости миоцитов. В гладких мышцах сосудов Ca^{2+} каналы T-типа влияют на фармако-механические процессы и гладкомышечное сокращение, и таким образом поддерживают сосудистый тонус. Каналы T-типа обнаруживаются в быстро пролиферирующих и гипертрофированных клетках, что делает возможным их участие в клеточном росте и пролиферации, а их блокада может предотвратить чрезмерную пролиферацию ткани в условиях повреждения [10,11].

Выделяют неорганические и органические БКК. К неорганическим относятся ионы кобальта, никеля, лантана и марганца – из-за их токсичности используются только в лабораторных исследованиях. Они вызывают «физическую закупорку» Ca^{2+} -каналов, тогда как органические БКК, применяемые в клинической практике, изменяют только их функциональные свойства.

В современной клинической практике используют БКК L-типа. К ним относятся производные фенилалкиламина (верапамил, галлопамил, анипамил, девапамил и др.); производные дигидропиридина (нифедипин, амлодипин, исрадипин, фелодипин, нисолдипин, нитрендипин, никардипин и др.); производные бензотиазепина (дилтиазем, клентиазем и др.); производные флунаризина (циннаризин). Представителем БКК T-типа является мибефрадил. В терапевтических дозах он действует преимущественно на каналы T-типа и только в более высоких дозах в одинаковой мере инактивирует каналы T- и L-типа [12]. После экспериментальных исследований на этот препарат возлагали большие надежды, однако в настоящее время клиническое применение мибефрадила приостановлено из-за серьезных побочных эффектов, связанных с взаимодействием с другими лекарствами [13,14,15]. Существуют и относительно недавно разработанные БКК, обладающие приблизительно одинаковыми эффектами в отношении каналов T- и L-типа – нивалдипин, аранидипин и эфонидипин. Судя по предварительным эксперименталь-

ным данным, эти препараты могут быть более выгодны при использовании в целях нефропротекции, чем БКК L-типа. Сведений об использовании в клинической практике этих препаратов пока не представлено [16–18].

БКК первого поколения (нифедипин, верапамил и дилтиазем) характеризует быстрое начало действия, ведущее к нейрогуморальной активации, высокая скорость метаболизма и, как следствие, относительно короткий период полувыведения, необходимость многократного приема, а также значительные колебания между максимальными и минимальными концентрациями на протяжении междозового интервала. К препаратам второго поколения относятся амлодипин, исрадипин, фелодипин, никардипин, нитрендипин, лацидипин, а также модифицированные лекарственные формы БКК первого поколения пролонгированного действия. Они обладают более длительным периодом действия, что сделало их гемодинамические эффекты более стабильными, а побочные эффекты, связанные с активацией симпатической нервной системы, значительно менее выраженными [19,20].

Таким образом, выраженная гетерогенность структурных и функциональных черт БКК создает основу для некоторых различий в действии препаратов данной группы в условиях клиники и эксперимента.

Биологические основы клинической эффективности

Нефропротективные эффекты БКК могут быть опосредованы влиянием на системное АД, почечную гемодинамику и гломерулярную гипертензию-гиперфильтрацию, уровень протеинурии, защиту клеток в условиях повреждения и клеточные механизмы гломерулосклероза. Следует отметить, что внутриклеточный Ca^{2+} играет важную роль и в патофизиологии нефропатий, поскольку гемодинамические и пролиферативные эффекты многих цитокинов, включая АТII, опосредованы увеличением содержания внутриклеточного Ca^{2+} [21].

Цитопротективный эффект БКК является одной из дополнительных особенностей возможной клинической эффективности данной группы препаратов. Есть два главных механизма, благодаря которым эти агенты могут осуществлять защитные функции в отношении клеток. Во-первых, противодействуя сужению сосудов, они увеличивают кровоток и доставку кислорода в поврежденные ткани. Это происходит, например, в случае индуцированной циклоспином вазоконстрикции у трансплантированных больных [22], при сужении почечных артерий и применении рентгеноконтрас-

тных препаратов [23]. Во-вторых, БКК могут защищать клетку в условиях продолжительного повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . На самом деле, повышение концентрации Ca^{2+} , связанное с ишемическим, физическим или химическим повреждением плазматических мембран, способствует развитию повреждения ткани, приводя к апоптотической смерти клетки или некрозу. Показано, что перегрузка Ca^{2+} митохондрий приводит к нарушению оксидативных процессов, ухудшая клеточное дыхание и усиливая повреждение клеток [23]. Это относится к таким состояниям, как острый тубулярный некроз и другим формам лекарственных нефропатий. Снижение загрузки клетки Ca^{2+} через потенциал-зависимые каналы может иметь существенный защитный эффект в условиях истощения АТФ-зависимых механизмов удаления Ca^{2+} из клетки вследствие гипоксии/аноксии. Также можно предположить, что поврежденные клетки с «дырявыми» мембранами, вероятно, теряют мембранный потенциал и деполяризуются с активацией потенциал-зависимых каналов. Эти предположения частично документированы в ряде экспериментальных работ, в которых БКК обладали цитопротективным эффектом в условиях начального повреждения почек [23]. Нифедипин и бенидипин снижали долю клеточных смертей, вследствие как некроза, так и апоптоза, вызываемых циклогексимидом или TNF-альфа [24]. Следовало бы подчеркнуть, что потенциал-зависимые каналы представляют собой только один из нескольких механизмов входа Ca^{2+} в клетку, среди которых и пассивный вход катиона через поврежденную плазматическую мембрану. Поэтому ожидать эффекта БКК следует при отсутствии грубых изменений плазматической мембраны и при сохранном количестве функционирующих потенциал-зависимых каналов, экспрессируемых поврежденной тканью.

БКК и почечная гемодинамика. Эффекты БКК в отношении почечной гемодинамики в значительной степени связаны с влиянием на ауторегуляцию гломерулярного кровотока, поддерживаемого двумя основными механизмами. Один из них – сокращение афферентной артериолы в ответ на увеличение внутригломерулярного давления за счет активируемой растяжением деполяризации мембран гладкомышечных клеток и входа Ca^{2+} . Другой механизм более сложный и определяется канальцево-клубочковой обратной связью – сигнал об изменении состава канальцевой жидкости на уровне плотного пятна передается на афферентный сосуд и приводит к активации потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов [25]. Система ауторегуляции почеч-

ной гемодинамики отражает способность почки поддерживать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в широких пределах колебаний системного АД и регулировать перенос системного АД на капилляры клубочка, за счет коррекции тонуса афферентных сосудов клубочка.

Ауторегуляция почечного кровотока напрямую связана с сократимостью гладких мышц артериол, которая, в свою очередь, является Ca^{2+} -зависимой. Если бы вход Ca^{2+} в сосуды почечной микроциркуляции мог быть одновременно и полностью предупрежден в афферентных и эфферентных сосудах при применении БКК L-типа, то можно было бы ожидать резкого снижения почечного сосудистого сопротивления, ведущего к снижению давления в клубочке и нарушению фильтрации при сопутствующем падении системного АД. Однако, как показано микропункционными исследованиями на крысах на фоне введения БКК, почечный кровоток и СКФ не снижаются вследствие релаксации преимущественно афферентной артериолы (при небольшом изменении сопротивления на уровне эфферентной артериолы) [26, 27]. В результате происходит увеличение притока крови к клубочку и повышение ультрафильтрации.

По степени влияния на механизм ауторегуляции почечного кровотока были продемонстрированы некоторые различия субклассов БКК L-типа, что немаловажно для понимания клинических эффектов обсуждаемой группы препаратов. Так, дигидропиридиновые БКК нарушают естественную способность почек поддерживать этот механизм, приводя к выраженной дилатации афферентной артериолы и таким образом – к линейной трансмиссии системного АД на капилляры клубочка [28–30]. Эти нарушения могут существенно усугубляться при одновременном действии АПГ, в условиях активации системной или почечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС), приводя к усугублению гломерулярной гипертензии – важного механизма прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [31]. С другой стороны, недигидропиридиновые БКК, так же как и ингибиторы (ИАПФ), в сравнении с дигидропиридиновыми БКК в меньшей степени нарушают ауторегуляцию клубочкового кровотока, поскольку слабее влияют на тонус приносящей артериолы [29].

Неравнозначное влияние БКК L-типа на приносящие и выносящие сосуды клубочка может быть связано с наличием других механизмов повышения цитоплазматической концентрации Ca^{2+} в гладких мышцах артериол клубочка (кроме Ca^{2+} -каналов), на которые не влияют БКК L-типа [32]. В одном из экспериментальных исследований было

показано, что только 50% почечной вазоконстрикции, вызванной АПГ, может быть заблокировано нифедипином [16]. Вторая половина эффекта, вероятно, опосредована реализацией Ca^{2+} из внутриклеточных депо. С другой стороны, нифедипин более чем на 90% блокировал развитие вазоконстрикции потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов [33]. Таким образом, на сокращение гладкой мускулатуры артериол может оказывать влияние как приток Ca^{2+} извне, так и другие токи Ca^{2+} , которые могут быть вызваны мобилизацией внутриклеточных депо [2, 34]. Подобного рода данные позволяют сделать важный вывод о том, что такие вазоконстрикторы, как АПГ, вызывают функциональный ответ, который лишь частично опосредован потенциал-зависимыми Ca^{2+} -каналами – мишенью действия БКК L-типа. Таким образом, следует ожидать, что не все клеточные эффекты, опосредованные Ca^{2+} , включая и вазоконстрикцию, могут быть заблокированы при применении данного класса лекарств.

Другим объяснением описанных особенностей действия БКК на гломерулярную гемодинамику является отсутствие равномерного распределения функциональных Ca^{2+} -каналов в почечной микроциркуляции. Поскольку БКК L-типа преимущественно влияют именно на афферентные артериолы [27], то возникло предположение, что Ca^{2+} -каналы L-типа функционально доминируют именно в этих сосудах [35, 36]. Эта гипотеза в дальнейшем была подтверждена функциональными и структурными данными на животных, основанными на определении экспрессии м-РНК для субъединиц каналов T-типа ($\text{Ca}_v3.1$, $\text{Ca}_v3.2$) и для каналов L-типа ($\text{Ca}_v1.2$) в почечных сосудах различного типа и локализации. Потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы L- и T-типа обнаружены в кортикальных прегломерулярных сосудах, в юкстамедуллярных эфферентных артериолах и в vasa recta наружного медуллярного слоя. Кортикальные эфферентные артериолы не проявляли никаких структурных или функциональных свойств, указывающих на наличие Ca^{2+} -каналов [37]. Небезынтересно и то, что мибепрадил (БКК с высоким и почти избирательным сродством к Ca^{2+} -каналам T-типа) не привносил дополнительного эффекта в дилатацию афферентной артериолы после применения нифедипина или дилтиазема (БКК L-типа). Однако мибепрадил, так же, как и NiCl_2 , существенно уменьшал вызванную АПГ [38] и эндотелином [39] констрикцию афферентных и эфферентных артериол. В функциональном отношении блокада Ca^{2+} -каналов T-типа мибепрадилом или пимозидом приводила к дилатации и афферентной и эфферентной артери-

ол в юкстамедуллярных нефронах, которая не усиливалась при введении дилтиазема. Однако, если последний блокировал индуцированную KCl потенциал-зависимую вазоконстрикцию, то применение БКК Т-типа к подобному эффекту не приводило [40]. В то же время БКК, одновременно влияющие на Ca^{2+} -каналы как L-типа, так и Т-типа, вызывают дилатацию и афферентных и эфферентных артериол клубочков. Это позволяет предотвратить повышение давления крови и ультрафильтрации в гломерулярных капиллярах и таким образом получить нефропротективный эффект [16, 18, 41, 42].

Таким образом, представленные особенности распределения Ca^{2+} -каналов в пределах почечной микроциркуляции и связанное с этим преимущественное действие БКК L-типа в отношении прегломерулярного сосудистого сопротивления позволит представить далее, почему ряд представителей этого класса препаратов не вполне подходит в качестве монотерапии для решения задач нефропротекции.

БКК, проницаемость гломерулярной базальной мембраны и протеинурия. К настоящему времени определенно показано, что редукция протеинурии отчетливо связана со снижением темпов прогрессирования гломерулосклероза и дисфункции почек [43–45]. Очевидно, что протеинурия является отражением увеличения проницаемости гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), что, в свою очередь, ведет к увеличению пассажа макромолекул в мезангий и развитию тубуло-интерстициальных изменений (ТИИ) [46]. В большинстве экспериментальных работ продемонстрировано, что снижение АД без сопутствующего снижения протеинурии не приводит к замедлению прогрессирования почечной патологии [44,45]. Значительный ряд клинических исследований показал отсутствие нефропротективного эффекта препаратов, снижающих АД, но при этом не влияющих на протеинурию [44, 45,47–50]. В ряде проведенных метаанализов исследований, касающихся прогрессирования ХБП в эксперименте и клинических условиях, было продемонстрировано, что недигидропиридиновые БКК, так же как и ИАПФ (пока являющиеся «золотым стандартом» нефропротекции), обладали заметным антипротеинурическим эффектом. В то же время дигидропиридиновые БКК этими свойствами не обладали [43–45].

Клинические исследования с применением исследования клиренса нейтральных декстранов и IgG показали, что недигидропиридиновые БКК, в отличие от дигидропиридиновых БКК, наряду со снижением экскреции белка приводили к существенному снижению проницаемости ГБМ, особен-

но к макромолекулам [51]. Небезынтересно, что подобные эффекты не зависели от снижения АД, которое было одинаково в сравниваемых группах больных. В связи с этим можно предположить, что «классовые» различия в действии БКК связаны с обсужденными выше влияниями на клубочковую гемодинамику и ограниченной способностью дигидропиридиновых БКК к блокаде эфферентных сосудов [28]. В этом случае увеличение внутриклубочкового ультрафильтрационного давления нивелирует возможное положительное влияние дигидропиридиновых БКК на состояние ГБМ. Впрочем, есть и другие вероятные объяснения неспособности дигидропиридиновых БКК снижать клубочковую проницаемость. Среди них – различия в распределении Ca^{2+} -каналов, чувствительных к разным классам БКК на ГБМ и их активностью [52] и различными эффектами БКК на структурные компоненты ГБМ, такие как гепаран-сульфат [53]. В подтверждение последней версии опубликованы экспериментальные данные, полученные на модели СД у крыс и подтверждающие торможение снижения содержания гликозаминогликанов в ГБМ и торможение продукции мезангиального матрикса на фоне применения недигидропиридиновых БКК [54, 55].

Антипролиферативный эффект БКК. Пролиферативные и гиперпластические процессы в ткани почек с последующим развитием гломерулосклероза, протекающие в почечной ткани, являются морфологической основой прогрессирования ХБП. Внутриклеточный Ca^{2+} играет существенную роль в патофизиологии ХБП, поскольку пролиферативные эффекты многих цитокинов, включая АТII, PDGF, TGF- β , опосредованы увеличением содержания внутриклеточного Ca^{2+} [21, 56]. Пролиферация мезангиальных клеток человека, зависящая от цитокинов, сопровождается увеличением содержания Ca^{2+} в цитозоле, которое, в свою очередь, определяют как процессы мобилизации внутриклеточного Ca^{2+} , так и увеличение входа этого иона в клетку [57].

С одной стороны, БКК могут оказывать антипролиферативный эффект в отношении клубочков за счет снижения системного АД и уменьшения механического стресса в отношении гломерулярных капилляров в условиях гломерулярной гипертензии. Однако в работах L.D.Dworkin и соавт., L.Gaber и соавт. было продемонстрировано, что БКК, как и ИАПФ, способны снижать степень клубочковой гипертрофии независимо от их системного антигипертензивного эффекта и влияния на внутриклубочковое давление [58–62]. Известно, что агонисты Ca^{2+} -каналов стимулируют инкорпо-

рацию ^3H -тимидина в мезангиоциты, а БКК способны подавлять ее при стимуляции тромбином и PDGF, а также замедляют их митотическую активность [57]. Бенидипин (дигидропиридиновый БКК длительного действия) в значительной степени блокировал пролиферацию мезангиальных клеток *in vitro* и в G0/G1, и в G1/S фазах митотического цикла [63]. Также показано, что БКК различных классов (нифедипин, исрадиапин, верапамил, дилтиазем) могут снижать пролиферативную активность эндотелиоцитов, индуцированную β -FGF *in vitro* [64]. Фенилалкиламиновые и бензотиазепиновые БКК в культуре полностью блокировали пролиферацию крысиных мезангиальных клеток, индуцированную пероксидом водорода [65].

Не все клеточные эффекты БКК, однако, могут быть объяснены только предупреждением повышения Ca^{2+} в цитозоле. Вероятно, что «цитостатическое» действие этой группы препаратов опосредуется и другими, пока неизвестными, механизмами [66,67]. В частности, ингибированная нифедипином и клиндамином стимулированная пролиферация мезангия и продукция матрикса (по включению меченых тимидина и пролина и снижению экспрессии м-РНК для TGF- β и фибронектина) сопровождалась супрессией связывания активирующего TGF- β белка (AP-1) с клеточным ядром [68]. В другом исследовании было показано, что БКК обладают ингибирующим эффектом в отношении NF- κB , играющего ключевую роль в передаче внутриклеточного сигнала при действии цитокинов и гормонов [69]. Внутриклеточный транспорт липидов через регуляцию LDL-рецептора может быть значимым механизмом прогрессирования ХБП. БКК могут влиять на этот процесс. Так, показано, что добавление дилтиазема и верапамила к культуре мезангиоцитов, в отличие от нифедипина, вызывало увеличение промотерной активности LDL-рецептора, опосредованной кальмодулином, тирозинкиназой и протеинкиназой C [70].

Антипролиферативным эффектом в отношении мезангия *in vitro* обладают различные БКК, вне зависимости от длительности действия или субкласса [66, 68, 71]. Возможно, что негидропиридиновые препараты – верапамил и дилтиазем – более активны в отношении пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, чем дигидропиридиновые производные [67]. Мибефрадил при быстро прогрессирующем повреждении почек, вызванном деоксикортикостероном и NaCl у крыс, приводил к достоверному снижению протеинурии и выраженности клубочковых изменений в сравнении с амлодипином и контролем. При этом степень снижения как системного, так и гломерулярного давления была одинакова [72].

Клинические аспекты применения блокаторов кальциевых каналов в нефрологии

По современным представлениям связь между почками и АГ представляется в виде порочного круга, в котором почки являются одновременно причиной развития АГ и органом-мишенью ее воздействия. Краеугольное место системной АГ в развитии склеротических и сосудистых изменений в почечной паренхиме признается практически всеми исследователями [73–75], поэтому достижению целевого уровня АД принадлежит одно из главных мест в стратегии нефропротекции [76]. Данная тактика рассчитана на устранение системной АГ, как одного из факторов внутригломерулярной гипертензии/гиперфилтрации и замедления прогрессирования почечной дисфункции [31,77].

Механизмы влияния системной артериальной гипертензии на почки достаточно хорошо изучены и связаны с активацией внутривисцеральной РАС, нарушениями внутриклубочковой гемодинамики, состоящей в дилатации афферентной артериолы из-за нарушения ауторегуляции и спазма эфферентной артериолы на фоне повышения ее чувствительности к прессорным агентам –АПІ, норадреналину, вазопрессину [78,79]. Это, в свою очередь, приводит к повышению интрагломерулярного давления, гиперфилтрации [23]. Кроме того, увеличение механического давления на стенку капилляра клубочка вызывает увеличение синтеза просклеротических факторов коллагена I и IV типов, ламинина, фибронектина, TGF- β , увеличение внеклеточного матрикса и развитие гломерулосклероза [80,81].

Основной механизм системного антигипертензивного действия БКК связан с расслаблением гладкомышечных клеток артериол вследствие торможения входа ионов Ca^{2+} в клетку и снижением повышенного общего периферического сопротивления. БКК L-типа не без оснований являются одним из основных классов препаратов для лечения эссенциальной АГ. По своему антигипертензивному эффекту БКК не уступают другим классам антигипертензивных средств, в частности β -блокаторам, диуретикам, ИАПФ [82–84], или даже их превосходят [85]. Кроме того, БКК имеют некоторые преимущества по сравнению с другими вазодилатирующими препаратами, они не вызывают задержки натрия и воды, и в отличие от ИАПФ не вызывают гиперкалиемию, а также таких осложнений, как кашель и ангионевротический отек [86]. В отличие от диуретиков БКК не вызывают неблагоприятных метаболических сдвигов (не влияют на уровень электролитов, липидов, мочевой кислоты, не вызывают нарушений метабо-

лизма глюкозы) [82, 87]. Помимо сосудистой активности БКК способны тормозить адгезию и агрегацию тромбоцитов, подавлять процессы атероматоза, снижать образование тромбосана и простагландина $F_{2\alpha'}$, повышать продукцию эндогенных депрессорных простагландинов и эндотелиального релаксирующего фактора, а также в некоторой степени потенцировать фибринолиз [88 – 98]. Доказана также способность этих препаратов блокировать вазоконстрикторный эффект гормона эндотелия – эндотелина [31]. В ряде метаанализов показано, что БКК в сравнении с диуретиками и β -блокаторами снижают риск развития мозгового инсульта [82, 99, 100].

Одной из основных проблем при применении БКК является стимуляция симпатической активности [101–103]. Это касается, в первую очередь, короткодействующих дигидропиридиновых БКК, что ограничивает их применение при ИБС и СН в сравнении с ИАПФ и β -блокаторами [104]. Недигидропиридиновые БКК способствуют меньшему, по сравнению с дигидропиридиновыми производными, повышению уровня норадреналина в плазме крови [102]. Этот эффект также значительно менее выражен у препаратов длительного действия [105, 106]. Следует также отметить, что длительный антигипертензивный эффект дигидропиридиновых и недигидропиридиновых БКК тесно связан с потреблением NaCl. Высокое потребление соли уменьшает эффективность всех классов БКК [107]. В одном из исследований описан эффект на протеинурию при применении нифедипина и дилтиазема в зависимости от потребления соли. При лечении нифедипином и дилтиаземом отмечено снижение уровня экскреции белка почками, только при низком потреблении соли [108, 109].

БКК имеют и достаточную антигипертензивную активность при нефрогенной АГ, остро не угнетают почечные функции [110], а также эффективны у пациентов с почечной недостаточностью, которые зачастую являются резистентными к антигипертензивной терапии. Как правило, БКК дают сравнимое с ИАПФ (и другими препаратами) снижение АД при АГ на фоне ХБП.

Однако в случае сочетания АГ и ХБП важен не только антигипертензивный эффект этих препаратов, но и дополнительные нефропротективные свойства – торможение развития нефросклероза. Клинически эффективность применения антигипертензивных препаратов заключается в способности снижать протеинурию и замедлять прогрессирование почечной дисфункции, поскольку экскреция белка, СКФ и системное АД у пациентов с ХБП весьма тесно связаны через формирование гломерулярной

гипертензии [73]. Выделение белка с мочой, с одной стороны, отражает тяжесть морфологических и гемодинамических изменений в клубочках. С другой стороны, протеинурия не только «невинный свидетель» поражения почек, но и один из механизмов прогрессирования ХБП. Определенно показано, что повышенное поступление белка в просвет канальца приводит к нарушениям систем внутриклеточного канальцевого катаболизма протеинов и развитию тубуло-интерстициальных изменений – важного предиктора прогноза ХБП [31, 46, 74, 75].

Взаимосвязи между гипертензией, протеинурией и прогрессированием почечной недостаточности клинически подтверждены целым рядом исследований, в том числе The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Скорость снижения клубочковой фильтрации тем выше, чем больше протеинурия и выраженность АГ. С другой стороны, целевое АД должно быть тем ниже, чем выше уровень экскреции белка с мочой. Так, для достижения максимального замедления прогрессирования ХБП при протеинурии, превышающей 1 г/сутки, целевой уровень АД должен составлять 125/75 мм Нг [108, 111, 112].

Таким образом, достижение антипротеинурического эффекта, наряду с эффективным контролем АД, при лечении ХБП является важнейшей целью в стратегии нефропротекции [111, 113, 114]. В настоящее время общепризнана роль ИАПФ как антигипертензивных препаратов, обладающих антипротеинурическим действием и способных замедлять прогрессирование как диабетической нефропатии, так и недиабетических поражений почек [115–118]. В этом аспекте представления об эффективности БКК далеко не однозначны, и здесь в первую очередь следует остановиться на применении различных классов антигипертензивных препаратов при диабетической нефропатии (ДН). Именно для этой почечной патологии характерны нарушения ауторегуляции гломерулярного кровотока, опосредованные Ca^{2+} -каналами L-типа, которые занимают одно из центральных мест в ее развитии и прогрессировании [119]. Группой J. Bakris и соавт. было показано, что недигидропиридиновые БКК (верапамил и дилтиазем) близки к ИАПФ (лизиноприлу) и значительно более эффективны, чем β -блокаторы по антипротеинурическому действию и замедлению темпов снижения СКФ при среднем периоде наблюдения 63 ± 7 месяцев [120–122]. В то же время исрадипин приводил к 50% росту протеинурии при ДН на фоне СД 2 типа [123]. Крупный метаанализ исследований, касающийся антипротеинурической эффективности антигипер-

тензивной терапии у пациентов с ДН, проведенный P.Weidmann, M.Schneider и L.Bohlen, выявил аналогичные закономерности: несмотря на одинаковую степень снижения АД, снижение протеинурии было более выраженным при применении ИАПФ (в среднем 45%) и БКК (за исключением нифедипина, в среднем 35%) [124]. Наконец, исследование The Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) отчетливо продемонстрировало, что амлодипин в сравнении с плацебо не дает никаких преимуществ (но и не обладает отрицательными эффектами) в снижении риска прогрессирования ДН у инсулин-независимых больных. В то же время применение блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) приводило к 20%-му снижению риска наступления суммарных конечных пунктов прогноза (общей смертности, удвоения креатинина и развития терминальной стадии ХБП) [125].

Что касается применения БКК при недиабетических поражениях почек, то и в этом случае достаточно отчетливо прослеживаются аналогичные тенденции. Так, открытое рандомизированное исследование в группе пациентов с первичными гломерулонефритами, нефросклерозом и поликистозом почек показало, что терапия нифедипином GITS (n=127) была связана с достоверно более низкой «почечной» выживаемостью по сравнению с применением фосиноприла (n=112) за 3-летний период проспективного наблюдения [126]. Небезынтересно, что в этом же исследовании уровень протеинурии увеличился на 7% в группе нифедипина и снизился на 57% в группе фосиноприла. В исследовании A.Remuzzi и соавт. было показано, что, несмотря на одинаковое снижение АД, нефропротективный эффект (уменьшение протеинурии и торможение темпа снижения СКФ) нитрендипина был менее выражен, чем у лизиноприла [127]. Аналогичные данные были получены у больных с первичным нефросклерозом при сравнении амлодипина и рамиприла [128]. A.Blau и соавт. оценивали эффект нисолдипина на АД и прогрессирование почечной недостаточности у пациентов с поликистозом почек и интерстициальным нефритом, у которых протеинурия не достигала высокого уровня. Было достигнуто снижение уровня креатинина сыворотки, однако дальнейший анализ показал, что этот эффект был опосредован снижением системного АД [129].

Метаанализ ряда значительного количества как контролируемых, так и неконтролируемых исследований эффективности антигипертензивной терапии при ХБП длительностью не менее 6 месяцев с применением множественной регрессии показал, что 10%-ное снижение АД от исходного приводит,

в среднем, к 14%-му снижению протеинурии. При этом применение ИАПФ и недигидропиридиновых БКК было ассоциировано с более выраженной редукцией протеинурии в сравнении с другими препаратами [43]. Степень снижения протеинурии была значительно больше при применении недигидропиридиновых БКК в сравнении с нифедипином (-21% и -8%), даже несмотря на меньшую выраженность антигипертензивного эффекта (-10% и -14%) [116]. Таким образом, антипротеинурический эффект недигидропиридиновых БКК по крайней мере отчасти независим от снижения АД. Результаты другого метаанализа применения БКК при диабетическом поражении почек и недиабетических нефропатиях свидетельствуют о том, что эффекты этого класса препаратов относительно протеинурии/альбуминурии зависят от исходного уровня экскреции белка, степени снижения АД и типа БКК [108]. При исходно низкой альбуминурии (< 500 мг/сутки) дигидропиридиновые БКК обладали некоторым антипротеинурическим эффектом (в среднем около -15%) без существенных различий между группами пациентов с диабетическими и недиабетическими нефропатиями. Аналогичный, но несколько более выраженный эффект был отмечен при применении верапамила (в среднем снижение протеинурии составило около 30%). С другой стороны, в исследованиях лиц с ХБП и высокой исходной альбуминурией (> 500 мг/сутки) дигидропиридиновые БКК не приводили к снижению протеинурии, а нифедипин даже несколько увеличивал экскрецию белка [108]. В то же время применение верапамила или дилтиазема приводило к значительному уменьшению протеинурии, вполне сравнимому с эффектом ИАПФ – «золотого стандарта» антипротеинурической терапии (около 40%). Вторичный анализ исследования The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) также продемонстрировал отсутствие различий частоты «почечных смертей» среди пациентов, получавших недигидропиридиновый БКК – дилтиазем, в сравнении с группой на терапии ИАПФ [111].

Помимо уже упомянутого выраженного влияния дигидропиридиновых БКК на ауторегуляцию внутриклубочковой гемодинамики, отсутствие явного антипротеинурического эффекта этих препаратов, несмотря на снижение системного АД, может быть связано и с другими механизмами. Среди них вероятное торможение канальцевой реабсорбции белка вместе с уменьшением проксимальной канальцевой реабсорбции натрия [130], поскольку в ряде исследований показано некоторое увеличение экскреции β_2 -микроглобулина после приема нифедипина [131]. Кроме того,

нифедипин, в отличие от недигидропиридиновых БКК, способен усиливать протеинурию в вертикальном положении тела и при ходьбе, вероятно, за счет повышения синтеза катехоламинов [132].

Следует также упомянуть, что при длительном наблюдении снижение АД у больных ХБП, как правило, сопровождается стабилизацией СКФ. Применение дигидропиридиновых БКК у больных ДН может иметь обратный эффект [131]. Дело в том, что БКК вызывают дилатацию афферентной артериолы, поэтому даже при снижении системного АД гломерулярная гипертензия-гиперфилтрация может сохраняться. В результате СКФ в начале терапии БКК остается на достаточном уровне или даже увеличивается, но в дальнейшем снижение функции почек прогрессирует более быстрыми темпами и в экспериментальных, и в клинических условиях [28, 29, 43, 126, 128]. С позиций почечной гемодинамики более отчетливый нефропротективный эффект недигидропиридиновых БКК частично можно объяснить меньшей степенью нарушения ауторегуляции кровотока в клубочке на фоне применения этого класса БКК [133].

Перспективы комбинированной терапии БКК и средств, блокирующих РАС. Обладая значительными потенциальными нефропротективными свойствами, БКК пока могут иметь лишь ограниченное применение в нефрологии в качестве монотерапии из-за специфических эффектов в отношении почечной гемодинамики, сопряженной с риском усугубления внутриклубочковой гипертензии и неблагоприятным влиянием на темпы прогрессирования ХБП [128, 134–137]. С другой стороны, отрицательные гемодинамические эффекты БКК можно компенсировать одновременным снижением постгломерулярного сосудистого сопротивления. В этом аспекте перспективным представляется применение БКК L- и T-типа, которые пока находятся в стадии экспериментальных исследований [16, 18, 41, 42].

Есть и другой путь для компенсации отрицательных гемодинамических эффектов БКК в отношении почечной микроциркуляции. Он заключается в сочетанном применении БКК L-типа с ИАПФ или БРА. Веским основанием для применения данной комбинации препаратов является центральная роль активации почечной РАС в прогрессировании ХБП [138]. В то же время основные биологические эффекты АПГ на клетки нефрона и гладкие мышцы опосредованы изменением концентрации внутриклеточного Ca^{2+} [139]. Поэтому обсуждаемое сочетание лекарств теоретически позволяет одновременно снизить локальную продукцию АПГ (за счет действия ИАПФ/

БРА) и уменьшить эффекты этой молекулы на пострецепторном уровне за счет действия БКК. В результате подобного сочетания могут быть нивелированы отрицательные эффекты БКК в отношении увеличения внутриклубочкового давления крови, поскольку ИАПФ/БРА обладают более выраженным эффектом в отношении эфферентной артериолы, приводя к снижению постгломерулярного сопротивления и ультрафильтрационного давления. Кроме того, комбинированная терапия ИАПФ и БКК имеет хорошие перспективы и может привести к усилению нефропротективного эффекта за счет потенцирования антипролиферативного эффекта, блокады действия эндотелина, снижения проницаемости ГБМ и протеинурии, торможению ТИИ. Немаловажное значение имеет и усиление системного антигипертензивного эффекта, который часто необходим при нефрогенной АГ [136, 137, 140].

В подтверждение этой гипотезы получен ряд экспериментальных данных, указывающих на эффективность комбинации ИАПФ и БКК, включая даже короткодействующий нифедипин, в отношении развития структурных и функциональных изменений почек [141–143]. Немаловажно, что сочетание лизиноприла и бензотиазепинового БКК приводило к более выраженному снижению протеинурии в сравнении с монотерапией этими препаратами, несмотря на отсутствие дополнительного эффекта в отношении системного АД [144]. По крайней мере, нефропротективный эффект комбинации ИАПФ/БКК (трандалаприл и верапамил) отчасти был независим от снижения системного АД. Редукция протеинурии и торможение развития гломерулосклероза происходит даже при использовании неантигипертензивных доз этих препаратов в условиях эксперимента [145].

В настоящее время мы располагаем результатами только небольшого количества работ по сравнительному анализу эффекта комбинированной терапии БКК/ИАПФ и монотерапии этими препаратами у больных с ХБП. Тем не менее эти исследования позволяют сделать предварительный вывод о потенцировании эффектов и усилении нефропротективного действия сочетания препаратов, блокирующих вход Ca в клетку и снижающих активность РАС. Так, сочетание ИАПФ/БКК эффективно для контроля АД при использовании более низких доз препаратов [146, 147]. Последнее обстоятельство немаловажно, поскольку это снижает риск побочных эффектов от высоких доз препаратов при монотерапии и уменьшает стоимость лечения наряду с потенцированием желательных эффектов [148]. Есть сведения и о снижении риска острого развития дисфункции почек на фоне тера-

пии ИАПФ у пожилых людей при одновременном применении БКК [149].

Предварительные, но достаточно определенные результаты комбинированной терапии ИАПФ/БКК получены при ДН. Сочетание лизиноприла и верапамила было более эффективно в редукции протеинурии и темпов снижения СКФ, чем монотерапия каждым препаратом, при одинаковой степени снижения системного АД [150]. Открытое проспективное исследование, проведенное в группе больных ДН при СД 2-го типа, показало, что антипротеинурический эффект сочетания трандалаприла и верапамила в уменьшенных наполовину дозах достоверно больше в сравнении с монотерапией этими препаратами [133]. Полученные одним из авторов статьи данные также свидетельствуют о достоверно более выраженном снижении протеинурии при совместной терапии верапамилем и периндоприлом в сравнении с монотерапией ИАПФ у больных с тяжелой ДН на фоне СД 1-го типа. Комбинированная терапия также приводила к более быстрому и достоверному увеличению линейной и объемной скорости кровотока во внутривисцеральных сосудах при снижении системного АД, что свидетельствует о более значительном снижении постгломерулярного сопротивления [151]. В открытом рандомизированном проспективном исследовании нами также было показано, что совместное применение ИАПФ и верапамила приводит к достоверному улучшению 3-летней «почечной» выживаемости в этой категории больных в сравнении с монотерапией ИАПФ [152].

Пока представлено ограниченное число клинических исследований, касающихся сравнительной эффективности комбинации ИАПФ и БКК и монотерапии при недиабетических нефропатиях. В двух работах были использованы дигидропиридиновые производные БКК. При среднем сроке проспективного наблюдения около 2 лет комбинация фелодипина и рамиприла привела к достоверно более выраженному снижению протеинурии и замедлению темпов снижения СКФ в сравнении с монотерапией фелодипином. Различий между монотерапией ИАПФ и комбинированной терапией не обнаружено [153]. Двойное слепое рандомизированное сравнение спираприла и исрадипина по отдельности и в сочетании показало замедление темпов прогрессирования в группе комбинированной терапии. Однако различия не достигали уровня достоверности из-за больших вариаций СКФ и малого количества наблюдений [154]. В исследовании PROCOPA также была выявлена тенденция к усилению антипротеинурического эффекта комбинации верапамила и трандалаприла при первич-

ных нефропатиях. Через 6 месяцев терапии в группе больных, получавших верапамил и трандалаприл, снижение экскреции белка с мочой составило 48,5% (95% CI, 31,7-64,3%), а при монотерапии трандалаприлом – 40,2% (24,3-56,2%) [155].

Ряд обсуждаемых вопросов, вероятно, позволяет разрешить результаты крупных многоцентровых сравнительных исследований эффективности комбинированной терапии ИАПФ и БКК. Исследование BENEDICT посвящено применению верапамила-SR и трандалаприла при ДН в отношении предотвращения развития микроальбуминурии у больных с исходной нормальной мочевиной экскрецией альбумина [156]. Исследование VVANNTT преследует цель сравнения эффективности сочетания ИАПФ с дигидропиридиновыми и недигидропиридиновыми БКК при недиабетических нефропатиях [157].

БКК и сердечно-сосудистые риски у пациентов с ХБП. Кратко следует остановиться на другом весьма важном аспекте применения БКК, в том числе и в комбинации с ИАПФ/БРА, при ХБП. Речь идет о внепочечных эффектах этих препаратов. Больные ХБП, как известно, относятся к группе высокого риска сердечно-сосудистой смерти [139,158], поэтому профилактика и коррекция изменений сердечно-сосудистой системы занимает существенное место в стратегии нефропротекции [139]. Пролонгированные формы дигидропиридиновых БКК (амлодипина) уменьшают степень гипертрофии левого желудочка [159]. БКК обладают выраженной антиатеросклеротической активностью, независимой от их гипотензивного эффекта [160,161], а комбинация БКК со статинами и ИАПФ приводит к улучшению функции эндотелия [162]. В ряде проведенных метаанализов показано, что БКК в сравнении с диуретиками и β -блокаторами снижают риск развития мозгового инсульта [82, 99].

Есть и данные, что применение дигидропиридиновых БКК в популяции может ухудшать прогноз у лиц с инфарктом миокарда и нестабильным коронарным кровообращением [163–165], а у пожилых пациентов с АГ увеличить риск желудочковых аритмий [166]. Однако данные крупного исследования United States Renal Database System Dialysis Morbidity and Mortality Study Wave II (USRDS DMMS II), включавшего 3716 больных с терминальной стадией ХБП на диализе показали отчетливый благоприятный эффект от применения БКК. Среди пациентов на терапии БКК уровень смертности был 169,8 на 1000 человек в год, по сравнению с 225,6 на 1000 человек в год среди не использовавших БКК. Использование ИАПФ, бета-

блокаторов, аспирина существенно не влияло на уменьшение риска смертности, в то время как, БКК отчетливо снижали риск в этой категории больных. Использование любого вида БКК связано со снижением риска смерти на 26%, при использовании дилтиазема – на 38%, в то время как при применении нифедипина короткого действия снижения риска смертности не отмечено [167].

В аспекте кардиопротекции у почечных больных сочетание ИАПФ/БРА и БКК также может давать дополнительные преимущества в виде усиления гемодинамического, антипролиферативного, антиатеросклеротического действия на компоненты сердечно-сосудистой системы [167].

В заключение следует отметить, что БКК представляют собой группу препаратов с широким потенциальным спектром биологических эффектов, которые могут быть использованы в целях нефро- и кардиопротекции у больных с ХБП. Экспериментальные и клинические исследования позволили установить некоторые различия в выраженности действия различных классов БКК на почечную патологию. Недигидропиридиновые представители БКК в большей степени проявляют нефропротективный эффект, по крайней мере в отношении больных с ДН. При этом существует ряд ограничений для применения БКК в качестве монотерапии, в первую очередь связанных с особым действием этой группы препаратов на почечную микроциркуляцию и возможностью усугубления интрагломерулярной гипертензии. Данные ограничения касаются в основном дигидропиридиновых БКК, особенно короткого действия.

Значительно более перспективным аспектом применения БКК с целью нефропротекции является их комбинация с лекарственными средствами, блокирующими РАС (ИАПФ/БРА). Подобное сочетание, с одной стороны, дает возможность уменьшить или избежать неблагоприятного влияния БКК на клубочковый кровоток. С другой стороны, существующие экспериментальные и клинические данные позволяют ожидать, что в условиях длительной комбинированной терапии ИАПФ/БРА и БКК будет происходить усиление нефропротективного действия за счет синергизма гемодинамических и клеточных эффектов [168].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Berridge MJ. Inositol trisphosphate and calcium signaling. *Nature* 1993; 361: 315-325
2. Clapham DE. Calcium signaling. *Cell* 1995; 80: 259-268
3. Brady HR, Brenner BM, Lieberthal W. Acute Renal Failure. In: Brenner BM (ed.) *The kidney*. Vol. 2, 5th ed. Saunders WB, Philadelphia e.a.; 1996:1213-1214
4. Tsien RW, Hess P, McCleskey EW et al. Calcium channels: Mechanisms of selectivity, permeation and block. *Ann Rev*

Biophys Biophys Chem 1987; 16: 265-290

5. Nayler WG. Calcium channels and their involvement in cardiovascular disease. *Biochem Pharmacol* 1992; 43(1) : 39-46
6. Schwartz A. Molecular and cellular aspect of calcium channel antagonism. *Am J Cardiol* 1992; 70: 6f-8f
7. Walsh KB, Bryant RE, Schwartz A. Effect of calcium antagonist drugs on calcium currents in mammalian skeletal muscle fibers. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 236(2): 403-407
8. Finkel MS, Patterson RE, Roberts WC et al. Calcium channels binding characteristics in the human heart. *Am J Cardiol* 1988; 62(17): 1281-1284
9. Walker B. Evidence for uneven distribution of L-type calcium channels in rat pulmonary circulation. *Am J Physiol* 1995; 269: H2051-H2056
10. Katz AM. Molecular biology of calcium channels in the cardiovascular system. *Am J Cardiol* 1997; 80(9A): 17I-22I
11. Lijnen P, Petrov V. Proliferation of human peripheral blood mononuclear cells during calcium entry blockade. Role of protein kinase C. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1999; 21(4): 253-259
12. Triggle DJ. Pharmacologic and therapeutic difference among calcium channel antagonists: Profile of mibefradil, a new calcium antagonist. *Am J Cardiol* 1996; 78 [Suppl 9A]: 7-12
13. Riley J, Wilton LV, Shakir SA. A post-marketing observational study to assess the safety of mibefradil in the community in England. *Int J Clin Pharm & Ther* 2002; 40(6): 241-248
14. Siepmann M, Kirch W. Drug-drug interactions of new active substances: mibefradil example. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56(3): 273
15. Levine TB, Bernink PJ, Caspi A et al. Effect of mibefradil, a T-type calcium channel blocker, on morbidity and mortality in moderate to severe congestive heart failure: the MACH-1 study. Mortality assessment in congestive heart failure trial. *Circulation* 2000; 101(7): 758-764
16. Arima S, Ito S, Omata K et al. Diverse effects of calcium antagonists on glomerular hemodynamics. *Kidney Int* 1996; 49 [Suppl 55]: S132-S134
17. Ozawa Y, Hayashi K, Nagahama T et al. Renal afferent and efferent arteriolar dilation by nifedipine: studies in the isolated perfused hydronephrotic kidney. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 243-247
18. Nakamura A, Hayashi K, Fujiwara K et al. Distinct action of aranidipine and its metabolite on renal microvessels with special reference to renal protection. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 942-948
19. Pitt B. Diversity of calcium antagonists. *Clinical Therapeutics* 1997; 19 [Suppl A]: 3-17
20. Kleinbloesem CH, Van Brummelen P, Danhof M et al. Rate of increase in the plasma concentration of nifedipine as a major determinant of its hemodynamic effects in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41: 26-30
21. Kramer HJ, Meyer-Lehnert H, Mohaupt M. Role of calcium in the progression of renal disease: experimental evidence. *Kidney Int* 1992; 36[Suppl]:S2-S7
22. McNally P G, Feehally J. Pathophysiology of cyclosporin A nephrotoxicity: Experimental and clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 791- 804
23. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Nifedipine versus fosinopril in uninephrectomized diabetic rats. *Kidney Int* 1992; 41(4): 891-897
24. Shike T, Tashiro K, Gohda T et al. Effect of calcium channel blockers, nifedipine and benidipine, on death of cultured mouse mesangial cells. *Kidney Blood Press Res* 2000; 23(2): 126-132
25. Navar LG. Integrating multiple paracrine regulators of renal microvascular dynamics. *Am J Physiol Renal Physiol* 1998; 274(3): F433 – 444
26. Zanchi A, Brunner HR, Waeber B et al. Renal hemodynamic and protective effects of calcium antagonists in hypertension. *Hypertens* 1995; 13: 1363-1375
27. Fleming JT, Parekh N, Steinhausen M. Calcium antagonists preferentially dilate preglomerular vessels of hydronephrotic kidney. *Am J Physiol*. 1987; 253: F1157-F1163

28. Griffin KA, Picken MM, Bidani AK. Deleterious effects of calcium channel blockade on pressure transmission and glomerular injury in rat remnant kidneys. *J Clin Invest* 1995; 96: 793-800
29. Kvam FI, Ofstad J, Iverson BM. Effects of antihypertensive drugs on autoregulation of RBF and glomerular capillary pressure in SHR. *Am J Physiol* 1998; 275: F576-F584
30. Griffin KA, Picken MM, Bakris GL et al. Class differences in the effects of calcium channel blockers in the rat remnant kidney model. *Kidney Int* 1999; 55: 1849-1860
31. Brenner B, Mackenzie H. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Int* 1997; 52 [Suppl 63]: 124-127
32. Fellner SK, Arendshorst WJ. Capacitative calcium entry in smooth muscle cells from preglomerular vessels. *Am J Physiol Renal Physiol* 1999; 277(4): F533 – 542
33. Ruan X, Arendshorst WJ. Calcium entry and mobilisation signaling pathway in ANG II- induced renal vasoconstriction in vivo. *Am J Physiol* 1996; 270: f398-f405
34. Berridge MJ. Capacitative calcium entry. *Biochem J* 1995; 312: 1-11
35. Loutzenhiser R, Hayashi K, Epstein M. Divergent effects of KCl-induced depolarization on afferent and efferent arterioles. *Am J Physiol* 1989; 257: F561-F564
36. Carmines PK, Fowler BC, Bell PD. Segmentally distinct effects of depolarization on intracellular $[Ca^{2+}]$ in renal arterioles. *Am J Physiol* 1993; 265: F677-F685
37. Hansen PB, Jensen BL, Andreassen D et al. Differential expression of T- and L-type voltage-dependent calcium channels in renal resistance vessels. *Circ Res* 2001; 89(7): 630 – 638
38. Ozawa Y, Hayashi K, Nagahama T et al. Effect of T-type selective calcium antagonist on renal microcirculation studies in the isolated perfused hydronephrotic kidney. *Hypertension* 2001; 38: 343
39. Hermsmeyer K, Miyagawa K. Protein kinase C mechanism enhances vascular muscle relaxation by the Ca^{2+} antagonist, Ro 40-5967. *J Vasc Res* 1996; 33: 71-77
40. Feng M-G, Li M, Gabriel L. T-type calcium channels in the regulation of afferent and efferent arterioles in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F331-F337
41. Ozawa Y, Hayashi K, Nagahama T et al. Renal afferent and efferent arteriolar dilation by nifedipine: studies in the isolated perfused hydronephrotic kidney. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 243-247
42. Fujiwara K, Hayashi K, Kanno Y et al. Renal protective effects of efonidipine hydrochloride in subtotaly nephrectomized spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 1998; 23: 295-312
43. Maki DD, Ma JZ, Louis TA et al. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1073-1080
44. Remuzzi A, Ruggenenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997; 51: 2-15
45. Perna A, Remuzzi A. Abnormal permeability to protein and glomerular lesions a: meta-analysis of experimental and human studies. *Am J Kidney Dis* 1996; 27(1): 34-4124
46. Giuseppe D'Amico, Claudio Bazzi. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* 1996; 63(3): 809-825
47. Bakris GL, Mehler P, Schrier R. Hypertension and diabetes. In: Schrier RW, Gottschalk CW (eds.) Disease of the Kidney. 6th ed. Little Brown and Company; 1996: 1455-1464
48. Bakris GL. Hypertension in diabetic patients: An overview of interventional studies to preserve renal function. *Am J Hypertens* 1993; 6(4): 104s-147s
49. Baleris GL. Calcium channel blockers: are they all created equally with regard to slowing progression of diabetic nephropathy? In: Epstein M (ed.) Calcium Antagonists in Clinical Medicine. 2nd ed. Hanley & Belfus, Philadelphia; 1996
50. Hebert LA, Bain RP, Verme D et al. For the Collaborative Study Group. Remission of nephrotic range proteinuria in type I diabetes. *Kidney Int* 1994; 46: 1688-1693
51. Smith AC, Toto R, Bakris GL. Differential effects of calcium channel blockers on size selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Kidney Int* 1998; 54: 889-896
52. Tarif N, Bakris GL. Preservation of renal function: the spectrum of effects by calcium channel blockers. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(11): 2244-2250
53. Perez-Reyes E, Schneider T. Molecular biology of calcium channels. *Kidney Int* 1995; 48: 1111-1124
54. Jyothirmayi GN, Reddi AS. Effect of diltiazem on glomerular heparan sulfate and albuminuria in diabetic rats. *Hypertension* 1993; 21(6 pt 1): 795-802
55. Gaber L, Walton C, Brown S et al. Effects of different antihypertensive treatments on morphologic progression of diabetic nephropathy in uni-nephrectomized dogs. *Kidney Int* 1994; 46: 161-169
56. Sweeney C, Shultz P, Raji L. Interactions of the endothelium and mesangium in glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1[Suppl]:S13-S20
57. Schultz P, Raji L. Inhibition of human mesangial cell proliferation by calcium channel blockers. *Hypertension* 1990; 15 [Suppl 2]: 176-180
58. Dworkin LD, Levin RI, Benstein JA et al. Effects of nifedipine and enalapril on glomerular injury in rat with deoxycorticosterone-salt hypertension. *Am J Physiol* 1990; 259: 598-604
59. Dworkin LD, Benstein JA, Parker M et al. Calcium antagonists and converting enzyme inhibitors reduce renal injury by different mechanisms. *Kidn Int* 1993; 43: 808-814
60. Gaber L, Walton C, Brown S et al. Effects of different antihypertensive treatments on morphologic progression of diabetic nephropathy in uninephrectomized dogs. *Kidn Int* 1994; 46:161-169
61. Dworkin LD, Feiner HD, Parker M et al. Effects of nifedipine and enalapril on glomerular structure and function in uninephrectomized SHR. *Kidney Int* 1991; 39: 1112-1117
62. Dworkin LD. Effects of calcium antagonists on glomerular hemodynamics and structure in experimental hypertension. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 89-93
63. Ono T, Liu N, Kusano H et al. Broad antiproliferative effects of benidipine on cultured human mesangial cells in cell cycle phases. *Am J Nephrol* 2002; 22(5-6): 581-586
64. Zeitler H, Ko Y, Glodny B et al. Cell-cycle arrest in G0/G1 phase of growth factor-induced endothelial cell proliferation by various calcium channel blockers. *Cancer Detect Prev* 1997; 21(4): 332-339
65. Duque I, Rodriguez PM, Ruiz P et al. Calcium channel blockers inhibit hydrogen peroxide-induced proliferation of cultured rat mesangial cells. *Pharmacol Exp Ther* 1993; 267(2): 612-616
66. Orth SR, Nobiling R, Bonisch S et al. Inhibitory effect of calcium channel blockers on human mesangial cell growth: evidence for actions independent of L-type Ca^{2+} channels. *Kidney Int* 1996; 49(3): 868-879
67. Ahmed A, Kobayashi S, Shikasho T et al. Differential effects of Ca^{2+} channel blockers on Ca^{2+} transients and cell cycle progression in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998; 344(2-3): 323-331
68. Sugiura T, Imai E, Moriyama T et al. Calcium channel blockers inhibit proliferation and matrix production in rat mesangial cells: possible mechanism of suppression of AP-1 and CREB activities. *Nephron* 2000; 85(1): 71-80
69. Hayashi M, Yamaji Y, Nakazato Y et al. The effects of calcium channel blockers on nuclear factor kappa B activation in the mesangium cells. *Hypertens Res* 2000; 23(5): 521-525
70. Ruan XZ, Varghese Z, Fernando R et al. LDL receptor gene expression in human mesangial cells under the influence of calcium channel blockers. *Clin Nephrol* 1999; 51(5): 263-271
71. Baylis C, Qiu C, Engels K. Comparison of L-type and mixed L- and T-type calcium channel blockers on kidney injury caused by deoxycorticosterone-salt hypertension in rats. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(6): 1292-1297
72. Agrotis A, Little PJ, Saltis J et al. Dihydropyridine Ca^{2+} channel antagonists inhibit the salvage pathway for DNA synthesis in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1993; 244(3): 269-27

73. Brazy PC, Stead WW, Fitzwilliam JF. Progression of renal insufficiency: Role of blood pressure. *Kidn Int* 1989;35(2):670-674
74. Klahr S. Prevention of progression of nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12 [Suppl 2]:63-66
75. Klahr S. Role of dietary protein and blood pressure in the progression of renal disease. *Kidney Int* 1996;49(6):1783-1786
76. Brenner BM. The history and future of renoprotection. *Kidney Int* 2003; 64(4): 1163
77. Locatelli F, Carbarns I, Maschio G et al. Long-term progression of chronic renal insufficiency in the AIPRI Extension Study. *Kidney Int* 1997; 52 [Suppl 63]: 63-66
78. Anderson S, Rennke HG, Garcia DL et al. Short and long-term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int* 1989; 36: 526-536
79. Bakris GL. Abnormalities of calcium and the diabetic hypertensive patients: Implications for renal preservation. Calcium antagonists in clinical medicine. Ed . M. Epstein. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1992: 367-389
80. Cortes P, Riser BL, Zhao X et al. Glomerular volume expansion and mesangial cell mechanical strain mediators of glomerular pressure injury. *Kidney Int* 1994; 45[Suppl]: 811-816
81. Malec AM, Gibbons GH, Dzau VJ et al. Fluid shear stress differentially modulates expression of genes encoding basic fibroblast growth factor and platelet derived growth factor B chain in vascular endothelium. *J Clin Invest* 1993; 92: 2013-2021
82. Blood pressure lowering treatment trialists 'Collaboration: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs; result of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists 'Collaboration *Lancet* 2000; 356: 1955-1964
83. Zannad F, Boivin JM, Lorraine. General Physician Investigators Group. Ambulatory 24-h blood pressure assessment of the felodipine-metoprolol combination versus amlodipine in mild to moderate hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 1023-1032
84. Jick H, Derby LE, Gurewich V et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug treatment in persons with uncomplicated essential hypertension. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 321-326
85. Singh V, Christiana J, Frishman WH. How to use calcium antagonists in hypertension: putting the JNC-VI guidelines into practice. Joint National Committee for the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Drugs* 1999; 58(4): 579-587
86. Haisa S, Norii T, Takatori E et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor (alacepril) and calcium antagonist (nicardipine) in hypertensive non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *J Diabet Compl* 1991; 5:162-164
87. Rosenthal T. Role of calcium channel blocker in the future, in view of the INSIGHT Study. *Kidney Int* 2002; 62 [Suppl 82]: 32-37
88. Stassen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 754-764
89. Tan LB, Murray RG, Littler WA. Felodipine in patients with chronic congestive heart failure. Discrepant haemodynamic and clinical effects. *Br Heart J* 1987;58:122-128
90. Packer M. Calcium antagonists in chronic heart failure. *Circulation* 1990;82:2254-2257
91. Han P, Boatwright C, Ardlie N. Effect of the calcium-entry blocking agent nifedipine on activation of human platelets and comparison with verapamil. *Thromb Haemost* 1983; 50: 513-517
92. Bernini F, Fantoni M, Corsini A et al. «In vitro» inhibition of arterial myocyte growth and stimulation of low density lipoprotein metabolism by SIM 6080, a new calcium antagonist. *Pharmacol Res* 1990; 22: 27-35
93. Pauletto P, Scannapiesco G, Vescovo G et al. Atherosclerosis in cholesterol-fed, nifedipine-treated rabbits: «in vivo» and «in vitro» studies. In: *Hypertension and Atherosclerosis*. Rome: CIC Edizioni Internazionali;1988: 29-36
94. Rostagno C, Prisco D, Paniccia R et al. Effects of calcium channel blockers on platelet aggregation and thromboxane A2 formation: an in vivo double blind randomized study. *Thromb Res* 1990; 59: 531-539
95. Nakashima Y, Kawashima T, Nandate H et al. Sustained release nifedipine (nifedipine - L) suppresses plasma thromboxane B2 and 6-keto-prostaglandin F1± both young male smokers and non smokers. *Am Heart J* 1990; 119: 1267-1273
96. Weiss K, Fitscha P, O'Grady J et al. Isradipine: a potent calcium blocker with beneficial effects on platelet function and vascular prostacyclin production. *Thromb Res* 1989; 54:311-317
97. Busse R, Mulsch A, Fleming I et al. Mechanisms of nitric oxide release from the vascular endothelium. *Circulation* 1993; 87 [Suppl V]: V18-V25
98. Sengelov H, Winther K. Effects of felodipine, a new calcium antagonists, on platelet function and fibrinolytic activity at rest and after exercise. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 453-457
99. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: meta-analysis of randomized control trials. *Lancet* 2000; 356: 1949-1954
100. Grossman E, Golbourt U. Meta-analyses of antihypertensive therapy: are some of them misleading. *Curr Hypert Rep* 2001; 3: 381-386
101. Magometschnigg D, Hortnagel H, Rameis H Dilthiazem and verapamil: functional antagonism of exogenous noradrenaline and angiotensin II in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26: 303-307
102. Hjemdahl P, Wallen N. Calcium antagonist treatment, sympathetic activity and platelet function. *Eur Heart J* 1997; 18 [Suppl A]: A36-A50
103. Leenen F, Holliwell D. Antihypertensive effect of felodipine associated with persistent sympathetic activation and minimal regression of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 639-645
104. Sabbah HN, Kono T, Stein PD et al. Left ventricular shape changes during the course of evolving heart failure. *Am J Physiol* 1992; 263:H266-H270
105. Wallen N, Held C, Rehnqvist N et al. Platelet aggregability in vivo is attenuated by verapamil but not by metoprolol in patients with stable angine pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1-6
106. Katzman P, Henningsen N, Fagher B et al. Renal and endocrine effects of long-term converting enzyme inhibition as compared to calcium antagonism in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: 360-364
107. Heintzsch JK, Amanda JB, Frans TH et al. Antihypertensive treatment of patients with proteinuric renal diseases: Risks or benefits of calcium channel blockers? *Kidney Int* 1998; 53(6): 1559-1570
108. Cappuccio FP, Markandu ND, MacGregor GA. Calcium antagonists and sodium balance: Effect of changes in sodium intake and the addition of a thiazide diuretic on the blood pressure lowering effect of nifedipine. *J Cardiovasc Pharm* 1987; 10 [Suppl 10]: 57-60
109. Redon-Mas J, Abellan-Aleman J, Arandra-Lara P et al. Antihypertensive activity of verapamil: Impact of dietary sodium. *J Hypertens* 1993; 11: 665-671
110. Tobe S, Epstein M. The use of calcium antagonists in the treatment of hypertensive persons with kidney disease. *Curr Hyper Rep* 2002; 4(3): 191-194
111. Peterson JC, Sharon A, Burkart JM et al. For the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group: Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. *Ann Int Med* 1995; 123:754-762
112. Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. For the modification of diet in renal disease study (MDRD) group: The effects of

- dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Eng J Med* 1994; 330: 877-884
113. Gansevoort RT, Dezeuw D, Dejong PE. Long-term benefits of antiproteinuric effect of angiotensin converting enzyme inhibition in nondiabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 202-206
114. Rossing P, Hommel E, Smidt UM et al. Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. *Diabetologia* 1994; 37: 511-516
115. Lewis EJ, Hunsicker LG, Raymond PB et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462
116. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Long-term benefits of the antiproteinuric effect of ACE inhibition in non-diabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 2: 202-206
117. Maschio G, Alberti D, Janin G et al. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-945
118. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia): Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-1863
119. Carmines PK, Ohishi K, Ikenaga H. Functional impairment of renal afferent arteriolar voltage-gated calcium channels in rats with diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1996; 98(11): 2564 - 2571
120. Bakris G, Copley J, Vicknair N et al. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50(5): 1641-1650
121. Bakris G, Mangrum A, Copley J et al. Effect of calcium channel or beta-blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans. *Hypertension* 1997; 29(3): 744-750
122. Slataper R, Vicknair N, Sadler R et al. Comparative effects of different antihypertensive treatments on progression of diabetic renal disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 973-980
123. Guash A, Parham M, Zayas CF et al. Contrasting effects of calcium channel blockade versus converting enzyme inhibition on proteinuria in African Americans with non-insulin-dependent diabetes mellitus and nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 793-798
124. Weidmann P, Schneider M, Bohlen L. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: An updated metanalysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 9]: 39-45
125. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860
126. Marin R, Ruilope L M, Alijama P et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens* 2001; 19: 1871-1876
127. Remuzzi A, Imberti O, Pontorieri S et al. Dissociation between antiproteinuric and anti-hypertensive effect of angiotensin converting enzyme inhibitors in rats. *Am J Physiol* 1994; 267: F1034-F1044
128. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2719-2728
129. Blau A, Herzog D, Shechter P et al. Calcium channel blocker nisoldipine in chronic renal failure. *Ren Fail* 1990; 12: 113-119
130. Wetzels JF, Wiltink PG, Hoitsma AJ et al. Diuretic and natriuretic effects of nifedipine in healthy persons. *Br J Clin Pharm* 1988; 25: 547-553
131. Hartmann A, Luno K, Holdaas H et al. Contrasting short-term effects of nifedipine on glomerular and tubular functions in glomerulonephritic patients. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1385-1390
132. Kloeke HJ, Wetzels JF, Koene RA et al. Effects of low dose nifedipine on urinary protein excretion rate in patients with renal disease. *J Hypert* 1997; 15 [Suppl 4]: 75-78
133. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V et al. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54(4): 1283-1289
134. Benstein JA, Feiner HD, Ohsumi F et al. Impact of salt restriction and calcium antagonists on renal hypertrophy, function and sclerosis in rats with remnant kidneys (RK) and established injury. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 734
135. Velussi M, Brocco E, Frigato F et al. Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM patients. *Diabetes* 1996; 45(2): 216-222
136. Ruggenenti P, Perna A, Benini R et al. Effects of dihydropyridine calcium channel blockers, angiotensin-converting enzyme inhibition, and blood pressure control on chronic, nondiabetic nephropathies. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2096-2101
137. Bakris GL, Williams M, Dworkin L et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-661
138. Hernan R, Balakuntalam S, Kasinath et al. About Angiotensin II and growth factors in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002; 62(82): 8-15
139. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev* 2000; 52(3): 11-34
140. Locatelli F, Vecchio DL, Andrucci S et al. Role of combination therapy with ACE inhibitors and calcium channel blockers in renal protection. *Kidney Int* 2002; 62 (82): 53-58
141. Ritz E, Orth SR, Strzelczyk P. Angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, and their combination in the treatment of glomerular disease. *J Hypertens Suppl* 1997; 15(2): 21-26
142. Wenzel UO, Helmchen U, Schoeppe W et al. Combination treatment of enalapril with nitrendipine in rats with renovascular hypertension. *Hypertension* 1994; 1: 114-122
143. Amann K, Turnig J, Nichols C et al. Effect of ACE inhibitors, calcium channel blockers and their combination on renal and extrarenal structures in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 9]: 33-38
144. Brown S, Walton C, Crawford P et al. Long term effects of different antihypertensive regimens on renal hemodynamics and proteinuria. *Kidney Int* 1993; 43: 1210-1218
145. Menter K, Hergenruder S, Jochims K et al. Individual and combined effects of verapamil or trandolapril on attenuating hypertensive glomerulopathic changes in the stroke-prone rat. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 681-686
146. De Leeuw PW, Kroon AA. Fixed low-dose combination of an angiotensin converting enzyme inhibitor and a calcium channel blocker drug in the treatment of essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15 [Suppl 2]: S39-S42
147. Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric efficacy of verapamil in comparison to trandolapril in non-diabetic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(1): 98-104
148. Messerli FH. Complementary actions and risk reduction: the rationale for combination of an angiotensin converting enzyme inhibitor with a non-dihydropyridine calcium antagonist. *J Hypertens* 1997; 15 [Suppl 2]: S35-S38
149. Zuccala G, Onder G, Pedone C et al. Use of calcium antagonists and worsening renal function in patients receiving angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58(10): 695-669
150. Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetic man: Importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 1992; 41: 898-906
151. Dobronravov V, Karpov A. Effect of perindopril and its combination with verapamil on arterial renal blood flow velocity and proteinuria in type I diabetic patients with overt nephropathy. XVII Int Congress of Nephrology, Berlin, 2003
152. Добронравов ВА. Современные подходы к диаг-

ностике и лечению диабетической нефропатии (пособие для врачей). Нефрология 2003; (2): 93-100

153. Boner G, Bernheim J, Chanard J et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(11): 2158-2165

154. Petersen LJ, Petersen JR, Talleruphuus U et al. A randomised and double-blind comparison of isradipin and spirapril as monotherapy and in combination on the decline in renal function in patients with chronic renal failure and hypertension. *Clin Nephrol* 2001; 55: 375-383

155. PROCOPA Study Group. Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: a randomized double-blind trial. *J Hypertens* 2002; 20(4): 729-737

156. The BErgamo NEphrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT): design and baseline characteristics. *Control Clin Trials*. 2003; 24(4): 442-461

157. Boero R, Rollino C, Massara C et al. Verapamil versus amlodipine in proteinuric non-diabetic nephropathies treated with trandolapril (VVANNTT study): design of a prospective randomized multicenter trial. *J Nephrol* 2001; 14(1): 15-18

158. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32[Suppl]: 112-119

159. Islim IF, Watson RD, Ihenacho HN C et al. Amlodipine: effective for treatment of mild to moderate essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *Cardiology* 2001; 96: 1018-1025

160. Mancini GB. Antiatherosclerotic effects of calcium channel blockers. *Prog in Cardiovasc Dis* 2002; 45(1): 1-20

161. Simon A, Levenson J. Effects of calcium channel blockers on atherosclerosis: new insights. *Acta Cardiologica* 2002; 57(4): 249-255

162. The ENCORE Investigators. Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease: the ENCORE I Study (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary endothelial function). *Circulation* 2003; 107(3): 422-428

163. Opie LH, Yusuf S, Kubler W. Current status of safety and efficacy of calcium channel blockers in cardiovascular diseases: a critical analysis based on 100 studies. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 43: 171-196

164. Pepine CJ, Faich G, Makuch R. Verapamil use in patients with cardiovascular disease: an overview of randomized trials. *Clin Cardiol* 1998; 21: 633-641

165. Steffen HM. Amlodipine in heart failure: first results from the PRAISE Study. *Herz* 1996; 20 [Suppl 2]: 3-4

166. Eguchi K, Kario K, Shimada K. Differential effects of a long-acting angiotensin converting enzyme inhibitor (temocapril) and a long-acting calcium antagonist (amlodipine) on ventricular ectopic beats in older hypertensive patients. *Hyper Research – Clin & Exper* 2002; 25(3): 329-333

167. Kestenbaum B, Gillen DL, Sherrard DJ et al. Calcium channel blocker use and mortality among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2002; 61(6):2157-2164

168. Ruschitzka FT, Noll G, Luscher TF. Combination of ACE inhibitors and calcium antagonists: a logical approach. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31 [Suppl 2]: S5-S16

Поступила в редакцию 17.10.2003 г.

© Н.В.Мосина, А.М.Есаян, 2004
УДК 616.12-008.331.1:612.461:547.96

Н.В. Мосина, А.М. Есаян

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ПРОТЕИНУРИЯ – ВАЖНЕЙШИЕ ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

N.V. Mosina, A.M. Essaian

ARTERIAL HYPERTENSION AND PROTEINURIA AS THE MOST IMPORTANT FACTORS IN THE PROGRESSION OF RENAL FAILURE

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, курс клинической нефрологии и диализа факультета последипломного обучения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, артериальное давление, протеинурия.

Key words: chronic renal failure, arterial pressure, proteinuria.

В ближайшие десять лет число пациентов, нуждающихся в почечной заместительной терапии, предположительно возрастет вдвое и составит более 2 миллионов человек [1,2]. Это будет причиной того, что даже высокоразвитые страны могут встать перед серьезной экономической проблемой, связанной с лечением больных с терминальной почечной недостаточностью. Таким образом, исследования, направленные на изучение механизмов прогрессирования заболеваний почек, предотвращение развития терминальной почечной недостаточности или резкое замедление ее прогрессирования, являются чрезвычайно актуальными. В настоящее время наиболее пристальное внимание исследователей привлекают к себе два важнейших фактора прогрессирования хронической болезни почек (ХБП): артериальная гипертензия (АГ) и протеинурия [3,4].

Почки и артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия – это и причина и следствие поражения почек [5]. Развитие почечной недостаточности при АГ обусловлено такими механизмами, как нарушение почечной ауторегуляции с переносом системного артериального давления (АД) на петли капилляров клубочков и гипертонический нефроангиосклероз [6].

Существует уникальная связь между почками и АД: с одной стороны, заболевание почек вызывает повышение АД [7], с другой – повышенное АД приводит к прогрессивному ухудшению функции поврежденных почек [5].

Артериальная гипертензия не развивается, если почки сохраняют способность адекватно реагировать на изменения системного АД и в них отсут-

ствуют «нефизиологичные» факторы, влияющие на канальцевый транспорт натрия [8]. При избыточном поступлении натрия в организм в здоровых почках развивается натрийурез, что приводит к нормализации АД. Эта закономерность нарушается при заболеваниях почек, что ведет к развитию АГ. С другой стороны АГ, сама по себе является причиной повреждения почек, и когда она возникает как следствие заболевания почек, то становится значимым фактором риска развития и прогрессирования почечной недостаточности. Иначе говоря, возникает порочный круг, приводящий к прогрессивному ухудшению функции почек, а также к возникновению сердечно-сосудистых осложнений.

В 1989 году А.С.Guyton высказал предположение, что повышение АД при повреждении почек обусловлено нарушением соотношения АД/натрийурез (так называемая «почечная функциональная кривая») [9].

Поскольку вклад соотношения АД/натрийурез превалирует над всеми другими регуляторными системами, то согласно данной концепции почечный транспорт натрия должен быть определяющим в регуляции АД. Это не означает, конечно, что АГ – это заболевание почек, однако указывает на то, что почечная дисфункция, а именно нарушение соотношения АД/натрийурез, является неременным условием развития АГ.

Недавнее исследование G.Keller и соавт. [10] показало, что существует связь между артериальной гипертензией и уменьшенным числом клубочков в почке.

Еще ранее В.М.Brenner и G.M.Chertow [11] высказали предположение, что внутриклубочковая гиперфльтрация, вызванная редуцированным чис-

лом нефронов у плода с задержкой роста, может привести к системной артериальной гипертензии, нефросклерозу и прогрессирующему снижению функции почек.

Однако не все исследователи разделяют это мнение. Так, S.G.Rostand [12] считает, что олигонефрония может рассматриваться лишь в ряду все возрастающего списка других факторов, повышающих риск развития артериальной гипертензии, таких как семейная предрасположенность к АГ и почечным заболеваниям, включая сахарный диабет, микроальбуминурию, ожирение, инсулинорезистентность, принадлежность к определенным этническим группам.

Имеются факты, указывающие на то, что генетическая предрасположенность к АГ увеличивает риск развития ХБП [13]. Так, уровень АД выше у родителей пациентов с гломерулонефритом по сравнению с родителями здоровых детей. Такая же закономерность справедлива в отношении больных с диабетической нефропатией [13,14]. При этом у потомков родителей, страдающих сахарным диабетом с диабетической нефропатией, как правило, имеет место натрийзависимый вариант АГ, в отличие от детей диабетиков без нефропатии [15].

Протеинурия

В крупнейшем клиническом исследовании Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) преследовалась цель установить роль низкобелковой диеты в замедлении прогрессирования почечной недостаточности [16]. По результатам данного исследования однозначно доказать положительный эффект ограничения потребления белка на прогрессирование хронической почечной недостаточности (ХПН) не удалось. Однако были определены два независимых фактора, которые играют определяющую роль в прогрессировании ХПН: протеинурия и уровень АД. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от параметров АД: группа А, где среднее АД (AD_{cp}) поддерживалось на уровне 107–113 мм рт. ст., и группа В – с AD_{cp} от 92 до 98 мм рт. ст. Больные с сахарным диабетом типа 1 были исключены из исследования. Оценивали темпы снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и изменения величины протеинурии. Темпы снижения СКФ были выше у лиц с высокими цифрами AD_{cp} , и эта зависимость оказалась существенно выше при большей выраженности протеинурии. В обеих группах достижение более низких цифр AD_{cp} приводило к значимому замедлению прогрессирования ХПН у лиц с более выраженной протеинурией. Примечательно, что в обеих группах при достижении нормального уровня АД

максимальный эффект снижения протеинурии достигался в течение 4 месяцев от начала рандомизации. Это указывает на роль протеинурии как независимого предиктора прогрессирования почечного заболевания. Основные выводы исследования следующие: для пациентов с суточной протеинурией более 1 г необходимо поддержание AD_{cp} на уровне ≈ 92 мм рт. ст. ($\approx 125/75$ мм рт. ст.). При величине протеинурии в пределах 0,25 – 1,0 г/сут. приемлемым является уровень $AD_{cp} \approx 98$ мм рт. ст. ($\approx 130/80$ мм рт. ст.).

Еще в конце 70-х годов J.S.Cameron и соавт. [17] сообщили, что пациенты с фокальным сегментарным гломерулосклерозом с проявлениями нефротического синдрома имели худший прогноз, чем больные с незначительной потерей белка. Позже появилось большое число работ, указывающих на прямую корреляцию между выраженностью протеинурии и темпами прогрессирования нефропатии [18,19]. Например, на выборке из 400 пациентов с недиабетической нефропатией, сопровождающейся протеинурией, было показано, что независимо от первичной почечной патологии большая суточная потеря белка сопровождалась более быстрым прогрессированием ХПН [20].

Среди параметров, анализированных у 409 больных с сахарным диабетом типа 1 [21] и 840 пациентов с недиабетическими нефропатиями, интенсивность экскреции белка была наиболее значимым фактором риска прогрессирования ХПН [22]. Кроме того, появление протеинурии у 10–30% пациентов с АГ или сахарным диабетом после 10 – 15 лет нормальной функции почек является безусловным предиктором последующего снижения СКФ [23].

К более радикальным выводам пришли Р. Ruggenenti и соавт. [24]. Изучив факторы, определяющие темпы прогрессирования ХПН у 352 пациентов с недиабетической нефропатией и протеинурией (суточная протеинурия >1 г и клиренс креатинина в пределах 20 – 70 мл/мин), авторы показали, что количество экскретируемого белка является наиболее мощным фактором, определяющим развитие терминальной почечной недостаточности. При одинаковом уровне среднего АД более выраженная протеинурия сопровождалась большей скоростью прогрессирования ХПН, в то время как при одинаковом уровне протеинурии более быстрое прогрессирование ХПН было отмечено только у больных с более высоким уровнем AD_{cp} (>112 мм рт. ст.). Достоверной корреляции между риском развития терминальной почечной недостаточности и уровнем AD_{cp} авторы не обнаружили. На основании полученных ре-

зультатов исследователи пришли к заключению, что именно протеинурия является важнейшим предиктором прогрессирования заболевания и развития терминальной почечной недостаточности. По их мнению, роль АГ в процессе прогрессирования ХПН опосредована интенсивностью транспорта белка через гломерулярный барьер, поэтому именно антигипертензивные препараты, которые при сопоставимых уровнях АД оказывают дополнительное антипротеинурическое действие, способны наиболее эффективно снижать темпы прогрессирования ХПН при так называемых протеинурических нефропатиях. Данное заключение нам кажется несколько категоричным, так как кроме внутривенной гемодинамики на состояние почечной паренхимы существенное воздействие оказывает состояние почечных сосудов более крупного калибра (артерии и артериолы), в которых на фоне АГ, несомненно, возникает гиалиноз интимы и, как следствие, повышение их резистентности [25].

Тем не менее Т.Н. Jafar и соавт. [26] на основании метаанализа обследования 1860 пациентов, включенных в 11 рандомизированных контролируемых исследований по изучению влияния ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (АПФ) на темпы прогрессирования ХПН, показали, что именно интенсивность протеинурии является независимым и, что важно, модифицируемым фактором прогрессирования ХПН. Больные, у которых была отмечена более выраженная протеинурия, имели меньшую скорость прогрессирования ХПН к концу исследования на фоне приема ингибитора АПФ – рамиприла. У них же отмечено достоверное снижение протеинурии по сравнению с исходной. Таким образом, ингибиторы АПФ благодаря доказанному антипротеинурическому действию, замедляют прогрессирование ХПН независимо от их способности снижать АД.

Фармакотерапия

Жесткий контроль уровня АД ($\approx 125/75$ мм рт. ст.) позволяет существенно снизить темпы прогрессирования ХПН и отсрочить начало почечной заместительной терапии [27–29]. Прогрессирование хронической почечной недостаточности само по себе приводит к более стойкому повышению АД, и у больных с ХПН для достижения целевого уровня АД требуется применение не только более высоких доз препаратов, но также их определенных сочетаний. Вместе с тем даже многокомпонентная антигипертензивная терапия не всегда позволяет достичь целевого уровня АД ($АД_{ср} \approx 92$ мм рт. ст.). Достаточно часто приходится дополнительно

назначать антигипертензивные препараты из других классов, в том числе дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК), β -адреноблокаторы, α -адреноблокаторы и т.д. [30]. К сожалению, практически отсутствуют данные о влиянии подобной многокомпонентной терапии для достижения рекомендуемых уровней АД «любой ценой», на прогноз течения и прогрессирования ХПН.

Недостаточно изучена эффективность комбинаций антигипертензивных препаратов на функциональные показатели почек при прогрессировании почечной недостаточности. В то же время именно изменениям внутривенной гемодинамики и, тесно взаимосвязанным с этим, функциональным сдвигам отводится первостепенная роль в прогрессировании почечной недостаточности [31].

Ингибиторы АПФ. В экспериментах на животных установлено, что при структурных повреждениях базальной мембраны уровень протеинурии прямо коррелирует с давлением в клубочке. Ингибиторы АПФ способны уменьшать протеинурию на 35 – 40% за счет снижения внутривенного давления. Данный эффект наиболее выражен при низкосолевой диете и в сочетании с диуретиками, так как относительная гиповолемия (следовательно, гиперренинемия) вызывает большую зависимость почечной микроциркуляции от уровня ангиотензина II (АП) [32].

Антипротеинурический эффект ингибиторов АПФ в настоящее время не вызывает сомнений при диабетической нефропатии [33]. Более поздние исследования показали, что ингибиторы АПФ эффективны и при недиабетических заболеваниях почек [26].

Эффективность ингибиторов АПФ в замедлении темпов прогрессирования ХПН доказана неоднократно в крупнейших многоцентровых рандомизированных исследованиях. Установлены необходимые для замедления темпов прогрессирования ХПН уровни АД ($<130/80$ мм рт. ст. при протеинурии <1 г/сут и $<125/75$ мм рт. ст. – при диабетической нефропатии, а также у больных с другими почечными заболеваниями при суточной протеинурии >1 г/сут) [34–36].

Антагонисты (блокаторы) ангиотензин II (AT1) рецепторов – относительно новый класс антигипертензивных препаратов, которые, селективно блокируя AT1-рецепторы, более полно подавляют активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), но вызывают значительно меньше побочных эффектов, характерных для ингибиторов АПФ (кашель, ангионевротический отек и т.д.) [37]. В частности, частота побоч-

ных эффектов лозартана оказалась такой же, как и у плацебо [38].

Применение блокаторов АТ1-рецепторов при диабетической нефропатии [38] и у больных с недиабетическими заболеваниями почек [39] приводит к существенному снижению протеинурии. Имеются сведения о снижении темпов прогрессирования почечной недостаточности при лечении лозартаном [40], кандесартаном [41], ирбесартаном [42, 43].

Комбинированная терапия ингибиторами АПФ и блокаторами АТ1-рецепторов. Теоретически ингибиторы АПФ и блокаторы АТ1-рецепторов должны взаимно дополнять положительные эффекты каждого из классов при их комбинированном применении: антагонисты АТ1-рецепторов в достаточной дозе обеспечивают полное блокирование АТ1-рецепторов, а ингибиторы АПФ, кроме подавления образования АП, способствуют повышенному синтезу брадикинина. Последний вносит существенный вклад не только в снижение АД, но и оказывает ряд других положительных эффектов на сердечно-сосудистую систему и почки [44].

Действительно, у больных с IgA-нефропатией комбинированная терапия лозартаном и ингибитором АПФ приводила к более выраженному антипротеинурическому эффекту, нежели применение каждого из препаратов в отдельности [39]. Следует отметить, что все обследованные пациенты имели нормальный уровень артериального давления (AD_{cp} – $88,9 \pm 2,2$ мм рт. ст.).

Такие же результаты получены в исследовании CALM [41], где у больных с диабетической нефропатией изучался антипротеинурический эффект кандесартана и лизиноприла, как при монотерапии, так и при их комбинированном применении. Интересно, что различий в уровне АД во всех группах не было отмечено, что не позволяет объяснить более выраженное антипротеинурическое действие комбинированной терапии потенцированием гипотензивных эффектов.

Р. Kincaid-Smith и соавт. [45] опубликовали результаты открытого рандомизированного контролируемого исследования, выявившего дополнительный ренопротективный эффект при присоединении к базовой терапии ингибиторами АПФ и блокатора АТ1-рецепторов кандесартана. Исследование проводилось на 60 пациентах, было отмечено достоверное снижение протеинурии и замедление темпов прогрессирования почечной недостаточности.

Блокаторы кальциевых каналов. Большинство других антигипертензивных препаратов практически не влияют на интенсивность протеинурии [46]. Так, например, считается, что БКК, относя-

щиеся к группе нифедипина (дигидропиридиновые БКК), эффективно снижая АД, могут вызвать нарастание протеинурии из-за их свойства снижать тонус приводящей артериолы [28,47]. Вследствие этого клубочки становятся беззащитными перед гемодинамическим ударом в условиях высокого системного АД. Таким образом, при назначении дигидропиридиновых БКК для того, чтобы предотвратить отрицательное воздействие системного АД на клубочки, необходимо достичь снижения систолического АД ≈ 110 мм рт. ст., что крайне затруднено, а возможно и нежелательно, у больных с почечной недостаточностью.

Недигидропиридиновые БКК – дилтиазем и верапамил, в отличие от дигидропиридиновых, практически не влияют на механизм почечной ауторегуляции и, следовательно, тонус приводящей артериолы при их применении не снижается [48]. К положительным эффектам недигидропиридиновых БКК относят также снижение протеинурии, подавление пролиферации мезангия и предотвращение фиброза клубочков и интерстиция [48].

Недигидропиридиновые БКК снижают проницаемость гломерулярной базальной мембраны, особенно, в отношении крупных молекул. Это их свойство, по-видимому, не может быть объяснено лишь снижением АД, поскольку дигидропиридиновые БКК у пациентов с сахарным диабетом типа 2 при сопоставимых цифрах АД не влияют на проницаемость базальной мембраны для макромолекул [48].

При лечении диабетической нефропатии недигидропиридиновыми БКК замедление темпов прогрессирования ХПН сопоставимо с действием ингибиторов АПФ [49,50], а при комбинированном применении этих двух групп препаратов отмечается потенцирование их эффектов [49].

Возвращаясь к механизмам уменьшения протеинурии, следует обратить внимание на то, что экскреция белка снижается постепенно, в течение недель, а то и месяцев, в то время как гемодинамический эффект ингибиторов АПФ наступает уже после первых дней приема препарата [51]. При этом, введение АП в острых фармакологических пробах не вызывает нарастания протеинурии, несмотря на повышение тонуса почечных и периферических сосудов, что указывает на существование других механизмов, ответственных за данный феномен [52]. В первую очередь речь идет об указанном выше улучшении проницаемости базальной мембраны, препятствующей проникновению макромолекул в мезангиальное пространство.

Блокаторы альдостероновых рецепторов. Значение альдостерона в патофизиологии и пато-

морфологии почки изучено недостаточно. Известно, что он принимает участие в регуляции обмена калия, натрия и сосудистого объема и, кроме того, является стимулятором клеточной гипертрофии и фиброза [53,54]. Блокада альдостероновых рецепторов позволяет замедлить процессы фиброобразования тканей [55,56] и уменьшить протеинурию [57].

Предполагалось, что, блокируя эффекты АП, ингибиторы АПФ и блокаторы АТ1-рецепторов предотвращают образование альдостерона. Однако, как оказалось, существуют и другие механизмы стимуляции альдостерона. В частности, выброс его может быть спровоцирован гиперкалиемией, вызываемой теми же ингибиторами АПФ или блокаторами АТ1-рецепторов [58].

Таким образом, препараты указанных классов, широко используемые при лечении патологии сердечно-сосудистой системы и в целях нефропротекции, опосредованно, за счет повышения уровня калия, могут стимулировать выброс альдостерона надпочечниками со всеми вытекающими отсюда последствиями: усилением процессов фиброобразования тканей, нарастанием протеинурии и прогрессированием ХПН [59, 60]. Косвенно это подтверждается результатами исследования RALES [61], где было отмечено весьма существенное снижение смертности больных с тяжелой сердечной недостаточностью, резистентной к терапии ингибиторами АПФ, при дополнительном назначении блокатора альдостероновых рецепторов альдактона.

Весьма существенно, что в данном исследовании уровень альдостерона в крови умерших был достоверно выше, чем в группе выживших.

Н. Krum и соавт. [62] показали, что дополнительное назначение в течение 8 недель эплеренона – нового селективного блокатора альдостероновых рецепторов, позволило в большинстве случаев нормализовать АД при недостаточной эффективности стандартной терапии ингибиторами АПФ или блокаторами АТ1-рецепторов.

Имеются экспериментальные данные, указывающие на уменьшение процессов фиброобразования в почках и значительный антипротеинурический эффект, достигаемый при применении спиронолактона [63] или эплеренона [55,64].

Таким образом, блокада рецепторов альдостерона могла бы предотвратить или, по крайней мере, замедлить прогрессирование ХПН за счет эффективного контроля системного АД, уменьшения протеинурии и предотвращения склеротических изменений почечного интерстиция [57]. Однако серьезным препятствием для применения блокаторов альдостероновых рецепторов у почечных больных в стадии почечной недостаточности яв-

ляется опасность развития гиперкалиемии. Альдактон вызывает также ряд нежелательных побочных эффектов: гинекомастию, боли в груди у мужчин, дисменорею у женщин предменопаузального возраста [61].

Таким образом, для эффективного снижения темпов прогрессирования ХПН, особенно при точной протеинурии, превышающей 1 г, необходимо следовать современным рекомендациям о необходимости строгого контроля АД (АД $\approx$ 125/75 мм рт. ст. или АД_{ср} $\approx$ 92 мм рт. ст.) [16,65]. При этом предпочтение нужно отдавать ингибиторам АПФ, блокаторам АТ1-рецепторов (при необходимости – в сочетании с диуретиками), недигидропиридиновым БКК. В случае если и после назначения диуретиков не удастся достичь целевых уровней АД, возможно дополнительное назначение антигипертензивных препаратов других классов: β -блокаторы, α -блокаторы, дигидропиридиновые БКК. Применение блокаторов альдостероновых рецепторов у больных с почечной недостаточностью требует дальнейшего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2753–2758
2. Lysaght MJ. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S37–S40
3. Meyer KB, Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: report from the National Kidney Foundation Task Force on cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 [Suppl 12]: 31–42
4. Lucas MF, Quereda C, Teruel JL et al. Effect of hypertension before beginning dialysis on survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (4): 814–821
5. Adamczak M, Zeier M, Dikow R, Ritz E. Kidney and hypertension. *Kidney Int* 2002; 61 (80): 62
6. Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *NEJM* 2002; 347 (16): 1256–1261
7. Preston RA, Singer I, Epstein M. Renal parenchymal hypertension: current concepts of pathogenesis and management. *Arch Intern Med* 1996; 156 (6): 602–611
8. Шанар Ж. Почечные детерминанты чувствительной артериальной гипертензии. *Нефрология* 2002; 6 (1): 11–15
9. Guyton AC. Renal function curve: A key to understanding the pathogenesis of hypertension. *Hypertens* 1987; 10: 1–6
10. Keller G, Zimmer Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 101–108
11. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephronia and the etiology of adult hypertension and progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 171–175
12. Rostand SG. Oligonephronia, primary hypertension and renal disease: 'is the child father to the man?' *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1434–1438
13. Schmid M, Meyer S, Wegner R, Ritz E. Increased genetic risk of hypertension in glomerulonephritis? *J Hypertens* 1990; 8: 573–577
14. Fagerudd JA, Tarnow L, Jacobsen P et al. Predisposition to essential hypertension and development of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1998; 47: 439–444
15. Strojek K, Grzeszczak W, Morawin E et al. Nephropathy

of type II diabetes: Evidence for hereditary factors? *Kidney Int* 1997; 51:1602–1607

16. Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 877–884

17. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS et al. The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1978; 10: 213–218

18. Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving H. Impact of arterial blood pressure and albuminuria on the progression of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1993; 42: 715–719

19. Locatelli F, Marcelli D, Comelli M et al. Proteinuria and blood pressure as causal components to progression to end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 461–467

20. Mallick NP, Short CD, Hunt LP. How far since Ellis? The Manchester Study of glomerular disease. *Nephron* 1987; 46: 113–124

21. Breyer JA, Bain RP, Evans JK et al. Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1651–1658

22. Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease: the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754–762

23. Ruilope LM, Alcazar JM, Hernandez E et al. Does an adequate control of blood pressure protect the kidney in essential hypertension? *J Hypertens* 1990; 8: 525–531

24. Ruggenenti P et al. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. *Kidney Int* 1998; 53 (5): 1209–1215

25. Bakris GL, Williams M, Dworkin L et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646–661

26. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001; 60 (3): 1131–1140

27. Klag MJ, Whelton PW, Bryan L et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *NEJM* 1996; 334 (1): 13–18

28. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285 (21): 2719–2728

29. Douglas J. Management of hypertension in high risk special populations. ASN 2002 Satellite Symposium Philadelphia, PA, November, 2002

30. Nosadini R, Tonolo G. Cardiovascular and renal protection in type 2 diabetes mellitus: the role of calcium channel blockers. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S216–S223

31. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448–1456

32. Wing LM, Arnold LF, Harvey PJ et al. Low-dose diuretic and/or dietary sodium restriction when blood pressure is resistant to ACE inhibitor. *Blood Press* 1998; 7: 299–307

33. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–1462

34. Hunsicker LG, Kusek JW, Striker G. for The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *NEJM* 1994; 330 (13): 877–884

35. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997; 51 (6): 1908–1919

36. Praga M. Slowing the progression of renal failure. *Kidney Int* 2002; 61 (5): 18–27

37. Красникова ТЛ. Лозартан – блокатор ангиотензин II рецепторов: новое направление в сердечно-сосудистой фармакотерапии. *Клиническая медицина* 1996; 3: 17–21

38. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of

losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med* 2001; 345 (12): 861–869

39. Russo D, Pisani A, Balledda MM et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (5): 851–856

40. Mora-Mascha J, Cases A, Calero F, Barcelo P. Effect of angiotensin II receptor blockade on renal disease progression in patients with non-diabetic chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 82–84

41. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321 (9): 1440–1444

42. Lewis EJ, Hunsicker LG, William R et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *NEJM* 2001; 345 (12): 851–860

43. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345 (20): 870–878

44. Nassberger J, Cugno M, Amstutz C et al. Plasma bradykinin in angio-edema. *Lancet* 1998; 351 (9117): 1692–1697

45. Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 597–601

46. Wright JT, Bakris JG, Greene T et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421–2431

47. Holdaas H, Hartmann A, Berg KJ et al. Renal effects of losartan and amlodipine in hypertensive patients with non-diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (12): 3096–3102

48. Boero R, Rollino C, Massara C et al. Verapamil versus amlodipine in proteinuric non-diabetic nephropathies treated with trandolapril (VVANNTT study): design of a prospective randomized multicenter trial. *J Nephrol* 2001; 14: 15–18

49. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH et al. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: A meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1963

50. Parving HH, Osterby R, Anderson P, Hsueh W. Diabetic nephropathy. In: Brenner B, ed. The Kidney. Philadelphia, Saunders. 1996; 1864–1892

51. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Dissociation between the course of the hemodynamic and proteinuric effects of angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1993; 44: 579

52. Heeg JE, de Jong PE, van der Hem GK, de Zeeuw D. Angiotensin II does not acutely reverse the reduction of proteinuria by long-term ACE inhibition. *Kidney Int* 1991; 40: 734

53. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. Современные представления о механизмах почечного действия альдостерона. *Нефрология* 2001; 5 (4): 9–16

54. Weber KT, Brilla CG, Campbell SE. Myocardial fibrosis: role of angiotensin II and aldosterone. *Basic Research in Cardiology* 1993; 88 [Suppl 1]: 107–124

55. Delyani JA, Rocha R, Cook CS et al. Eplerenone: a selective aldosterone receptor antagonist (SARA). *Cardiovasc Drug Rev* 2001; 19 (3): 185–200

56. Pitt B, Remme W, Zannad F. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *NEJM* 2003; 348 (14): 1309–1321

57. Chrysostomou A, Becker G. Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med* 2001; 345 (12): 925–926

58. Struthers AD. Aldosterone: Cardiovascular assault. *American Heart Journal* 2002; 144 (5): S2–S7
59. Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinical implications. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (4): 677–688
60. Struthers AD. Aldosterone escape during ACE inhibitor therapy in chronic heart failure. *J Cardiac Failure* 1996; 2 (1): 47–54
61. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717
62. Krum H, Nolly H, Workman D et al. Efficacy of eplerenone added to renin–angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension* 2002; 40: 117–126
63. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Antifibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 12–16
64. Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE et al. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int* 2003; 63 (5): 1791–1800
65. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 3560–3572

Поступила в редакцию 28.09.2003 г.

© О.Б.Кузьмин, М.О.Пугаева, 2004
УДК 616.12-008.331.1:616.61

О.Б. Кузьмин, М.О. Пугаева

НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС КАК ПРИЧИНА ДИСФУНКЦИИ ПОЧКИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

O.B. Kuzmin, M.O. Pugaeva

NEUROHUMORAL DYSBALANCE AS A CAUSE OF RENAL DYSFUNCTION IN PRIMARY ARTERIAL HYPERTENSION

Кафедры фармакологии и госпитальной терапии Оренбургской государственной медицинской академии, Россия

Ключевые слова: артериальная гипертония, нейрогуморальный дисбаланс, дисфункция почки, клинические последствия.
Key words: arterial hypertension, neurohumoral dysbalance, renal dysfunction, clinical consequences.

Дисфункции почек принадлежит особая роль в развитии и прогрессировании первичной артериальной гипертонии (гипертонической болезни), несмотря на существование большого количества гипертензионных фенотипов, возникающих у больных как результат наследственной предрасположенности и приобретенных нарушений регуляции системной гемодинамики. Это прежде всего связано с выполнением почками функции «баростата» сердечно-сосудистой системы, обеспечивающего с помощью механизма прессорного натрийуреза выведение из организма избытка натрия и воды для поддержания нормального тонуса сосудов, эффективного объема и артериального давления (АД) крови [1, 2]. При артериальной гипертонии происходит постепенное ослабление, а у пациентов с высоким АД почти полное подавление прессорного натрийуреза, который является основным звеном гомеостатического механизма долгосрочной регуляции АД. Одновременно в почках формируется ряд вторичных функциональных и морфологических дефектов, имеющих негативные клинические последствия. Наиболее неблагоприятным из них является гипертоническая нефропатия, присоединение которой приводит не только к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН), но и в значительной степени ускоряет прогрессирование самой болезни, повышая риск смерти от сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых осложнений.

В обзоре представлены сведения о роли дисбаланса нейрогуморальных систем, который рассматривается сейчас в качестве одной из основных причин нарушения функции почек при сердечно-сосудистых заболеваниях [3], в механизме их дис-

функции у больных с разными формами артериальной гипертонии.

Нейрогуморальный дисбаланс – одна из основных причин дисфункции почки при артериальной гипертонии

Развитие артериальной гипертонии первоначально является следствием функциональных нарушений регуляции кровообращения, к которым впоследствии присоединяются процессы ремоделирования сердца, сосудов и почек, приводящие к стабилизации повышенного АД и дальнейшему прогрессированию заболевания. В их формировании важную роль играет нарушение взаимодействия двух групп нейрогуморальных систем, регулирующих гемодинамический режим в организме: сосудосуживающих, антинатрийуретических, вызывающих при избыточной стимуляции пролиферацию клеток и ремоделирование органов, и сосудорасширяющих, натрийуретических, препятствующих этим негативным клеточным процессам. Дисбаланс этих систем, нарастающий у больных по мере прогрессирования артериальной гипертонии, оказывает весьма неблагоприятное влияние на почки, которые в результате прямо вовлекаются в патогенез этого заболевания.

Почки включаются в механизм гипертензии на самых ранних этапах ее развития в ответ на повышение активности симпатической нервной системы (СНС), которая характерна для всех клинических форм артериальной гипертонии. Ближайшим следствием этого является избыточная стимуляция β_1 -адренорецепторов ЮГА и увеличение секреции ренина, включающее почечную ре-

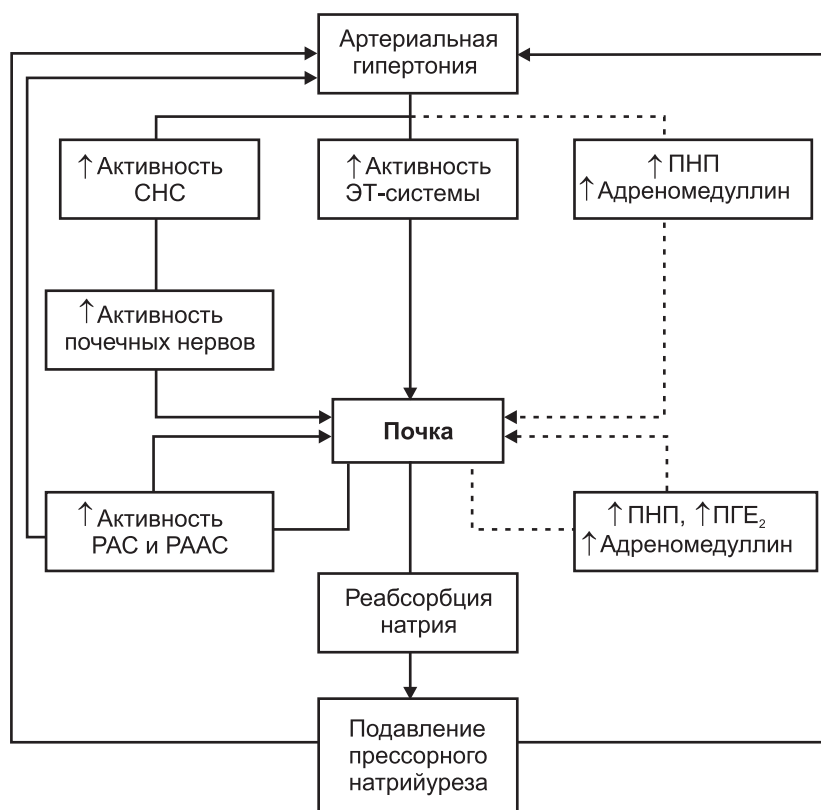


Рис. 1. Участие нейрогуморальных систем в механизме включения почки в патогенез первичной артериальной гипертензии. СНС – симпатическая нервная система, ЭТ-система – эндотелиновая система, РААС – ренин-ангиотензиновая система, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ПНП – предсердный натрийуретический пептид, ПГЕ₂ – простагландин Е₂. Прерывистая линия – влияние нейрогуморальных факторов, препятствующих дисфункции почек при артериальной гипертензии.

нин-ангиотензиновую систему (РАС) и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) в механизм дисфункции почек и повышения АД (рис. 1). Дальнейшее нарастание активности почечных нервов сопровождается возбуждением сосудистых и канальцевых α_1 -адренорецепторов, которое ведет к сужению резистивных сосудов коры и увеличению реабсорбции натрия в проксимальных сегментах нефрона [4]. Сейчас установлено, что почки являются также не только объектом воздействия СНС, но и сенсорным органом, который способен с помощью афферентной импульсации изменять функциональное состояние ее центральных структур. Благодаря этому по мере прогрессирования артериальной гипертензии и, особенно, присоединения нефропатии и ХПН, возрастает активность почечных хемо- и барорецепторов, контролирующих состав и гидростатическое давление интерстициальной жидкости, которая сопровождается рефлекторным возбуждением центров головного мозга и усилением симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему и почки, осложняющим течение самого заболевания [5].

Особое значение в перестройке нейрогуморальной регуляции при артериальной гипертензии имеет

активация РААС, наиболее выраженная у больных с солерезистентной формой заболевания. Максимальный прирост активности ренина и концентрации альдостерона в крови наблюдается обычно в период нестабильной гипертензии, снижаясь затем по мере прогрессирования болезни [6]. Сниженная активность РААС характерна для пациентов с солечувствительной гипертензией, у которых выявляется низкий уровень активности ренина в плазме крови и отсутствие достаточно выраженной гиперальдостеронемии. Вариантом течения такой артериальной гипертензии является «синдром кажущегося избытка минералкортикоидов», который встречается у больных с мутацией гена 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа, метаболизирующей в организме глюкокортикоидные гормоны. Этот генетический дефект приводит к накоплению и избыточной стимуляции гормонами минералкортикоидных рецепторов собирательных трубок и других почечных структур, обладающих одинаковым

сродством к глюко- и минералкортикоидам, с развитием артериальной гипертензии по типу ДОКА-солевой гипертензии даже на фоне отсутствия в крови повышенного уровня альдостерона [7].

В повышении АД и нарушении функции почек при артериальной гипертензии участвует также и эндотелиновая система, хотя ее функциональные возможности по сравнению с РААС более ограничены. Эндотелин-1, в отличие от циркулирующего ангиотензина II, является ауто- и паракринно действующим пептидом, благодаря чему дисрегуляторные нарушения в этой системе развиваются преимущественно на уровне органов, хотя и могут быть связаны между собой. В результате концентрация эндотелина-1 в крови больных длительное время существенно не изменяется, увеличиваясь лишь у пациентов с высокой и злокачественной гипертензией, имеющих ХПН. Достаточно убедительные доказательства участия эндотелиновой системы в повышении АД, ремоделировании сердца, сосудов и почек получены только у животных с моделями солечувствительной гипертензии и людей с аналогичной формой заболевания [8, 9].

Одновременно с повышением активности сосудосуживающих, антинатрийуретических систем

Клинические и функциональные признаки солечувствительной и солерезистентной гипертензии у больных первичной артериальной гипертензией

Признак	Солечувствительная гипертензия	Солерезистентная гипертензия
Потребление и выделение натрия с мочой	Высокое	Нормальное или слегка повышенное
Стимуляция реабсорбции натрия в почке	Преимущественно в дистальных отделах нефрона	Преимущественно в проксимальных канальцах
Снижение среднего АД, оцениваемое по стандартной методике М.Н.Weinberger [16]	Более 10 мм рт. столба	Менее 10 мм рт. столба
Активность ренина в плазме крови	Низкая	Высокая
Содержание адреномедуллина в плазме крови	Близкое к норме	Высокое
Прирост активности ренина в плазме крови при ограничении натрия в диете	Слабый или отсутствует	Выраженный
Прирост содержания эндотелина-1 в плазме крови при ограничении натрия в диете	Выраженный	Слабый или отсутствует
Гипотензивная реакция при назначении антигипертензивных средств:		
Тиазидные диуретики	Выраженная	Слабая
Ингибиторы АПФ	Слабая	Выраженная
Блокаторы АТ ₁ -ангиотензиновых рецепторов	Слабая	Выраженная
Антагонисты ЕТ _A -эндотелиновых рецепторов	Выраженная	Слабая

в компенсацию гемодинамических нарушений, возникающих при артериальной гипертензии, включаются натрийуретические пептиды, адреномедуллин и другие сосудорасширяющие вещества, обладающие натрийуретическими и антипролиферативными свойствами. Благодаря этому в период, предшествующий повышению АД, в крови наблюдается значительный прирост содержания предсердного натрийуретического пептида (ПНП) и простагландина Е₂ (ПГЕ₂), препятствующий дальнейшему прогрессированию болезни [6, 10]. Однако по мере увеличения гиперсимпатикотонии, активности РААС и других нейрогуморальных систем, стимулирующих реабсорбцию натрия в почках, развивается нейрогуморальный дисбаланс, связанный с нарастающей функциональной декомпенсацией депрессорных систем организма. Прежде всего это касается ПГЕ₂, продукция которого почками падает уже при нестабильной гипертензии, снижаясь еще в большей степени у больных с более поздними стадиями заболевания [11]. Концентрация в крови ПНП и адреномедуллина, отражающая степень их компенсаторного напряжения, при этом, как правило, нарастает, увеличиваясь максимально в 2,0–2,2 раза у пациентов со злокачественной гипертензией, но все же оказывается недостаточной для предотвращения дисфункции почек, развития нефропатии и стойкого повышения АД [12, 13].

В связи с этим можно полагать, что дисфункция почек при артериальной гипертензии первона-

чально является функциональной, поскольку в значительной степени обусловлена дисбалансом нейрогуморальных систем, оказывающих противоположное влияние на тонус почечных сосудов и транспорт натрия в нефроне. Однако по мере прогрессирования болезни под влиянием нарастающей гипертензии и избыточной активности почечной РАС, РААС и эндотелиновой системы в почках развиваются структурные нарушения, приводящие впоследствии у многих больных к формированию нефропатии и ХПН.

Подавление прессорного натрийуреза – главный функциональный дефект почки при артериальной гипертензии

Феномен прессорного натрийуреза, обусловленный торможением реабсорбции натрия почти по всему длиннику нефрона, обеспечивает длительную адаптацию системной гемодинамики к прессорным колебаниям АД. В его формировании участвуют увеличение медулярного кровотока при уровне АД, превышающем возможности его ауторегуляции, повышение интерстициального давления в коре и мозговом веществе и угнетение активности почечной РАС с одновременным увеличением продукции в почке ПГЕ₂, брадикинина и оксида азота [14]. Уже в ранних работах А.С.Guyton было установлено, что повышение среднего АД до 200 мм рт. ст. сопровождается в обычных условиях приростом натрийуреза в 6–7 раз, в то время как у больных с аналогичным уровнем АД потеря на-

трия с мочой возрастает всего в 2,4 раза. Эти данные впервые показали, что при артериальной гипертонии происходит подавление прессорного натрийуреза со сдвигом кривой давление/натрийурез в сторону повышенного АД для поддержания нормального водно-солевого баланса организма. Главной причиной такого функционального сдвига в сердечно-сосудистой системе является увеличение реабсорбции натрия в почках, которое препятствует выведению из организма дополнительного количества натрия и воды для сохранения нормального эффективного объема и АД крови [15].

Неспособность почек экскретировать избыточное количество потребляемого натрия без повышения почечного перфузионного давления характерна прежде всего для пациентов с солечувствительной гипертонией, которые по некоторым оценкам составляют до 56 % больных гипертонической болезнью [16]. Для этой формы заболевания, отличающейся более тяжелым течением с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, характерен ряд клинических и функциональных признаков, значительно отличающих ее от солерезистентной гипертонии с ее промежуточными фенотипами. Самые существенные из них – низкий уровень активности ренина плазмы крови и отсутствие или слабый прирост его в ответ на ограничение натрия в диете [17]. Специфическим признаком солечувствительной гипертонии является также неадекватное увеличение при низком потреблении натрия концентрации в крови эндотелина-1, указывающее на нарушение функционального состояния эндотелиновой системы, активация которой на фоне сниженной активности РААС рассматривается как компенсаторная реакция, направленная на поддержание повышенного АД [8] (таблица).

В развитии солечувствительной гипертонии могут участвовать генетические дефекты, проявляющиеся полиморфизмом генов β - и γ -субъединиц дистальных Na^+ -каналов [18], генетически обусловленным дефицитом ET_B -эндотелиновых рецепторов клеток собирательных трубок [19] или синдромом «кажущегося избытка минералокортикоидов» [7]. Однако у большинства больных ведущую роль в ее формировании играет дисбаланс нейрогуморальных систем, регулирующих транспорт натрия в нефроне. Об этом говорят данные, указывающие на участие в увеличении реабсорбции натрия в почках и подавлении прессорного натрийуреза повышенной активности СНС, РААС и дисбаланса эндотелиновой системы, обусловленного функциональной недостаточностью ET_B -эндотелиновых рецепторов, которые препятствуют в

обычных условиях избыточной реабсорбции натрия в дистальных отделах нефрона и задержке его в организме. Результаты клинических исследований, полученные в общей популяции больных с легкой и умеренной гипертонией, свидетельствуют о том, что реабсорбция натрия в почках, оцениваемая по клиренсу лития, возрастает в период становления повышенного АД как в проксимальных, так и в дистальных почечных канальцах. У пациентов с солечувствительной гипертонией основным местом функционального дефекта в нефроне являются, по-видимому, собирательные трубки коры и мозгового вещества, в которых нарушается взаимодействие альдостерона, эндотелина-1 и противостоящих им ПНП, адреномедуллина и PGE_2 [20].

Нейрогуморальный дисбаланс и гипертоническая нефропатия

У многих больных артериальная гипертония осложняется ремоделированием почек, которое сопровождается их структурной и функциональной перестройкой с формированием нефросклероза и ХПН. Наиболее важным фактором почечного повреждения является системная гипертензия, длительное действие которой на почки ведет к развитию прегломерулярного артериолосклероза, гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [21]. Избыточная активность почечной РАС, РААС и эндотелиновой системы также участвует в ремоделировании почек, оказывая негативное влияние не только на гемодинамические механизмы прогрессирования нефропатии, но и прямо вмешиваясь в процессы склерозирования почечной ткани.

Постоянное воздействие системной гипертензии и дисбаланса нейрогуморальных систем вызывает структурное ремоделирование резистивных сосудов почек в виде гипертрофии гладкомышечных клеток, избыточной продукции белков внеклеточного матрикса, гиперплазии интимы и других морфологических дефектов, которые в итоге приводят к развитию прегломерулярного артериолосклероза. У части больных, особенно пожилых или лиц, склонных к нарушению липидного обмена, в результате выраженной деформации и утолщения стенок сосудов может преобладать ишемическое повреждение почек с последующим формированием диффузного гломерулосклероза (рис. 2).

Для большинства пациентов более характерен другой гемодинамический механизм прогрессирования гипертонической нефропатии, который проявляется в развитии внутриклубочковой гипертензии и феномена гиперфилтрации, также

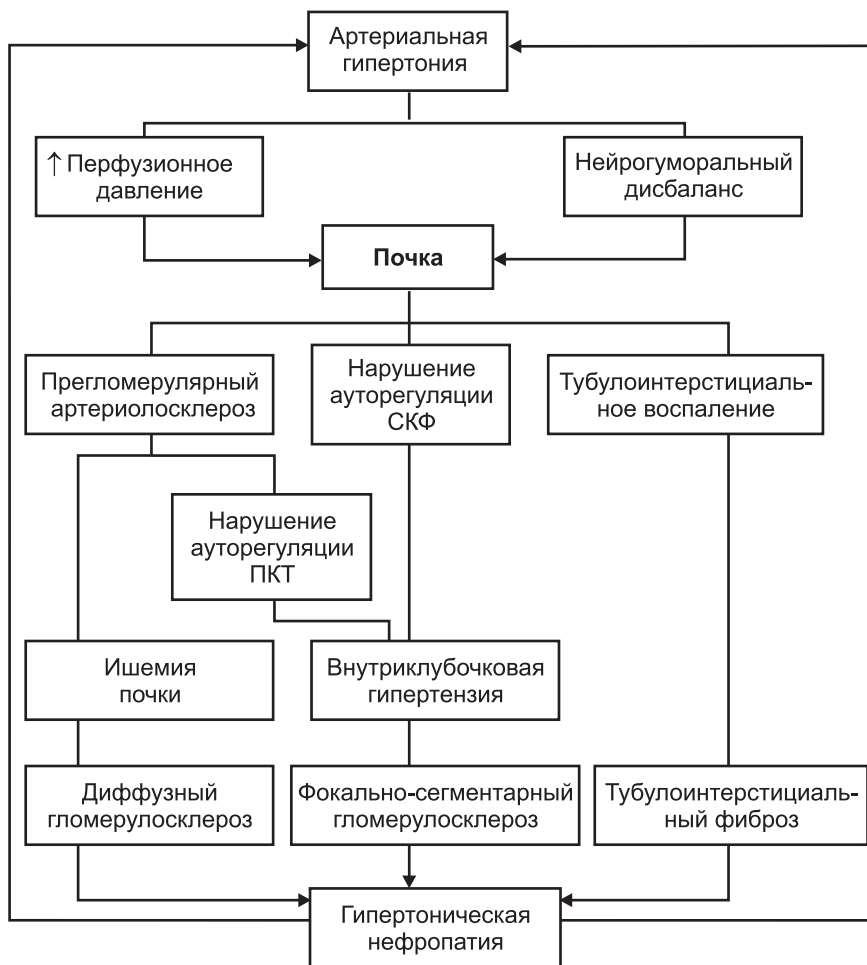


Рис. 2. Основные патогенетические звенья механизма развития нефропатии при первичной артериальной гипертензии. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ПКТ – почечный кровоток.

вызывающих склероз клубочков с последующей потерей функции канальцев. В модельных экспериментах внутриклубочковая гипертензия выявляется уже на самых ранних этапах развития артериальной гипертензии еще до повышения системного АД [22]. В ее формировании участвует ряд нейрогуморальных и гемодинамических механизмов, включающихся на разных стадиях заболевания. Основным нейрогуморальным фактором является избыточная активность почечной РАС с гиперпродукцией ангиотензина II, который, взаимодействуя с AT_1 -ангиотензиновыми рецепторами гладкой мускулатуры эфферентных артериол, способствует повышению внутриклубочкового давления. Благодаря этому объем клубочковой фильтрации у больных первоначально оказывается повышенным, а впоследствии на фоне выраженного сужения прегломерулярных сосудов длительное время поддерживается на достаточно высоком уровне, снижаясь лишь при формировании ХПН. Причины гиперактивности почечной РАС различны и могут включать повышение активности СНС, возбуждающей β_1 -адренорецепторы гра-

нулярных клеток ЮГА, снижение чувствительности клеток *macula densa* к NaCl и стимуляцию реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, которая активирует механизм тубулогломерулярной обратной связи, обеспечивающий сужение эфферентных артериол и увеличение объема клубочковой фильтрации [23]. На более поздних этапах гипертонической болезни к этому механизму внутриклубочковой гипертензии присоединяется потеря эластичности склерозированных резистивных сосудов коры с нарушением ауторегуляции почечного кровотока и прямой передачей повышенного АД на капилляры клубочков, которая значительно ускоряет процессы склерозирования почечной ткани.

В патогенез гипертонической нефропатии вовлекаются также морфологические дефекты, возникающие в сосудах, клубочках и других почечных структурах вследствие прямого воздействия на них эффекторных гормонов прессорных систем организма. Так, под влиянием избыточного

возбуждения ангиотензином II клеточных AT_1 -ангиотензиновых рецепторов в этих структурах возрастает продукция цитокинов, фиброзирующих факторов (трансформирующий фактор роста- β , тромбоцитарный фактор роста и др.) и супероксидных радикалов, которая приводит к пролиферации мезангиальных клеток, избыточному накоплению фиброкина, коллагенов I и IV типов, других компонентов мезангиального матрикса, вызывающих развитие гломерулосклероза. Одновременно в почечном интерстиции происходит пролиферация фибробластов с повышенным накоплением внеклеточного матрикса и инфильтрация ткани макрофагами и лимфоцитами, способствующие интерстициальному фиброзу [24, 25]. Благодаря этому подавление активности почечной РАС сопровождается достаточно выраженным нефропротективным действием, которое не связано с влиянием на системное АД и проявляется как у больных артериальной гипертензией, имеющих микроальбуминурию [26], так и у пациентов с ХПН, длительно получающих ингибитор АПФ фозиноприл [27].

Выявление феномена ускользания альдостерона при длительном применении ингибиторов АПФ и их недостаточная эффективность у больных с солечувствительной гипертонией предполагают возможность участия в прогрессировании нефросклероза и других неблагоприятных факторов. Одним из них является стимуляция альдостероном неэпителиальных минералкортикоидных рецепторов, локализованных в гладкой мускулатуре почечных сосудов и мезангиальных клетках клубочков. В результате их избыточного возбуждения в почках постепенно развивается воспалительная микроангиопатия, вызывающая околососудистый и интерстициальный фиброз почечной ткани, и фибропролиферативная деструкция клубочков и интерстиция, обусловленная повышенной экспрессией ингибитора-1 активатора плазминогена и увеличением активности трансформирующего фактора роста- β [28, 29]. Установлено также, что селективный антагонист этих рецепторов эплеренон оказывает выраженное нефропротективное действие у крыс с моделью солечувствительной гипертонии, препятствуя развитию гломерулосклероза, фибриноидного некроза сосудов и интерстициального фиброза благодаря подавлению гиперэкспрессии генов и избыточной продукции белка, привлекающего моноциты-1, интерлейкина-6 и интерлейкина-11, обладающих провоспалительными свойствами [30]. Патогенетическое значение альдостерона в ремоделировании почек у пациентов с гипертонической нефропатией остается неясным, но в исследовании 4E trial, включавшем 202 больных легкой и умеренной гипертонией с микроальбуминурией, показано, что эплеренон спустя 9 месяцев лечения не только достоверно уменьшает индекс альбумин/креатинин мочи на 29,4%, но и потенцирует нефропротективное действие ингибитора АПФ эналаприла, дополнительно снижая величину этого показателя при их совместном применении [31].

В повреждении почек при солечувствительной гипертонии участвует гиперактивность эндотелиновой системы, связанная с возбуждением ее ET_A -эндотелиновых рецепторов. Рецепторы этого подтипа экспрессированы в почках в эндотелии и гладкой мускулатуре микроциркуляторного русла и других структурах, включая клубочки, клетки канальцевого эпителия и гранулярные клетки ЮГА, секретирующие ренин. В результате их избыточной стимуляции эндотелином-1 в почках развиваются процессы гломерулосклероза, сосудистого и интерстициального фиброза, которые напоминают неблагоприятные морфологические эффекты, возникающие под влиянием ангиотензина II, но специфически устраняются при блокаде ET_A -эндотелиновых

рецепторов [32, 33]. В экспериментальных условиях показано, что длительное назначение дарусентана или других антагонистов этих рецепторов способно существенно замедлять нарушение функции почек и прогрессирование ХПН у животных с различными моделями солечувствительной гипертонии как за счет антигипертензивного эффекта, так и благодаря прямому вмешательству в процессы склерозирования почечной ткани [34, 35].

Становится поэтому очевидным, что развитие нефропатии у больных с разными формами артериальной гипертонии непосредственно связано с возникающим у них дисбалансом нейрогуморальных систем. У большинства из них ведущее значение в ее формировании имеет избыточная активность почечной РАС, которая участвует в гемодинамических механизмах прогрессирования нефросклероза, а также в процессах прямого склеротического повреждения почечной ткани. Альдостерон и эндотелин-1 также вовлекаются в процесс ремоделирования почек, но их роль в патогенезе гипертонической нефропатии и возможность ее лекарственной коррекции с помощью антагонистов минералкортикоидных и ET_A -эндотелиновых рецепторов нуждаются в клиническом подтверждении.

Заключение

Дисфункция почек при первичной артериальной гипертонии, проявляющаяся в подавлении прессорного натрийуреза, нефропатии и ХПН, в значительной степени обусловлена нарушением взаимодействия в почках нейрогуморальных систем, регулирующих гемодинамический режим в организме. Дисбаланс этих систем проявляется в избыточном влиянии на почки СНС, почечной РАС, РААС и эндотелиновой системы, взаимосочетание которых специфично для больных с солечувствительной и солерезистентной формами заболевания. Эти нейрогуморальные факторы сами по себе или в комбинации увеличивают реабсорбцию натрия в разных сегментах нефрона и подавляют прессорный натрийурез, способствуя переходу АД на более высокие уровни для поддержания адекватного баланса натрия в организме. Одновременно с повышением АД в почках развиваются морфологические дефекты, которые у многих больных приводят к прегломерулярному артериолосклерозу, гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальному фиброзу. В их формировании важную роль играет активация почечной РАС с избыточной продукцией ангиотензина II, который участвует не только в гемодинамических механизмах прогрессирования гипертонической нефропатии, но и прямо вмешивается в процессы склерозирования почечной тка-

ни. В механизм нефросклероза при артериальной гипертензии вовлекаются также альдостерон и эндотелин-1, однако степень их участия в ремоделировании почек у больных с разными формами заболевания остается пока недостаточно ясной.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лебедев АА, Бранчевский ЛЛ, Карышева СС, Кузьмин ОБ. Натрийурез, объем циркулирующей крови при гемодинамических сдвигах, вызванных изменением сосудистого тонуса. *Кардиология* 1972; 12 (2): 99-106
2. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW et al. Arterial pressure regulation. Over-reading dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med* 1972; 52 (5): 584-594
3. Кузьмин ОБ. Дисфункция почек при сердечной недостаточности и ее лекарственная коррекция. Медицина: М.; 2003: 152
4. DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11(2): 197-200
5. Ciriello J, de Oliveira CV. Renal afferents and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4 (2): 136-142
6. Шустов СБ, Баранов ВЛ, Яковлев ВА, Карлов ВА. Артериальные гипертензии. Специальная литература: СПб; 1997: 320
7. Shirley DG, Unwin RJ. Adrenal steroids and the kidney: 11 α -hydroxysteroid dehydrogenase and renal function. *J Physiol Proc* 2000; 523: 34-35
8. Eljovich F, Loffer CL, Amador E et al. Regulation of plasma endothelin in salt-sensitive hypertension. *Circulation* 2001; 103 (2): 263-268
9. Iglarz M, Schiffrin EL. Role of endothelin-1 in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5 (2):144-148
10. Melander O, Fradsen E, Groop L, Hulthen VL. Plasma proANP reflects salt-sensitivity in subjects with heredity for hypertension. *Hypertension* 2002; 39 (5): 996-999
11. Некрасова АА, Клембовский АА, Левицкая ЮВ и др. Простагландины почек и гипертоническая болезнь. *Там же* 1986; 16 (3): 13-21
12. Ishimitsu T, Nishikimi T, Saito Y. Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. *J Clin Invest* 1999; 94 (5): 2158-2161
13. Kato J, Kitamura K, Matsui E et al. Plasma adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with essential or malignant hypertension. *Hypertens Res* 1999; 22 (1): 61-65
14. Granger JP, Alexander BT, Llinas M. Mechanisms of pressure natriuresis. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4 (2):152-159
15. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW et al. Arterial pressure regulation. In: Laragh JH, ed. *Hypertension*. New-York, 1975; 1-24
16. Weinberger MH, Miller JZ, Senftlerber I et al. Definitions and characteristics of salt sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 1986; 8 (Pt. 2): P.II-127- II-134
17. Wienberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996; 27 (3): 481-490
18. Su YR, Menon AJ. Epithelial sodium channels and hypertension. *Drug Metabol Dispos* 2001; 25 (4): 553-556
19. Abassi ZA, Ellahham S, Winaver J, Hoffman A. The intrarenal endothelin system and hypertension. *News Physiol Sci* 2001; 16 (4):152-156
20. Strazzullo P, Galletti F, Barba J. Altered renal handling of sodium in human hypertension. *Hypertension* 2003; 41 (5): 1000-1005
21. Johnston RJ, Rodriguez-Iturbe B, Schreiner GF, Herrera-Acasba J. Hypertension: a microvascular and tubulointerstitial disease. *J Hypertens* 2002; [Suppl 3]: S1-S7
22. Simons JL, Provoost AP, Anderson S et al. Modulation of glomerular hypertension defines susceptibility to progressive glomerular injury. *Kidney Int* 1994; 46 (3): 396-404
23. Semplicini A, Ceolotto G, Sartori M et al. Regulation of glomerular filtration in essential hypertension: role of abnormal Na⁺ transport and atrial natriuretic peptide. *J Nephrol* 2002; 15, (5): 489-496
24. Boffa JJ. Regression of renal vascular and glomerular fibrosis: role of angiotensin II receptor antagonism and matrix metalloproteinases. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (5):1132-1144
25. Edigo J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 1996; 49 (3): 578-597
26. Redon J. Renal protection with antihypertensive drugs: insights from microalbuminuria studies. *J Hypertens* 1998; 16: 2091-2100
27. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomized Trial (FASSET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21 (4): 597-603
28. Brown NJ, Vanghan DE, Fogo AV. Aldosterone and PAI-1: implications for renal injury. *J Nephrol* 2002; 15(3): 230-235
29. Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinical implications. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (4): 677-688
30. Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE et al. Aldosterone/salt induced renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int* 2003; 63 (5): 1791-1798
31. Комаров АП. Новости доказательной медицины. *Сердце* 2002; 1 (5): 257-258
32. Boffa JJ, Tharaux P-L, Dussaule J-C, Chatziantoniou C. Regression of renal vascular fibrosis by endothelin receptor antagonism. *Hypertension* 2001; 37(2): 490-496
33. Gomezgarre D, Ruizortega M, Ortego M et al. Effects and interactions of endothelin-1 and angiotensin II on matrix protein expression and synthesis and mesangial cell growth. *Hypertension* 1996; 27 (5): 885-992
34. Rothermund L, Traupe T, Dieterich M et al. Nephroprotective effects of endothelin ET(A) receptor antagonist darusentan in salt-sensitive genetic hypertension. *Eur J Pharmacol* 2003; 68 (3): 209-216
35. Trenkner J, Priem F, Bauer C et al. Endothelin receptor A blockade reduced proteinuria and vascular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats on high-salt diet in a blood-pressure-independent manner. *Clin Sci* 2002; 103 [Suppl 48]: 385S-388S

Поступила в редакцию 09.09.2003 г.

© В.А.Добронравов, А.В.Смирнов, С.В.Драгунов, Р.В.Зверьков, Т.В.Евдокимова, 2004
УДК 616.61-036-036.2(471.12)

*В.А. Добронравов, А.В. Смирнов, С.В. Драгунов, Р.В. Зверьков,
Т.В. Евдокимова*

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК В ВОЛОГОДСКОЙ ОБЛАСТИ

V.A. Dobronravov, A.V. Smirnov, S.V. Dragunov, R.V. Zverkov, T.V. Evdokimova

THE EPIDEMIOLOGY OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN VOLOGDA OBLAST

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Областная клиническая больница, г.Вологда, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение эпидемиологии хронической болезни почек (ХБП) в Вологодской области Российской Федерации. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В период с 1.07.98 по 30.06.99 выполнено популяционное ретроспективное исследование, в ходе которого в Вологодской области были выявлены случаи хронической почечной недостаточности (ХПН) с креатинином сыворотки крови $\text{Cr} \geq 300$ мкмоль/л, что соответствует IV и V стадиям ХБП по расчетным значениям скорости клубочковой фильтрации. Определяли распространенность и заболеваемость ХБП IV-V стадий, в том числе в зависимости от пола, возрастной категории, кумулятивную выживаемость при разной этиологии ХБП, в зависимости от проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) и наблюдения нефрологом. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Было выявлено 370 больных с ХБП IV-V стадий. Средние распространенность и заболеваемость, составив 286 чел/млн и 135 чел/млн, в некоторых городах достигали 372-434 чел/млн и 175-260 чел/млн. Соотношение мужчин и женщин было одинаковым (1.03). Наиболее частой причиной развития ХБП был хронический гломерулонефрит (ХГН) – 41%, доля хронического интерстициального нефрита составила – 16%, сахарного диабета (СД) – 14%, поликистоза почек – 8%, амилоидоза – 6%, гипертонического нефросклероза – 2%, другие причины – 3%, случаи с неуточненной этиологией – 10%. Структура первичной почечной патологии у больных на ЗПТ была несколько иной – отмечено увеличение доли больных с ХГН – 61%, а также резкое снижение доли лиц, страдающих СД и амилоидозом, – 1.6% и 0.8%. 31.1% пациентов, не получавших ЗПТ, имели $\text{Cr} > 500$ мкмоль/л и СКФ < 10 мл/мин. Распространенность случаев ХБП IV-V стадий, получавших ЗПТ, составила 80 чел/млн, а количество больных, в течение 1 года впервые получивших ЗПТ, составило 8 чел/млн. Смертность больных с почечной недостаточностью составила 85 чел/млн/год. 88.4% от всех умерших больных, не находившихся на ЗПТ, погибли от нарастающей уремии. Кумулятивная выживаемость больных, получающих ЗПТ, составила 90%, не получающих ЗПТ – 50% за год. Выживаемость пациентов с ХБП, не получающих ЗПТ, находящихся под наблюдением нефролога, была достоверно выше ($p=0.003$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Частота новых случаев ХБП IV-V стадий в обследованном регионе сравнима с аналогичными показателями в Европе, тогда как распространенность существенно ниже за счет меньшей доли лиц старших возрастных групп и лиц, получающих ЗПТ. Решение остро стоящей проблемы лечения больных с ХБП в регионах России требует совершенствования как нефрологической службы в целом, так и развития программ ЗПТ, покрывающей текущие потребности только на десятую часть.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность, эпидемиология, распространенность, заболеваемость, выживаемость, заместительная почечная терапия.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to study the epidemiology of chronic kidney disease (CKD) in Vologda oblast of the Russian Federation. **PATIENTS AND METHODS.** A population retrospective investigation performed in the Vologda oblast during the period from 1.07.98 till 30.06.99 has revealed cases of chronic renal failure (CRF) with blood serum creatinin $\text{Cr} \geq 300$ $\mu\text{mol/l}$ that corresponds to the IV and V stages of CKD by the calculated values of the glomerular filtration rate. The incidence and morbidity of the IV-V stage CKD were determined including those depending on the gender, age, cumulative survival of patients with different etiology of CKD depending on using the substitution renal therapy (SRT) and the nephrologist's supervision. **RESULTS.** The examinations have revealed 370 patients with CKD of the IV-V stages. The average incidence and morbidity was 286 patients per million (PPM) and 135 p/m, in some cities it was 372-434 PPM and 175-260 PPM. The men/women ratio was the same (1.03). The most frequent cause of the development of CKD was chronic glomerulonephritis (CGN) - 41%, the share of chronic interstitial nephritis was 16%, of diabetes mellitus (DM) - 14%, polycystic kidney - 8%, amyloidosis - 6%, hypertensive nephrosclerosis - 2%, other causes - 3%, cases with not quite exact etiology - 10%. The structure of primary renal pathology in patients given SRT was a little different: the share of patients with CGN increased to 61%, and the share of patients with DM and amyloidosis sharply decreased - to 1.6% and 0.8%. The patients (31.1%) not given SRT had $\text{Cr} > 500$ $\mu\text{mol/l}$ and $\text{GFR} < 10$ ml/min . The incidence of cases of IV-V stage CKD where the patients received SRT was 80 PPM, while the number of patients who first started SRT during 1 year, was 8 PPM. Mortality among the patients with renal failure was 85 PPM/year. Increasing uremia was the cause of death of 88.4% of all the dead not given SRT. The cumulative survival among the patients receiving SRT was 90%, among those not receiving SRT was 50% for a year. Survival of patients with CKD not receiving SRT and observed by a nephrologist was reliably higher ($p=0.003$). **CONCLUSION.** The frequency of new cases of CKD of the IV-V stages in the region under study is comparable with similar indices in Europe while the incidence was substantially lower due to a less share of people of older age groups and patients receiving SRT. The solution of this urgent problem of treatment of CKD patients in regions of Russia requires both an improvement of the neurological service as a whole and the development of the program of SRT covering now as little as the tenth part of the current requirements.

Key words: chronic renal disease, chronic kidney failure, epidemiology, incidence, morbidity, survival, substitution renal therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (chronic kidney disease, CKD, – далее ХБП) определена, как наличие морфологических или клинических признаков повреждения почек или снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в течение трех или более месяцев вне зависимости от почечного диагноза [1, 2]. Проведенные в конце 90-х годов в США крупные эпидемиологические исследования показали, что распространенность ХБП с признаками начальной почечной дисфункции в популяции значительно выше, чем было принято считать ранее, и превышает 10%. У 7.6% населения выявляют снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [1,3,4]. Несмотря на то что только относительно небольшое количество больных с ХБП требуют проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), затраты здравоохранения на развитие дорогостоящих технологий (ЗПТ) весьма существенны. С другой стороны, ХПБ, начиная с самых ранних, даже начальных стадий, относится к факторам высоких сердечно-сосудистых рисков [1,4]. Поэтому проблему ХБП следует относить не только к медицинским, но и к социальным. С целью контроля эпидемиологической ситуации в отношении ХБП в развитых странах созданы национальные и международные почечные регистры [5,6]. Однако данные регистры содержат только сведения о распространенности терминальной стадии ХБП и касаются больных, находящихся на ЗПТ. В то же время вероятность включения больного в программу ЗПТ зависит не только от медицинских показаний, но и от многих других факторов – возраста, пола, трудовой занятости, удаленности места проживания от центра ЗПТ, ресурсов ЗПТ и наличия трансплантационной программы, валового национального продукта (ВНП) на душу населения. Так, если в странах с развитой экономикой отмечается стабильный рост числа новых случаев на ЗПТ, то в странах с низким ВНП этот показатель колеблется, зачастую отражая спады в экономике [7].

В этом контексте значительный интерес представляет изучение эпидемиологии и анализ структуры более ранних стадий ХБП. Исследование распространенности и частоты новых случаев ХБП может дать значительно больше информации о состоянии проблемы, поможет более точно оценить текущие потребности в ресурсах нефрологической службы. Более того, реализация программ, направленных на выявление ранних стадий ХБП, связана с необходимостью сдерживать прогрессирование почечной дисфункции и снижать поток больных, требующих ЗПТ. С другой стороны, та-

кая тактика позволяет контролировать и проводить своевременную коррекцию коморбидной, в первую очередь, сердечно-сосудистой патологии – одной из основных причин смертности больных с ХБП [1,8].

Особую значимость данная проблема приобретает в национальном масштабе в связи с жизненной необходимостью планирования и дальнейшего развития службы ЗПТ в России, обеспеченность которой находится на весьма низком уровне [9]. Однако, несмотря на остроту проблемы, до настоящего времени в России не было проведено подробных эпидемиологических исследований, касающихся не только ЗПТ, но и предшествующих стадий ХБП. Изложенное и побудило нас к проведению данного исследования, целью которого является изучение эпидемиологии ХБП IV-V стадии как первого шага в разработке идеологии создания регистра этой категории больных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Данное популяционное ретроспективное исследование, первоначально являвшегося частью исследования Needs Assessment for Chronic Renal Failure and End Stage Renal Disease in Eastern Europe (NACE), было проведено в период с 01.07.98 г. по 30.06.99 г. в Вологодской области (площадь – 145.5 тыс. кв. км, население – 1,36 млн. чел.).

В исследование включали случаи, удовлетворявшие следующим критериям (для идентификации случаев ХБП и исключения острой почечной недостаточности):

1. Больные с уровнем креатинина сыворотки крови (Cr) 300 мкмоль/л и более, определенным дважды с интервалом не менее 90 дней, при этом, по крайней мере, одно из определений Cr должно было быть в период с 01.07.98 г. по 30.06.99 г.

2. Лица, умершие от любых причин, с признаками нефросклероза при аутопсийном исследовании (в период с 01.07.98 г. по 30.06.99 г.) при наличии сведений о предшествовавшем смерти в любое время уровне Cr 300 мкмоль/л и более.

3. Пациенты, находившиеся на ЗПТ (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки), в этот же период.

В исследование были включены только лица, постоянно проживающие в данном регионе. Поскольку $Cr > 300$ мкмоль/л в подавляющем большинстве случаев соответствует СКФ < 30 мл/мин, определенной по расчетным формулам, то, таким образом, в исследование вошли пациенты с ХБП IV и V стадий. Среди больных, включенных в исследование, средние значения СКФ при расчете по формуле Cockcroft-Gault и реципрокному креатини-

ну составили $14,6 \pm 7,5$ и $16,7 \pm 7,5$ мл/мин соответственно.

Информация была получена путем анализа лабораторных журналов, стационарной и амбулаторной медицинской документации, сведений из патологоанатомических бюро. Предварительно полученные данные после занесения в компьютерную базу данных были тщательно проверены для исключения дублирования случаев.

В ходе исследования определяли распространенность ХБП IV-V стадий (количество больных с ХПН, удовлетворяющих вышеописанным критериям, в расчете на 1 млн населения (чел./млн), заболеваемость (частота вновь выявленных случаев ХБП IV-V стадий в период с 01.07.98 по 30.06.99 в расчете на 1 млн населения) [10]. Эти показатели определяли как для всей группы больных, так и в зависимости от возраста и половой принадлежности.

Анализировали следующие показатели: пол, возраст, факт наблюдения нефрологом до включения в исследование, первичный диагноз хронического почечного заболевания, выраженность артериальной гипертензии (АГ), наличие ЗПТ, сроки начала и тип ЗПТ, исходы через 12 месяцев от момента выявления Cr , превышающего или равного 300 мкмоль/л , дату смерти и ее причину.

Кумулятивную выживаемость рассчитывали по методу Kaplan-Meier. Достоверность различий между кривыми выживаемости оценивали с использованием теста Мантеля-Кокса, F-теста Кокса, logrank-теста, χ^2 -критерию. Различия считали достоверными при уровне $p < 0.01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период с 01.07.1998 г. по 30.06.99 г. были выявлены и включены в исследование 370 больных, удовлетворявших условиям отбора. Средняя распространенность ХБП IV-V стадий составила 286 чел./млн . Частота новых случаев ХБП IV-V стадий (заболеваемость) в регионе составила 135 чел./млн . Следует отметить, что в некоторых регионах данные показатели ХПН были существенно выше средних цифр. Так, в городах Вологда и Великий Устюг Вологодской области распространенность ХБП IV-V стадий была самой высокой и, соответственно, составила 372 и 434 чел./млн при заболеваемости 175 и 260 чел./млн.

В обследованной группе пациентов соотношение между мужчинами и женщинами было практически одинаковым (1.05). Распространенность и заболеваемость ХБП IV-V стадий преобладала среди мужской популяции, составив в среднем 299 и 149 чел./млн. Среди лиц женского пола эти цифры были 270 и 122 чел./млн. Распространенность

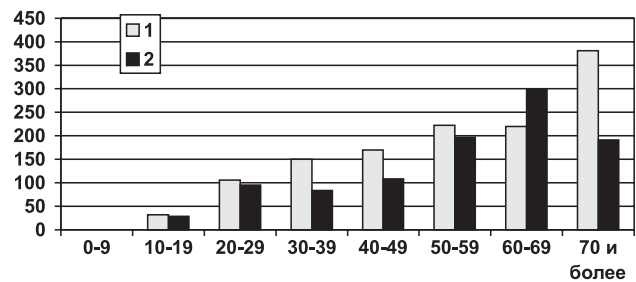


Рис. 1. Распространенность ХБП IV-V стадий в зависимости от пола и возраста (ордината – количество случаев на 1 миллион населения, 1 – мужчины, 2 – женщины, абсцисса – возрастные группы (годы)).

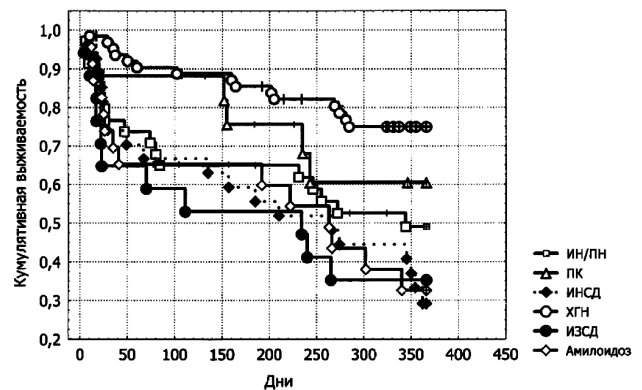


Рис. 2. Кумулятивная выживаемость больных с ХБП IV-V стадий в зависимости от первичного диагноза (ИН/ПН – интерстициальный нефрит/пиелонефрит; ХГН – хронический гломерулонефрит; ПК – поликистоз почек; ИЗСД – инсулин-зависимый сахарный диабет; ИНЗСД – инсулиннезависимый сахарный диабет) ($\chi^2=22.8$, $p=0.0004$).

ХБП IV-V стадий у мужчин оказалась достаточно низкой в возрастной группе до 30 лет и существенно увеличивалась в более старших возрастных группах, варьируя от 300 до 484 чел./млн. В женской популяции распространенность ХПН с возрастом увеличивалась постепенно, достигая максимума в возрастной группе 60–69 лет (422 чел./млн), затем имея тенденцию к снижению (рис.1). В целом в анализируемой когорте доля пациентов 70 лет и старше в общей группе больных с ХБП IV-V стадий составила 12%.

Распространенность случаев ХПН, получающих ЗПТ, была 80 чел./млн. Основная масса больных получала лечение гемодиализом (76 чел./млн), доля больных после трансплантации почки составила всего 4 чел./млн. Количество больных, в течение описываемого периода наблюдения впервые начавших ЗПТ, составило всего 8 чел./млн. В то же время почти у трети больных (31.1%), включенных в исследование и не находящихся на ЗПТ, Cr был равен или превышал 500 мкмоль/л (распространенность – 84 чел./млн, заболеваемость – 30 чел./млн). Общее количество смертельных исходов, связанных с ХПН у лиц не получавших ЗПТ за этот же период времени, – 85 чел./млн населения, что составило 47.7%. Основная масса умер-

Первичный диагноз хронической болезни почек

Первичный диагноз	Распространенность (на млн. населения в год)	Доля патологии в общей группе больных (%)	Доля патологии в группе больных на ЗПТ (%)
Гломерулонефрит	116	41	64
Интерстициальный нефрит (включая пиелонефрит)	47	16	6,4
Сахарный диабет	39	14	1,6
В том числе:			
Инсулинзависимый	22	8	
Инсулиннезависимый	17	6	
Поликистоз почек	23	8	10,4
Амилоидоз	18	6	0,8
Нефросклероз неуточненной этиологии	29	10	3,2
Другие	9	3	13,6
Первичный нефроангиосклероз	5	2	0

ших больных с ХБП IV-V стадий погибла от нарастающей уремии – 88,4%. 11% лиц умерли от сердечно-сосудистой патологии.

Распространенность случаев ХБП IV-V стадий, не получавших ЗПТ, существенно не различалась среди городского и сельского населения, составляя 211 и 198 чел./млн. В то же время распространенность ХПН на ЗПТ была существенно выше среди живущих в городах (98 чел./млн), по сравнению с сельским населением (26 чел./млн).

Наиболее частой этиологической причиной развития ХБП был хронический гломерулонефрит

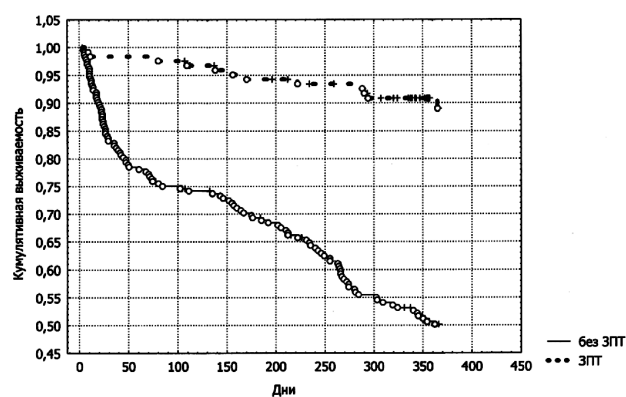


Рис. 3. Кумулятивная выживаемость за год у больных с ХБП IV-V стадий, не получавших и получавших ЗПТ.

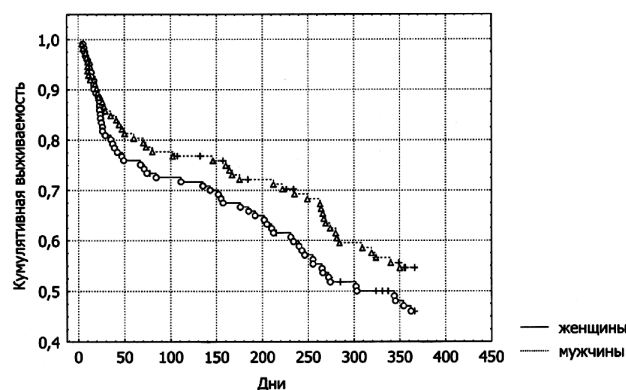


Рис. 4. Кумулятивная выживаемость за год мужской и женской популяций больных с ХБП IV-V стадий.

(ХГН), второе место занимал хронический интерстициальный нефрит. Суммарная доля поражения почек у больных сахарным диабетом (СД) занимала 14%. Этиология ХБП оставалась невыясненной в 10% случаев. Структура первичной почечной патологии у больных на диализе была несколько иной – отмечено увеличение доли больных с ХГН, а также резкое снижение доли лиц, страдающих СД и амилоидозом (таблица). Куму-

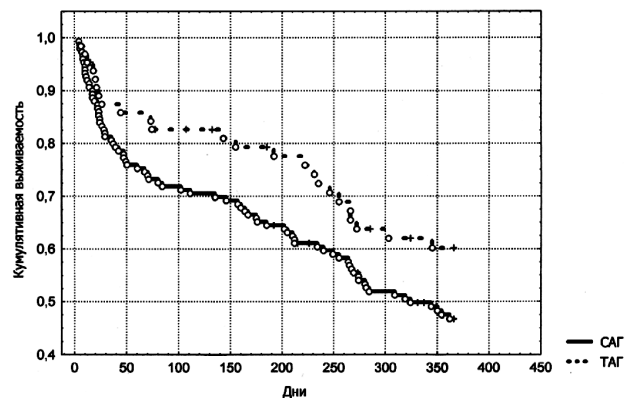


Рис. 5. Кумулятивная выживаемость за год у больных ХБП IV-V стадий в зависимости от выраженности артериальной гипертензии (ТАГ – транзиторная артериальная гипертензия, САГ – стабильная артериальная гипертензия), $p=0.009$.

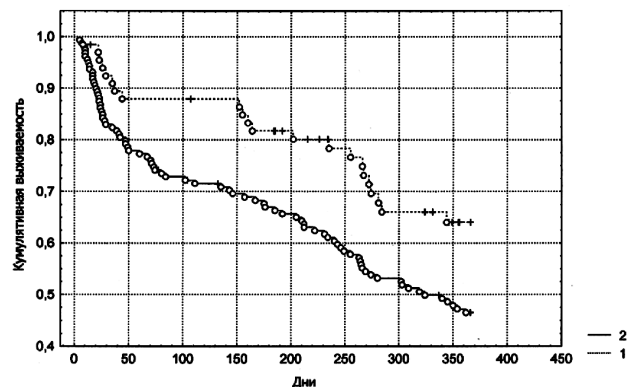


Рис. 6. Кумулятивная выживаемость за год у больных ХБП IV-V стадий, не получавших ЗПТ, в зависимости от обращаемости к нефрологу (под наблюдением нефролога – 1, без наблюдения нефролога – 2), $p=0.003$.

лятивная выживаемость больных с ХБП IV-V стадий, не получающих ЗПТ, достоверно зависела от первичного диагноза ХБП ($\chi^2=22.8$, $p=0.0004$). Так, годовая выживаемость при ХГН составила – 75.1%, поликистозе почек – 61.6%, интерстициальном нефрите/пиелонефрите – 45.8%, поражении почек при инсулинзависимом СД и инсулиннезависимом СД – 35.3% и 22.2%, а при амилоидозе – 28.5% (рис. 2).

Кумулятивная выживаемость за год наблюдения во всей группе больных, не получавших ЗПТ, была 50%. Аналогичный показатель был на уровне 90% у лиц, находящихся на ЗПТ (рис. 3). Выживаемость лиц с ХПН без ЗПТ в мужской популяции была несколько выше, по сравнению с женской, хотя различия не достигали уровня статистической достоверности (F-тест Кокса=1.29, $p=0.094$) (рис. 4). Достоверно более низкая выживаемость была у пациентов со стабильно повышенным АД в сравнении с транзиторной гипертензией (рис. 5). Важно также отметить, что выживаемость пациентов с ХБП IV-V стадий, не получавших ЗПТ, была достоверно выше в группе, находящейся под наблюдением нефролога, по сравнению с группой больных, которых наблюдали врачи других специальностей или которые не наблюдались ранее вообще (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Установленный уровень заболеваемости (частота новых случаев) ХБП IV-V стадии с $Cr \geq 300$ мкмоль/л в изученной популяции был сопоставим с европейскими данными, полученными с помощью аналогичных критериев отбора в то же время (128 чел./млн) [M.Rossi, University of Aberdeen, персональное сообщение]. Распространенность же случаев ХБП IV-V стадий в Северо-Западном регионе России оказалась в 3 раза ниже, во-первых, за счет значительно меньшего пула лиц, находящихся на ЗПТ [6]. Во-вторых, по нашему мнению, определенный вклад в более низкие цифры распространенности ХБП IV-V стадий вносит влияние возрастной структуры исследованной популяции. Так, если в странах Западной Европы и США около половины больных с СКФ < 30 мл/мин составляют лица старших возрастных групп (более 70 лет), то в анализируемой когорте доля таких пациентов составила 12%. Подобные данные, очевидно, отражают более низкую продолжительность жизни населения и ограниченные ресурсы ЗПТ. Кроме того, популяцию больных с ХБП IV-V стадий в Вологодской области характеризует практически одинаковое соотношение лиц мужского и женского пола в отличие от стран Европы и США,

где доля лиц мужского пола с различной выраженностью ХПН в 1.5-3 раза больше [8,11,16]. Увеличение распространенности ХПН у мужчин и в старших возрастных группах, описанное и другими авторами [8,11,15], может отражать большую подверженность ХБП в этих категориях, а также влияние пола и возраста, на темпы прогрессирования ХБП при различной почечной патологии. Благодаря влиянию этих факторов цифры распространенности ХПН в России оказались значительно ниже, чем в европейских странах.

В то же время заболеваемость ХБП IV-V стадий в Вологодской области оказалась вполне сопоставимой с данными ряда популяционных исследований, проведенных в Европе, в которых заболеваемость этой патологией варьировала от 260 до 148 чел./млн. Эти колебания в значительной мере зависели от выбранного для включения в исследование нижнего предела Cr , составлявшего 200-500 мкмоль/л [11,12].

Распространенность случаев ХБП, получающих ЗПТ, в Вологодской области в 8.3 раза ниже, чем в среднем в странах Западной Европы [6], и в 2-4 раза ниже, чем в странах Балтии и Восточной Европы [13,14]. Сопоставление доли умерших от почечной недостаточности и доли больных, начавших диализ в ходе исследования, показывает, что текущая потребность в ЗПТ, которая складывается из необходимости обеспечения диализом уже выявленных и вновь возникающих случаев ХПН, удовлетворяется не более, чем на десятую часть. Примечательно, что расчеты потребности в ЗПТ, основанные на похожих исследованиях заболеваемости «преддиализных» стадий ХБП во Франции [11], достаточно точно отражают реальные цифры поступления новых больных для ЗПТ [16]. Среднеевропейские цифры частоты новых случаев ЗПТ составляют 120 чел./млн, что вполне согласуется с полученными нами данными о потребности в ЗПТ [6].

Проведенное исследование также продемонстрировало более низкую доступность ЗПТ для сельских жителей, что, по-видимому, связано со значительной удаленностью отдельных областей от диализных центров. Между тем проблема приближения ЗПТ к удаленным регионам, носит национальный характер и касается многих регионов, территории которых занимают огромные площади.

Полученные данные демонстрируют необходимость развития службы ЗПТ, ресурсы которой явно не соответствуют распространенности и заболеваемости ХБП IV-V стадий. В результате девять из десяти больных умирают от ХПН из-за отсутствия возможности быть включенными в программу ЗПТ. С другой стороны, предварительный

анализ результатов исследования свидетельствует о необходимости расширения и совершенствования структуры нефрологической помощи в целом. Возможность регулярного наблюдения больного с ХБП нефрологом, своевременная коррекция антигипертензивной терапии может как замедлить прогрессирование ХБП, так и снизить риск гибели от коморбидной (в первую очередь сердечно-сосудистой) патологии [15,16]. Более того, от регулярности наблюдения больного с ХБП зависит и своевременность начала ЗПТ, что в значительной мере определяет дальнейший прогноз [17]. Наконец, в дополнение к существенным медицинским эффектам регулярное наблюдение нефролога может значительно снизить последующие расходы, связанные с лечением больного с почечной недостаточностью [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, первичный анализ данных популяционного эпидемиологического исследования выраженных стадий ХБП показал, что проблема лечения и продления жизни этой категории больных в России стоит достаточно остро. Необходимость продвижения в решении медицинских, социальных, экономических и этических вопросов данной проблемы характера требует пристального внимания и активных действий со стороны нефрологического сообщества и органов здравоохранения [19]. Одним из первых шагов на этом пути может быть создание региональных и национального регистров больных с ХБП, которые дают важную информацию для планирования развития нефрологической службы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Anonymous. Part 1. Executive summary. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [Suppl1]: S17-S31
2. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6 (4): 11-17
3. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW et al. Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 992-999
4. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: A new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 [Suppl 1]: S117-S131
5. Excerpts from UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM. 1999 ANNUAL DATA REPORT. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 [Suppl 1]: S10-S176
6. Berthouix F, Jones E, Gellert R et al. Epidemiological data of treated end-stage renal failure in the European Union (EU) during the year 1995: report of the European Renal Association Registry and the National Registries. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (10): 2332-2342
7. Schena FP. Epidemiology of end-stage renal disease: International comparisons of renal replacement therapy. *Kidney Int* 2000; 57 [Suppl 74]: S39-S45
8. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 [Suppl 11]: 2-7
9. К проблеме лечения терминальной хронической почечной недостаточности в России. Первые итоги работы по созданию Российского национального регистра заместительной почечной терапии. *Нефрология и диализ* 1999; 1(1): 79-84
10. Флетчер Р, Флетчер С, Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Медиа Сфера: М.1998
11. Jungers P, Chauveau P, Descamps-Latscha B et al. Age and gender-related incidence of chronic renal failure in a French urban area: a prospective epidemiologic study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1542-1546
12. Feest TG, Mistry CD, Grimes DS et al. Incidence of advanced chronic renal failure and the need for end stage renal replacement treatment. *B M J* 1990; 301: 897-900
13. Locatelli F, D'Amico M, Cerneviskis H et al. The epidemiology of end-stage renal disease in the Baltic countries: an evolving picture. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1338-1342
14. Rutkowski B. Changing pattern of end-stage renal disease in central and eastern Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 156-160
15. Culleton BF, Larson MG, Wilson PWF et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56(6): 2214 - 2219
16. Jungers P, Choukroun G, Robino C et al. Epidemiology of end-stage renal disease in the Ile-de-France area: a prospective study in 1998. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (12): 2000 - 2006
17. Roubicek C., Brunet P., Huiart L. et al. Timing of nephrology referral: influence of mortality and morbidity. *Am J Kidney Dis* 2001; 36: 35-41
18. McLaughlin K, Manns B, Culleton B et al. An economic evaluation of early versus late referral of patients with progressive renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:1122-1128
19. Maiorca R. Ethical problems in dialysis: prospects for the year 2000. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1

Поступила в редакцию 22.11.2003 г.

© Н.Д.Григорьева, А.Г.Кучер, 2004
УДК [616.61-008.64-036.12-085.38-08:635.655]-071.3

Н.Д. Григорьева, А.Г. Кучер

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА СОЕВОГО ИЗОЛЯТА «Supro-760» НА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

N.D. Grigoriev, A.G. Kucher

EFFECTS OF CONTINUOUS CONSUMPTION OF SOY ISOLATE «Supro-760» ON ANTHROPOMETRICAL INDICES OF PATIENTS ON CHRONIC HEMODIALYSIS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить возможность коррекции недостаточности питания диализных больных пищевой добавкой Супро-760, исходя из антропометрических маркеров сниженного питания. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 50 больных (34 в основной и 16 в контрольной группах) с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. У всех пациентов определяли потребление основных питательных веществ – белков, жиров, углеводов, исходя из составляемых больными пищевых дневников, а также антропометрические показатели – рост, вес, отклонение веса от рекомендуемого, % жировой массы в организме, обхват плеча безфистульной руки. В течение года проводилась коррекция рациона – в основной группе с помощью пищевой добавки Супро-760, в контрольной – рекомендовался обычный рацион, но в достаточном количестве. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Отмечался рост мышечной массы у пациентов основной группы, ухудшение показателей в контрольной. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные подтверждают эффективность использования пищевой добавки для улучшения состояния питания диализных больных.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, лечебное питание.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess the possibilities to correct insufficient nutrition of dialysis patients with the food additive Supro-760 proceeding from the anthropometrical markers of poorer diet. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation included 50 patients (34 in the main group and 16 in the control group) with chronic renal failure treated by chronic hemodialysis. Consumption of main nutrients - proteins, fats, carbohydrates taken according to the patients' diaries and the anthropometrical parameters such as height, weight, deviation from the recommended weight, % of the fat mass in organism, girth of the arm without a fistula - was determined in all the patients. During a year the food allowance was corrected: in the main group with the food additive Supro-760, in the control group the usual diet was recommended but in sufficient quantity. **RESULTS.** The muscle mass was found to grow in the main group of patients, the indices in the control group became worse. **CONCLUSION.** The data obtained confirm the efficiency of using the food additive for the improvement of nutrition of dialysis patients.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, dietotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

У большинства больных, находящихся в терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) и получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД) или перитонеальным диализом (ПД), выявляются разнообразные нарушения гомеостаза вследствие наличия белково-энергетической недостаточности (БЭН) [1–3]. Это происходит вследствие различных причин, которые являются проявлениями расстройств метаболизма, свойственных как самой ХПН, так и факторов, связанных с процедурой ГД или ПД [4]. Отмечается широкая распространенность недостаточности питания (НП) у гемодиализных боль-

ных и отчетливая связь между пищевым статусом данной категории пациентов и клиническими исходами – заболеваемостью и смертностью.

Если даже НП не указывается как причина смерти диализных больных, то в группе пациентов с низкими значениями показателей питания отмечается самая высокая частота летальных исходов и госпитализаций [5,6].

Исходя из значительного влияния НП на морбидность и летальность, возрастает необходимость раннего выявления и адекватной коррекции нарушенного питания.

Одной из групп показателей, применяемых для оценки пищевого статуса, служат антропометри-

ческие данные. Среди них масса тела – наиболее простой и достаточно информативный показатель, отражающий энергетическую адекватность питания. Она зависит от конституциональных особенностей и должна оцениваться в зависимости от роста. Среди существующих в настоящее время многочисленных росто-весовых соотношений экспертами ФАО/ВОЗ рекомендовано использование индекса Кетле, который рассчитывается по формуле: M/L , где M – масса тела в килограммах, L – рост человека, измеренный в метрах и возведенный в квадрат. Нормальные показатели составляют от 20 до 25, ниже 18 рассматривают как показатель недостаточного питания, выше 27 – как ожирение [7].

Также используется такой показатель, как процент отклонения массы тела больного от рекомендуемой. Уменьшение величины соотношения масса тела/рекомендуемая масса тела, измеренной в %, до 80% у больных, не имеющих отеков, обычно означает слабую степень белково-энергетической недостаточности; снижение этой величины в пределах от 70–80% – на умеренную; снижение этой величины до 70% и менее указывает на тяжелую степень недостаточности питания [8].

При оценке состояния питания также важно оценить компонентный состав тела, который определяется соотношением соматических составляющих, обладающих различной метаболической и функциональной активностью.

В основу деления положено рассмотрение 2 или 4-компонентного состава тела. В первом случае делят на жировую и тощую массы, а во втором тощая масса подразделяется на мышечный, костный и водный компоненты. Однако второй способ требует различных инструментальных методик с использованием ультразвуковых, радиоизотопных и других методов обследования.

Среди них, например, применяются: анализ активации быстрых нейтронов [9], который позволяет оценивать содержание в организме общего азота, этот анализ дает самую точную оценку запасов белка в организме [9]; адсорбциометрия сдвоенной энергией рентгеновского излучения, которая дает полное представление о 4-компонентном составе тела [10]; анализ биоэлектрического сопротивления наиболее точно отражает жировую массу и содержание воды в организме [11].

Однако большинство этих методов требует наличия специальной аппаратуры, подготовленного персонала, что делает их дорогостоящими и недоступными для большинства диализных центров, а применение их в клинической практике крайне ограниченным.

Наиболее простым и достаточно достоверным способом остается окружностно-калиперометрический метод [12].

Измеренная калипером кожно-жировая складка над трицепсом коррелирует с общей жировой массой, а окружность бицепса, вычисленная из окружности плеча, отражает в целом соматический, т.е. мускульный пул белка [12].

Измерение большего числа складок (над бицепсом, трицепсом, под углом лопатки, на животе) позволяет точно оценить количество жира в организме и далее вычислить активную массу тела, изменение которой у больных без отеков соответствует изменениям мышечной массы тела [13, 8].

Принимая во внимание влияние НП на продолжительность жизни диализных больных, особенно актуальными становятся вопросы возможности коррекции нарушенного питания. По рекомендациям исследователей в этой области вначале должны быть выявлены и устранены причины, вызывающие НП, в первую очередь – недостаточное потребление пищевых веществ. Однако добиться этого только коррекцией рациона оказывается затруднительно и приходится назначать различные пищевые добавки – пероральный прием эссенциальных аминокислот, их кетоаналогов или внутридиализное парентеральное питание [14, 15].

Данная терапия не лишена недостатков, из них одним из наиболее актуальных в нашей стране, к сожалению, является высокая стоимость, что делает ее малодоступной для широкого применения. Учитывая данные обстоятельства, был предпринят поиск адекватной пищевой добавки, которая оказалась бы эффективной у больных, получающих лечение хроническим ГД.

В качестве такой добавки нами было предложено использование белковых изолятов серии «Supro-760», полученных путем экстракции из семян сои.

В 100 граммах изолята содержится 90 граммов белка. По аминокислотному составу соевый белок близок к идеальному, за исключением метионина, которого содержится около 75% от требуемого, что легко компенсируется при смешанной диете. Продукт обладает высокой усвояемостью, практически не содержит калия и фосфора.

Целью исследования явилось изучение возможности применения соевых изолятов для коррекции НП, в частности влияния на антропометрические показатели.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В течение года проводилось обследование двух групп гемодиализных больных. Основная группа

Таблица 1

Потребление питательных веществ мужчинами до начала исследования ($\bar{X} \pm m$)

Группы обследованных	Потребление белков г / кг	Потребление жиров г / кг	Потребление углеводов г / кг	ДПБ г / кг	Энергообеспеченность Ккал/кг
Основная, n=17	1,01±0,07**	1,13±0,04	4,57±0,18*	1,68±0,07	32,14±1,4*
Контрольная, n=8	1,35±0,09**	1,46±0,07	5,94±0,19*	1,89±0,15	41,38±1,46*

Примечание: достоверность различий между основной и контрольной группами * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Таблица 2

Потребление питательных веществ женщинами до начала исследования ($\bar{X} \pm m$)

Группы обследованных	Потребление белков г / кг	Потребление жиров г / кг	Потребление углеводов г / кг	ДПБ г / кг	Энергообеспеченность Ккал/кг
Основная, n=17	1,08±0,04	1,11±0,06	4,18±0,02	1,76±0,08	30,51±1,35
Контрольная, n=8	1,05±0,06	1,17±0,04	4,31±0,12	1,88±0,12	31,56±0,8

состояла из 34 пациентов (17 мужчин и 17 женщин), контрольная – из 16 (8 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 28 до 69 лет. У большинства пациентов в обеих группах диагностирован хронический гломерулонефрит – соответственно у 61,8% и 62,5% больных. Хронический пиелонефрит отмечался у 11,8% пациентов в основной и у 12,5% в контрольной группах. Поликистоз почек диагностирован у 14,6% и 6,25% больных соответственно. Прочие заболевания составили 11,8% в основной и 18,75% в контрольной. В основной группе они были представлены аномалиями развития, в контрольную группу помимо этого диагноза, также вошел пациент с геморрагическим васкулитом.

Все больные получали лечение бикарбонатным ГД на аппаратах «искусственная почка» фирм «Althin», «Gambro», «Braun», «Fresenius» с использованием капиллярных диализаторов и воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса. Сеансы диализа проводились 3 раза в неделю каждый продолжительностью от 4 до 5,5 часа.

Пациентам, находящимся на лечении ГД, была предписана диета с потреблением белка из расчета 1,2 г/кг массы тела в сутки и энергообеспеченностью 35 ккал/кг массы тела [16], что контролировалось при помощи пищевых дневников, составляемых больными за 5 – 7 дней, и расчетного показателя – дневного потребления белка (ДПБ), определяемого исходя из расчета кинетики мочевины [17].

Изучение потребления питательных веществ нашими больными до начала исследования показало, что среди пациентов мужского пола основной группы и у пациентов женского пола обеих групп (табл. 1 и 2) суточный рацион не соответствовал

рекомендуемым показателям. В этой связи больным были даны соответствующие указания по изменению качественного и количественного состава питания. У пациентов основной группы недостаточное потребление белка компенсировалось приемом 0,3 г/кг массы тела белкового изолята «Supro-760».

Контроль потребления питательных веществ и антропометрических данных проводили раз в 3 месяца на протяжении года, использовались следующие показатели: измерение роста и массы тела, кожно-жировых складок, окружности плеча, вычисление по формулам роста-весовых показателей, отклонения массы тела больного от рекомендуемой, абсолютной и процент жировой массы, активной массы тела, окружности мышц плеча.

Рост тела был измерен антропометром с точностью до 0,5 см, масса тела определялась на медицинских весах с точностью до 0,1 кг. Толщина кожно-жировых складок измерялась специальным прибором – калипером, который позволяет проводить измерения при стандартно задаваемом давлении 10 г/мм² с точностью до 0,5 мм. Окружность плеча измерялась сантиметровой лентой с точностью до 0,5 см.

Кожно-жировые складки измерялись над трицепсом, бицепсом, под лопаткой и на животе, после чего производился расчет жировой массы по формуле чешского антрополога Matiegka [13]:

$$D = d \cdot S \cdot K,$$

где D – общее количество жира в организме в кг; d – средняя толщина подкожно-жирового слоя вместе с кожей в см; S – поверхность тела в м²; K – полученная экспериментальным путем константа, равная 1,3.

Средняя толщина подкожно-жирового слоя вме-

Таблица 3

Отклонение от PMT у мужчин

Группы	Рекомендуемая масса тела ($\pm 5\%$)	Степень БЭН		
		Слабая ($>80\%$ PMT)	Средняя ($70-80\%$ PMT)	Тяжелая ($<70\%$ PMT)
Основная (n=17)	4 23,50%	8 47%	5 29,50%	0
Контрольная (n=8)	3 37,50%	3 37,50%	2 25%	0

Таблица 4

Отклонение от PMT у женщин

Группы	Превышение рекомендуемой массы тела		Рекомендуемая масса тела, ($\pm 5\%$)	Слабая степень БЭН ($>80\%$ PMT)	Средняя и тяжелая степень БЭН
	$> 25\%$	10 – 25%			
Основная, n=17	4 23,50%	5 29,50%	5 29,50%	3 17,50%	0
Контрольная, n=8	2 25%	2 25%	3 37,50%	1 12,50%	0

Таблица 5

Процент жировой массы в организме

Группа	ПОЛ	$<15\%$	15-25%	26 - 35%	$>35\%$
Основная	М	9 (53%)	8 (47%)	0	0
	Ж	0	4 (23,5%)	6 (35,3%)	7 (41,2%)
Контрольная	М	4 (50%)	3 (37,5%)	1 (12,5)	0
	Ж	0	1 (12,5%)	4 (50%)	3 (37,5%)

сте с кожей вычислялась по формуле: $d = (d1 + d2 + d3 + d4)/8$, где d1 – складка над трицепсом, d2 – складка над бицепсом, d3 – складка под лопаткой, d4 – складка на животе [13].

Площадь поверхности тела вычислялась по таблицам Бойда по значениям длины и массы тел. Процентное содержание жира в организме определялось по формуле:

$$\text{Жир } (\%) = D \cdot 100 \% / m,$$

где D – общее количество жира в организме в кг, m – масса тела в кг.

Активная масса тела определялась путем вычитания жировой массы от общей.

Рекомендуемая масса тела (PMT) определялась: для женщин – 45 кг на первые 152 см роста и по 0,9 кг на каждый сантиметр сверх 152 см; для мужчин – 48 кг на первые 152 см роста и по 1,1 кг на каждый сантиметр сверх 152 см.

Процент отклонения массы тела больного от рекомендуемой вычислялся по формуле:

$$m_1 \cdot 100 \% / m_2,$$

где m_1 – масса тела больного, m_2 – рекомендуемая масса тела [8].

Окружность мышц плеча (ОМП) определялась следующим образом:

$$\text{ОПМ (см)} = \text{ОП (см)} - 0,314 \cdot \text{КЖСТ (мм)},$$

где ОП – обхват на уровне середины плеча безфистульной руки, КЖСТ – кожно-жировая

складка над трицепсом в месте измерения обхвата [18].

Перед началом исследования в обеих группах было установлено, что у части больных отмечалась потеря веса за предыдущий год. Снижение веса более чем на 2 кг имело место у 7 человек в основной и у 2 в контрольной группе, что составило 20,5 и 12,5% соответственно. Менее чем на 2 кг – у 12 больных в основной и у 3 в контрольной, что составило 35,3 и 18,75% соответственно. Стойкого повышения массы тела не отмечал ни один пациент из обеих групп.

При анализе отклонения массы тела пациентов от рекомендуемой выявлено, что у больных мужского пола в обеих группах не выявлено ни одного пациента с тяжелой степенью недостаточности (т.е. массы тела менее 70% от рекомендуемой). У большинства пациентов отмечалась слабая (47% в основной и 37,5% в контрольной) и средняя (29,5 и 25% соответственно) степень БЭН. PMT (колебания не более 5%) отмечалась у 4 человек в основной (23,5%) и у 3 человек в контрольной (37,5%) группе (табл. 3). Также не отмечено превышения PMT у мужчин в обеих группах.

У пациентов женского пола отмечались противоположные тенденции: у большинства больных выявлено превышение PMT – более, чем на 25% у 4 женщин в основной (23,5%) и у 2 в контрольной

Таблица 6

Потребление питательных веществ мужчинами в основной группе

Основная группа	Потребление белков	Потребление жиров	Потребление углеводов	ДПБ	Энергообеспеченность
	г / кг	г / кг	г / кг	г / кг	ккал/кг
Исходно, n=17	1,01±0,05***	1,13±0,04	4,57±0,18	1,68±0,07**	32,14±1,4
За время исследования, n=68	1,26±0,02***	1,28±0,02	4,89±0,11	2,12±0,07**	35,80±1,9

Примечание: достоверность различий между основной и контрольной группами *** p<0,001. Остальные обозначения те же, что и в таблице 1.

Таблица 7

Потребление питательных веществ мужчинами в контрольной группе ($\bar{X} \pm m$)

Основная группа	Потребление белков	Потребление жиров	Потребление углеводов	ДПБ	Энергообеспеченность
	г / кг	г / кг	г / кг	г / кг	ккал/кг
Исходно, n=8	1,35±0,09	1,46±0,07	5,94±0,19	1,89±0,15	41,38±1,46
За время исследования, n=32	1,18±0,01	1,36±0,01	5,33±0,09	1,98±0,05	37,90±1,6

Таблица 8

Потребление питательных веществ мужчинами на протяжении времени исследования ($\bar{X} \pm m$)

Группы обследованных	Потребление белков г / кг	Потребление жиров г / кг	Потребление углеводов г / кг	ДПБ г / кг	Энергообеспеченность ккал/кг
Основная, n=68	1,26±0,02	1,28±0,02	4,89±0,11*	2,12±0,07	35,8±1,9
Контрольная, n=31	1,18±0,01	1,36±0,01	5,33±0,09*	1,98±0,05	37,9±1,6

(25%) группе; на 10 – 25% – у 5 (29,5%) и 2 (25%) женщин соответственно. Средней и тяжелой степени недостаточности РМТ у женщин в обеих группах не выявлено (табл. 4).

При анализе компонентного состава тела оказалось, что среди мужчин в обеих группах не было пациентов с превышением необходимой жировой массы, а у 53% в основной и у 50% в контрольной группе можно было говорить о ее дефиците (табл. 5).

У женщин дефицита подкожно-жировой клетчатки выявлено не было, в основном преобладал ее избыток. Рекомендуемое количество, от 15 до 25%, отмечалось у 23,5% (4 чел.) в основной и у 12,5% (1 чел.) в контрольной группе. Избыток жировой массы имелся даже у пациенток с общим дефицитом массы тела, что свидетельствует о выраженном дефиците мышечной массы у женщин (см табл. 5).

Дефицит мышечной массы выявлен у 12 мужчин в основной и у 5 в контрольной (70,5% и 62,5% соответственно). При этом у 9 человек в основной (53%) и у 4 (53%) в контрольной это сочеталось с дефицитом подкожно-жировой клетчатки.

Нормальная мышечная масса отмечалась только у 4 женщин в основной (23,5%) и у 2 (25%) в контрольной группе, при этом у всех из них имелось превышение рекомендуемой массы тела более чем на 20%.

В целом преобладающей тенденцией у всех больных, получающих лечение хроническим ГД, является дефицит мышечной массы, что требует соответствующей коррекции рациона питания и физической нагрузки.

При оценке достоверных различий между точками на протяжении исследования не выявлено, поэтому анализ проводился суммарно для всего времени наблюдения. При многофакторном анализе было выявлено значимое влияние пола на антропометрические данные и показатели потребления питательных веществ, поэтому анализ этих параметров проводился отдельно для мужчин и женщин.

Статистический анализ проводился с помощью критерия Стьюдента и линейного корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение года при употреблении «Supro-760», а также выполнения рекомендаций врача-диетолога по коррекции рациона у пациентов мужского пола отмечалось достоверное увеличение потребления белка, возрастание потребления жиров и углеводов, что привело к увеличению энергообеспеченности, но без достоверных различий (табл. 6). Пациенты стали питаться в соответствии с рекомендуемыми нормами потребления основных пи-

тательных веществ. Значимое увеличение потребления белка также подтверждалось достоверным увеличением расчетного показателя – ДПБ, который определяется исходя из кинетики мочевины (см. табл. 6).

В контрольной группе за время исследования произошло некоторое снижение потребления основных питательных веществ и энергообеспеченности, однако не ниже рекомендуемых показателей. Некоторое увеличение расчетного показателя ДПБ, наиболее вероятно, произошло за счет распада эндогенного белка. Эти изменения были недостоверны (табл. 7).

Потребление углеводов контрольной группы в абсолютном значении оставалось выше рекомендуемого, поэтому сохранялось достоверное различие между двумя группами по этому показателю (табл. 8), как и до начала исследования. По другим показателям значимых различий между группами получено не было.

У пациентов женского пола в обеих группах отмечалось недостаточное потребление всех основных питательных веществ и, соответственно, неадекватная энергообеспеченность. За время исследования в основной группе на фоне потребления соевого изолята, выполнения рекомендаций врача-диетолога отмечалось достоверное увели-

чение потребления белка (табл. 9), возрастание потребления жиров, углеводов, увеличение энергообеспеченности, но без значимых различий. ДПБ также достоверно возросло (см. табл. 9).

Несмотря на диетические рекомендации, в контрольной группе не удалось достигнуть необходимого количества белка в дневном рационе, хотя потребление жиров и углеводов несколько увеличилось, возросла энергообеспеченность. Расчетное ДПБ несколько снизилось, но эти колебания были недостоверны (табл. 10).

Увеличение потребления белков пациентками основной группы сопровождалось достоверными различиями между двумя группами по этому показателю и по ДПБ (табл. 11). По остальным показателям группы значимо не различались.

Пациенты основной и контрольной групп перед началом исследования по антропометрическим показателям – росту-весовым и компонентным (жировой и активной масс тела) – достоверно не различались. На фоне приема препарата «Supro 760» у пациентов мужского пола отмечался рост массы тела, причем в большей степени за счет увеличения АМТ, чем за счет возрастания подкожно-жировой клетчатки (рис. 1), тогда как в контрольной группе за этот же период времени отмечалось снижение АМТ и увеличение % жира-

Таблица 9

Потребление питательных веществ женщинами в основной группе

Основная группа	Потребление белков	Потребление жиров	Потребление углеводов	ДПБ	Энергообеспеченность
	г / кг	г / кг	г / кг	г / кг	Ккал/кг
Исходно, n=17	1,08±0,04*	1,11±0,06	4,18±0,2	1,76±0,08***	30,51±1,35
За время исследования, n=68	1,19±0,02*	1,17±0,02	4,45±0,12	2,21±0,06***	32,70±1,8

Примечание: Обозначения те же, что и в табл. 1 и 6.

Таблица 10

Потребление питательных веществ женщинами в контрольной группе ($\bar{X} \pm m$)

Основная группа	Потребление белков	Потребление жиров	Потребление углеводов	ДПБ	Энергообеспеченность
	г / кг	г / кг	г / кг	г / кг	ккал/кг
Исходно, n=8	1,05±0,06	1,17±0,04	4,31±0,12	1,88±0,12	31,56±0,8
За время исследования, n=32	1,03±0,03	1,21±0,03	4,4±0,09	1,75±0,07	32,12±1,4

Таблица 11

Потребление питательных веществ женщинами на протяжении времени исследования ($\bar{X} \pm m$)

Группы обследованных	Потребление белков	Потребление жиров	Потребление углеводов	ДПБ	Энергообеспеченность
	г / кг	г / кг	г / кг	г / кг	ккал/кг
Основная, n=68	1,19±0,02**	1,17±0,02	4,45±0,12	2,21±0,06***	32,7±1,8
Контрольная, n=32	1,03±0,03**	1,21±0,03	4,4±0,09	1,75±0,07***	32,12±1,4

Примечание: Обозначения те же, что и в табл. 1 и 6.

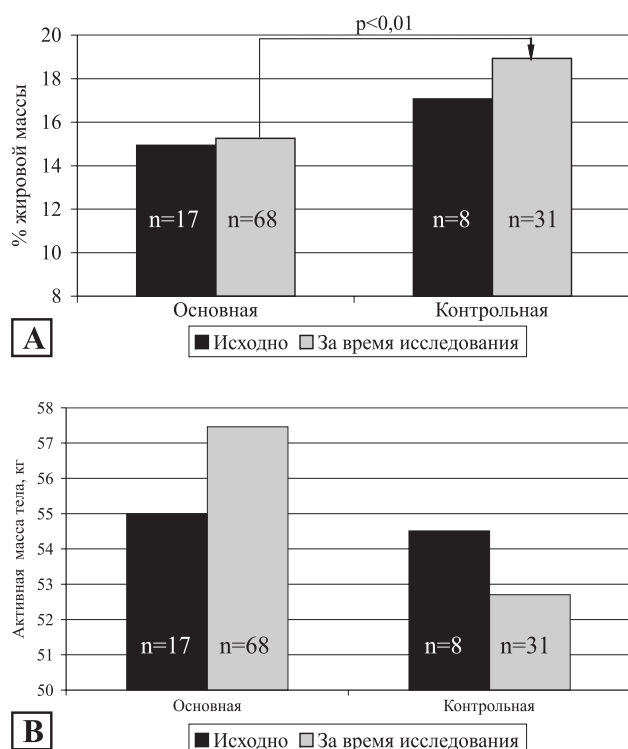


Рис. 1. **А** – Динамика жировой массы тела у пациентов мужского пола; **В** – Динамика активной массы тела у пациентов мужского пола.

вой массы в организме. Хотя эти колебания в каждой группе не достигли достоверных различий, рост жировой массы в контрольной группе на протяжении исследования привел к появлению значимой разницы между двумя группами по этому показателю ($p < 0,01$) (см. рис. 1).

Также на фоне приема препарата отмечен рост обхвата плеча и обхвата бицепса в основной группе, причем рост обхвата плеча был значимым ($p < 0,01$), тогда как в контрольной группе эти показатели несколько снизились, но недостоверно ($p > 0,05$).

У женщин на фоне приема «Supro 760» отмечался рост веса тела, АМТ и % жировой массы в организме, тогда как в контрольной группе за тот же период времени отмечалось уменьшение веса тела, АМТ и увеличение % подкожно-жировой клетчатки, что говорит о замещении мышечной массы на жировую (рис. 2). Эти изменения в каждой группе не носили значимых величин ($p > 0,05$), однако рост АМТ в основной и уменьшение ее в контрольной привели к появлению достоверных различий между двумя группами к концу исследования ($p < 0,01$) (см. рис. 2).

Обхват плеча и обхват бицепса в основной группе увеличился, а в контрольной несколько снизился (с $27,4 \pm 1,38$ см до $26,8 \pm 0,67$ см и с $20,8 \pm 1,2$ см до $20,1 \pm 0,58$ см), хотя и без значимых различий ($p > 0,05$).

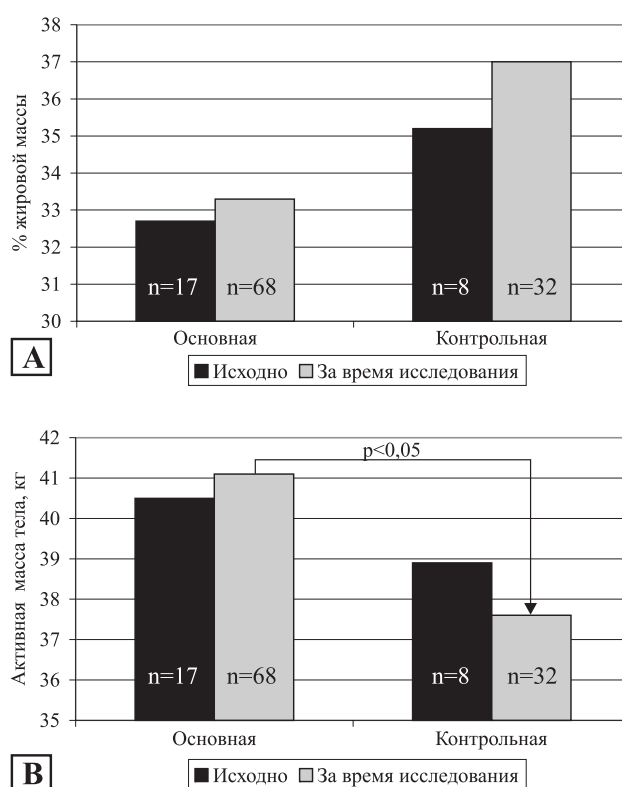


Рис. 2. **А** – Динамика жировой массы тела у пациентов женского пола; **В** – Динамика активной массы тела у пациентов женского пола.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно группы существенно не различались по основным показателям питания. Практически у всех пациентов отмечалось недостаточное потребление основных питательных веществ (за исключением мужчин контрольной группы).

Добавление к рациону пищевой добавки «Supro 760», работа врача-диетолога, рекомендовавшего увеличение энергообеспеченности диеты, привели к возрастанию в основной группе потребления белков, жиров, углеводов в соответствии с рекомендуемыми нормами. Мужчинам контрольной группы коррекция рациона не требовалась.

У пациентов женского пола без применения пищевой добавки не удалось нормализовать потребление белка, отмечалось лишь увеличение в рационе доли углеводов и жиров.

Неадекватное выполнение рекомендуемой диеты этими пациентками, возможно, было связано с нежеланием менять свои пищевые привычки, преодолеть которое врачу-диетологу не удалось. Недостаточное соблюдение диетических врачебных рекомендаций диализными пациентами отмечается и другими исследователями [19]. Это выявлялось и у пациентов контрольной группы, из которой на начальном этапе были исключены 16 пациентов вследствие отказа выполнять указания диетолога по приему пищевой добавки.

При изучении состояния пищевого статуса у пациентов, получающих терапию хроническим гемодиализом, многие исследователи используют антропометрические показатели как фактор, характеризующий степень БЭН [12, 20, 21].

Однако зачастую предлагается упрощенный подход с расчетом роста-весовых показателей без учета компонентного состава тела или использование отдельных данных (складка над трицепсом или обхват мышц плеча) для характеристики всей жировой или мышечной массы [12].

Был предпринят комплексный подход к оценке антропометрического статуса гемодиализных больных. При оценке такого показателя, как отклонение от рекомендуемой массы тела, было показано, что в целом у больных не отмечалось тяжелой степени недостаточности питания (снижения массы тела на 30% от рекомендуемой), несмотря на наличие в обследуемых группах пациентов с длительным стажем диализа и больных пожилого возраста. Вероятно, это отражает качество проводимой процедуры, так как исследователи приводят несколько худшие статистические данные у сходных по возрасту и давности диализа пациентов [3, 20].

Более чем у половины женщин отмечено превышение рекомендуемой массы тела на 10–35%. У мужчин значительного превышения рекомендуемых показателей не выявлено, пациенты со средней степенью недостаточности (со снижением массы тела от 20 до 30 %) составили около 25%, что могло бы характеризовать картину в целом как достаточно благополучную. Однако при оценке компонентного состава выявлены значительные изменения. Дефицит мышечной массы отмечен более чем у 70% мужчин и у 75% пациентов женского пола, причем у женщин степень дефицита можно назвать очень существенной.

В некоторых работах отмечается, что со временем на диализе происходит замена мышечной массы на жировую [22]. Сходные данные были получены нами при наблюдении за контрольной группой, которая не получала пищевую добавку. У пациентов мужского и женского пола в течение года отмечалось снижение АМТ и увеличение жировой массы. Учитывая неблагоприятные последствия такой замены, желательно было бы найти способ избежать или даже повернуть вспять этот процесс.

Нами продемонстрирована возможность использования для этих целей соевого изолята, на фоне потребления которого и у мужчин и у женщин основной группы отмечался рост мышечной массы в целом, а у пациентов мужского пола зафиксирован достоверный рост обхвата плеча. Эти

изменения существенно отличались (даже если были статистически недостоверны) от наблюдений в контрольной группе и привели в итоге к появлению достоверной разницы между основной и контрольной группами по антропометрическим показателям (у мужчин – по % содержанию жира, а у женщин – по АМТ), которой не отмечалось перед началом исследования.

Менее значимый рост мышечной массы по сравнению с ожиданиями можно объяснить высоким процентом пожилых людей и недостаточной физической активностью диализных пациентов, что отмечается и другими исследователями [21]. Вероятно, следовало бы добиваться большей активности диализных больных, которая благоприятно сказывается на состоянии белкового катаболизма у данной категории пациентов [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая выявление недостаточного потребления питательных веществ без контроля врача-диетолога и улучшение рациона на фоне работы этого врача, показана важность наблюдения специалистом по питанию за группой пациентов на гемодиализе. Изучены антропометрические показатели у диализных больных, показано наличие значимых отклонений от рекомендуемых при длительном лечении хроническим гемодиализом. Продемонстрированы возможность диетического воздействия на антропометрические показатели и эффективность применения соевого изолята «Supro 760».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bergstrom J. Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6 (5):1329-1341
2. Lim VS, Kopple JD. Protein metabolism in patients with chronic renal failure: role of uremia and dialysis. *Kidney Int* 2000; 58 (1): 1-10
3. Chertow GM, Ling J, Lew JN et al. The association of intradialytic parenteral nutrition administration with survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24 (6): 912-920
4. Hakim RM, Levin M. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:125-137
5. Marcen R, Teruel J L, de la Cal MA, Gamez C. The impact of malnutrition in morbidity and mortality in stable haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (11): 2324-2331
6. Ifudu O, Paul HK, Homel P, Friedman EA. Predictive value of functional status for mortality in patients on maintenance haemodialysis. *Am J Nephrol* 1998; 18 (2): 109-116
7. FAO/WHO. Energy and protein requirement. Report of a Joint FAO/WHO ad hoc Expert Committee. WHO. Techn. Rep. Ser. N522. Geneva, 1973; 61-64
8. Рудман Д. Оценка состояния питания. В: Браунвальд Е, Иссельбахер КД, Петерсдорф РГ, ред. *Внутренние болезни*. Пер. с англ. в 10 кн. Медицина, М.1993; Кн. 2: 379
9. Pollock CA, Ibels LS, Ayass W et al. Total body nitrogen as a prognostic marker maintenance dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 16: 82-88
10. Stenvær DI, Gotfredsen A, Hilsted J, Nielsen B. Body composition in hemodialysis patients measured by dual-energy X-ray absorptiometry. *Am J Nephrol* 1995; 15: 105-110

11. Ho LT, Kushner RF, Schoeller DA et al. Bioimpedance analysis of total body water in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1994; 46:1438-1442
12. Guarneri B, Faccini L, Lipartiti T et al. Simple methods for nutritional assessment in hemodialyzed patients. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 1598-1607
13. Мартиросов ЭГ. Методы определения и оценки физического развития. В: Журавлева АИ, Граевская НД, ред. *Спортивная медицина и лечебная физкультура*. Медицина, М. 1993; 117-138
14. Kopple JD. Therapeutic approaches to malnutrition in chronic dialysis patients: the different modalities of nutritional support. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (1): 180-185
15. Toigo G, Aparicio M, Attman P-O et al. Expert working group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency (part 2 of 2). *Clinic Nutr* 2000; 19 (4): 281-291
16. Alvestrand A. Nutritional requirements in hemodialysis patients. In: Micth WE, Klahr S, eds. *Nutrition and the Kidney*. Little, Brown and Company, Boston, 1988; 180-197
17. Sargent JA, Gotch FA. Mathematic modelling of dialysis therapy. *Kidney Int* 1980; 18 [Suppl 10]: 2-10
18. Oksa H, Ahonen K, Pasternak A et al. Malnutrition in hemodialysis patients. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 25: 157-161
19. Gentile MG, D'Amico G. How to measure and how to improve dietary compliance. *Contrib Nephrol* 1990; 81: 1-8
20. Ikizler TA, Hakim RM. Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50 (2): 343-357
21. Viglino G, Gallo M, Cottino R et al. Vallutazione dello stato nutrizionale in un gruppo di pazienti in CAPD. *Minerva Urol Nephrol* 1991; 43 (3): 217-224
22. Basioli S, Petrosino L, Lavallini L et al. Epossible migliorarelo stato nutrizionaledei dializzati? *Clinica Terapeutica* 1992; 140 (1): 23-32
23. Румянцев АШ, Коростелева НЮ. Влияние физических тренировок на белковый катаболизм при терапии гемодиализом. *Нефрология* 1998; 2 (2): 80-83

Поступила в редакцию 18.09.2003 г.

© А.И.Гоженко, С.И.Доломатов, Л.П.Зубкова, Ю.В.Зубкова, Е.А.Доломатова, 2004
УДК [611.61-053.2:577.391]:547.461.4

*А.И. Гоженко, С.И. Доломатов, Л.П. Зубкова, Ю.В.Зубкова,
Е.А. Доломатова*

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ

A.I. Gozhenko, S.I. Dolomatov, L.P. Zubkova, Yu.V. Zubkova, E.A. Dolomatova

EFFECTS OF SUCCINIC ACID ON KIDNEY FUNCTION IN CHILDREN EXPOSED TO CHRONIC IONIZING RADIATION

Клиника общей и клинической патофизиологии Одесского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ было исследование эффективности использования янтарной кислоты в комплексной санитарно-курортной реабилитации на состояние ренальных механизмов регуляции водно-солевого обмена по результатам функциональных проб почек детей, проживающих в условиях хронического воздействия ионизирующих излучений. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 15 детей в возрасте от 8 до 14 лет, проживающих на территории украинского Полесья в условиях неблагоприятной радиационной обстановки. В качестве группы сравнения были практически здоровые школьники города Одесса, проходившие плановый курс оздоровительной реабилитации. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Через 14 суток после приема сукцината сохраняется тенденция к снижению объема индуцированного диуреза и повышению осмоляльности мочи на фоне незначительного уменьшения экскреции осмотически активных веществ. Экскреция белка достоверно уменьшается, в сравнении как с исходными значениями, так и с аналогичным показателем, полученным через 7 суток после приема янтарной кислоты. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах, через 14 суток после приема сукцината, по данным исследования почечной экскреции минеральных веществ, можно сделать вывод о том, что наблюдается отчетливое улучшение состояния функции почек в условиях водно-солевой нагрузки.

Ключевые слова: почки, дети, ионизирующие излучения, янтарная кислота.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to investigate effects of using succinic acid in the complex sanatorium-resort rehabilitation on the state of renal mechanisms of regulation of water-salt metabolism according to the results of functional probes of the kidneys of children living under conditions of chronic exposure to ionizing radiation. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation included examination of 15 children aged from 8 to 14 years living on the territory of Ukrainian Polesie under conditions of unfavorable radiation situation. The group of comparison consisted of practically healthy schoolchildren of the city of Odessa undergoing the planned course of health-improvement rehabilitation. **RESULTS.** Within 14 days after taking succinate the tendency to reduction of the induced diuresis volume and increased osmolality of urine retained against the background of inconsiderably less excretion of osmotically active substances. The excretion of protein reliably reduced as compared both with the initial values and with the analogous index obtained in 7 days after taking the succinic acid. **CONCLUSION.** The children living in ecologically unfavorable regions in 14 days after taking succinate demonstrated considerably better state of the kidney functions under condition of the water-salt load that can be concluded on the basis of the data of the investigation of renal excretion of mineral substances.

Key words: kidneys, children, ionizing radiation, succinic acid.

ВВЕДЕНИЕ

В литературе имеются немногочисленные сведения о том, что в условиях воздействия ионизирующих излучений на организм человека регистрируются существенные изменения функционального состояния почек – ведущего эфферентного звена регуляции водно-солевого обмена [1,2]. Показано также, что степень нарушения минерального обмена в значительной мере обусловлена тяжестью патологического процесса почечной локализации [3]. Установлено, что в условиях воздействия ионизирующего излучения также наблю-

даются изменения в процессах минерализации костной ткани и зубо-челюстной системы [4,5]. Ранее полученные нами экспериментальные данные свидетельствуют о том, что коррекция функционального состояния почечной паренхимы животных с токсической нефропатией такими субстратами энергетического обмена, как сукцинат, оказывает благоприятное воздействие на состояние системных показателей водно-солевого обмена [6]. В настоящее время препараты янтарной кислоты широко используются в качестве пищевых добавок, тем более что они не обладают

Таблица 1

**Показатели функции почек и минерального обмена у детей черновыльской группы
в условиях водно-солевой нагрузки ($\bar{X} \pm m$)**

Показатели	Контрольная группа, n=17	Черновыльская группа, n=15
Диурез, мл/час	98±14	78±11
Осмосность мочи, мосм/кг H ₂ O	574±73	378±29, p<0,05
Экскреция осмотически активных веществ, мосм/ч	43,7±4,9	28,6±2,3, p<0,05
Белок мочи, мг/л	23±5	27±4
Экскреция белка, мг/час	1,6±0,3	1,2±0,3
Креатинин мочи, ммоль/л	7,4±1,2	5,4±0,4
Экскреция креатинина, ммоль/ч	0,54±0,07	0,31±0,01, p<0,05
Нитриты мочи, мкмоль/л	15,5±3,2	6,8±0,7, p<0,01
Экскреция нитритов, мкмоль/ч	1,0±0,1	0,5±0,1, p<0,05
Кальций мочи, ммоль/л	1,68±0,40	2,18±0,33
Экскреция кальция, ммоль/ч	0,12±0,03	0,12±0,01
Фосфаты мочи, ммоль/л	8,1±1,8	5,2±0,5
Экскреция фосфатов, ммоль/л	0,48±0,07	0,36±0,01

Таблица 2

**Динамика показателей функции почек и минерального обмена у детей черновыльской
группы в условиях водно-солевой нагрузки до и после приема сукцината ($\bar{X} \pm m$)**

Показатели	До приема янтарной кисло- ты, n=15	Через 7 суток после приема янтарной кислоты, n=15	Через 14 суток по- сле приема янтарной кислоты, n=15
Диурез, мл/час	78±11	56±9	46±5
Осмосность мочи, мосмоль/кг	378±29	617±63, p<0,01	637±53, p<0,01
Экскреция осмотически активных веществ, мосм/ч	28,6±2,3	28,1±2,8	21,9±2,4
Белок мочи, мг/л	27±4	191±76, p<0,01	26±9
Экскреция белка, мг/ч	1,2±0,3	5,1±2,8, p<0,01	0,5±0,1
Креатинин мочи, ммоль/л	5,4±1,2	8,2±1,4	8,5±1,3
Экскреция креатинина, ммоль/ч	0,31±0,01	0,31±0,03	0,24±0,02
Нитриты мочи, мкмоль/л	6,8±0,7	15,9±2,1, p<0,01	23,6±2,8, p<0,01
Экскреция нитритов, мкмоль/ч	0,50±0,06	0,73±0,04, p<0,05	0,57±0,06
Кальций мочи, ммоль/л	2,18±0,33	1,88±0,63	1,95±0,29
Экскреция кальция, ммоль/ч	0,12±0,01	0,08±0,01	0,06±0,01, p<0,01
Фосфаты мочи, ммоль/л	5,2±0,5	9,6±1,4	6,9±0,9
Экскреция фосфатов, ммоль/ч	0,36±0,01	0,42±0,07	0,21±0,02, p<0,01

Примечание. n – число наблюдений, p – показатель достоверности отличий в сравнении с наблюдениями до приема янтарной кислоты.

побочными действиями и эффективны с целью коррекции обмена веществ. В то же время мало изучено действие препаратов сукцината на состояние механизмов регуляции водно-солевого обмена у лиц, находящихся в условиях хронического воздействия ионизирующего излучения. Целью представленной работы было исследование эффективности приема янтарной кислоты в комплексной санитарно-курортной реабилитации на состояние водно-солевого обмена по результатам функциональных проб почек детей, проживающих в условиях хронического воздействия ионизирующих излучений.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 15 детей в возрасте от 8 до 14 лет, проживающих на территории украинского Полесья в условиях неблагоприятной радиационной обстановки. Данная группа детей обследовалась 3 раза: до приема сукцината (производства ОАО «Киевский витаминный завод», Украина), на

7-е и 14-е сутки после приема сукцината по 25 мг/сутки. В качестве группы сравнения были 17 практически здоровых школьников города Одесса в возрасте 8–15 лет, проходивших курс санитарно-курортной реабилитации. Исследования минерального обмена проводились по следующей методике: утром натощак после опорожнения мочевого пузыря пациент выпивал 0,5% раствор хлорида натрия в объеме 0,5% от массы тела и находился в состоянии покоя в положении сидя в течение 60 мин. Затем, после сбора мочи и измерения объема диуреза, проводили анализ полученных образцов мочи. Измерялись следующие показатели: осмосность – криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США), концентрация нитритов – фотометрическим методом на спектрофотометре СФ-46 (Россия) по реакции с реактивом Грисса; концентрация фосфатов – с использованием молибденового реактива на фотометре КФК-3 (Россия), концентрация кальция – на

Таблица 3

Динамика показателей стандартизированных величин экскреций веществ у детей черновильской группы до и после приема сукцината ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	До приема сукцината, n=15	Через 7 суток после приема янтарной кислоты, n=15	Через 14 суток после приема янтарной кислоты, n=15
Стандартизированная экскреция осмотически активных веществ, мосм/ммоль креатинина	96,9±7,7	102,1±11,5	101,4±10,1
Стандартизированная экскреция белка, мг/ммоль креатинина	2,9±0,6	40,4±25,8, p<0,01	2,9±0,6
Стандартизированная экскреция нитритов, мкмоль/ммоль креатинина	1,3±0,2	2,3±0,2, p<0,05	2,1±0,4
Стандартизированная экскреция кальция, ммоль/ммоль креатинина	0,37±0,08	0,27±0,02	0,28±0,04
Стандартизированная экскреция фосфатов, ммоль/ммоль креатинина	1,2±0,1	1,3±0,1	0,8±0,1

Примечание. n – число наблюдений, p – показатель достоверности отличий в сравнении с наблюдениями до приема янтарной кислоты.

спектрофотометре СФ-46 с использованием Арсеназо-III производства фирмы Bioson (ФРГ). Кроме того, определялась концентрация белка в реакции с сульфосалициловой кислотой и концентрация креатинина в реакции с пикриновой кислотой на КФК-3. По результатам водно-солевой нагрузки рассчитывали также величины экскреций определяемых веществ [7].

Статистический анализ полученных результатов проводили по общепринятой методике с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что у детей, подвергшихся хроническому воздействию ионизирующих излучений в сравнении с одесскими школьниками (табл. 1), на фоне незначительных отличий величины индуцированного диуреза имеет место снижение показателей осмоляльности мочи, экскреции осмотически активных веществ, креатинина и нитритов. Для оценки степени влияния пищевой добавки на функциональное состояние почек у детей, проведены функциональные пробы через 7 и 14 суток после начала приема янтарной кислоты. В табл. 2 представлены результаты исследований минерального обмена по результатам водно-солевой нагрузки через 7 и 14 суток после начала приема препарата янтарной кислоты. Через 7 суток после приема сукцината в условиях водно-солевой нагрузки отмечается снижение объема индуцированного диуреза (в среднем на 25%) и повышение осмоляльности мочи в 1,6 раза. При этом экскреция осмотически активных веществ остается на исходном уровне, а выделение белка заметно усиливается. Также выявлено повышение концентрации нитритов в моче и снижение экскреции кальция. Через 14 суток после приема сукцината сохраняется тенденция к снижению

объема индуцированного диуреза и повышению осмоляльности мочи, на фоне незначительного уменьшения экскреции осмотически активных веществ. Экскреция белка достоверно уменьшается как в сравнении с исходными значениями, так и с аналогичным показателем, полученным через 7 суток после приема янтарной кислоты. Кроме того, установлено, что через 14 суток после приема сукцината происходит существенное снижение экскреции кальция и фосфатов, а также увеличение концентрации нитритов в моче. Вместе с тем, помимо абсолютных значений величин экскреции исследуемых веществ, представляет интерес анализ стандартизированных показателей экскреций, учитывающий различия в массе тела и экскреции креатинина у пациентов. Такой подход позволяет более корректно оценивать функциональное состояние действующей паренхимы почек.

В табл. 3 приведены данные расчетов динамики показателей стандартизированных экскреций осмотически активных веществ, белка, нитритов, кальция и фосфатов у детей черновильской группы на фоне приема янтарной кислоты. Установлено, что при отсутствии значимых изменений стандартизированной экскреции осмотически активных веществ на всем протяжении наблюдений через 7 суток после приема пищевой добавки отмечается усиление экскреции белка действующими нефронами, снижающееся после 14-дневного курса янтарной кислоты. Также через 7 суток после приема сукцината зарегистрировано снижение стандартизированной экскреции нитритов и кальция. При этом через 14 суток после начала приема сукцината показатель экскреции нитритов возвращается к исходным значениям, а экскреция фосфатов и кальция существенно ниже исходных величин.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценивая динамику показателей водно-солевого обмена у детей черновобильской группы после 7-дневного приема янтарной кислоты, можно отметить, что на фоне некоторого снижения объема индуцированного диуреза имеет место положительная динамика увеличения осмоляльности мочи, что можно рассматривать как восстановление способности почки к формированию концентрированной мочи. Наряду с этим мы не отмечаем существенного увеличения экскреции осмотически активных веществ, что, с нашей точки зрения, указывает на достаточную эффективность канальцевой реабсорбции. В пользу нормализации концентрирующей способности почки также свидетельствует повышение концентрации креатинина в моче под влиянием приема сукцината, хотя при этом экскреция креатинина достоверно не изменяется. В качестве положительного эффекта приема сукцината также можно рассматривать двукратное увеличение концентрации нитритов в моче и тенденцию к увеличению их экскреции.

В литературе рассматривается роль оксида азота в почечной ауторегуляции в норме и при патологии [8,9]. Обнаруженное нами увеличение экскреции нитритов можно рассматривать, как свидетельство увеличения образования оксида азота, что сопровождается нормализацией микроциркуляции в почках, частным проявлением чего является увеличение клубочковой фильтрации. Наряду с этим следует отметить, что на данном временном отрезке приема сукцината в условиях водно-солевой нагрузки имеет место усиление протеинурии. Принимая во внимание, что канальцевая реабсорбция белков осуществляется преимущественно проксимальным отделом нефрона, можно предположить, что на канальцевом уровне наиболее уязвимой почечной структурой является проксимальный отдел. Поэтому в условиях водно-солевой нагрузки мы наблюдаем проявление почечных потерь, суть которых состоит в том, что канальцевая нагрузка вещества вследствие увеличения фильтрации, вероятно, превышает транспортные возможности систем канальцевой реабсорбции.

Через 14 суток после приема сукцината в группе черновобильских детей усиливается положительная динамика показателей деятельности почек и регуляции минерального обмена: на фоне достоверного снижения объема индуцированного диуреза отмечено дальнейшее повышение осмоляльности мочи и снижении экскреции осмотически активных веществ. Концентрация креатинина в моче также повышается, а его экскреция существенно не меняется. По нашему мнению, важно отметить тот

факт, что через 14 суток после приема сукцината, в сравнении с исходными данными, происходит двукратное снижение экскреции белка. Вызывает интерес увеличение концентрации нитритов мочи, хотя их экскреция не претерпевает достоверных изменений. Показатели экскреций фосфатов и кальция, под влиянием 14-дневного курса сукцината, достоверно снижаются, что также можно рассматривать как признаки оптимизации минерального обмена путем увеличения задержки этих ионов в организме детей. Действительно, анализ экскреций веществ, стандартизированных по экскреции креатинина и массе тела, показал, что уже через 7 суток после начала приема сукцината происходит существенное снижение стандартизированной экскреции кальция, а также повышение стандартизированной экскреции белка и нитритов на фоне неизменной экскреции осмотически активных веществ. Таким образом, применение янтарной кислоты в комплексной санитарно-курортной реабилитации с целью коррекции минерального обмена в организме оказывает, судя по полученным данным, благоприятное действие. Основанием для такого заключения является положительная динамика осмоляльности мочи (закономерное повышение показателя на фоне приема препарата), снижение экскреции фосфатов и кальция. В то же время 14-дневный курс янтарной кислоты не оказывал существенного влияния на экскрецию креатинина. Согласно данным литературы, параметры водно-солевого гомеостаза внеклеточной жидкости в условиях экспериментальной нефропатии сохраняются в пределах, близких к физиологическим, даже при весьма значительных поражениях почечной паренхимы [6]. Показано, что фармакологические методы коррекции почечной недостаточности в эксперименте, не оказывая существенного влияния на интенсивность репаративных процессов почечной ткани, в целом способствуют нормализации ряда функций органа. С другой стороны, установлено, что активность сукцинатдегидрогеназы дистальных отделов нефрона прямо коррелирует с показателями концентрирующей способности почек млекопитающих [10]. Поэтому введение янтарной кислоты, возможно, индуцируя активность сукцинатдегидрогеназы, увеличивает концентрирующую способность почек.

Следовательно, можно предположить, что хроническое воздействие ионизирующего излучения вызывает у детей нарушение почечных процессов. При этом использование янтарной кислоты способствует нормализации ряда показателей минерального обмена, однако достичь полного восстановления функции почек – важнейшего эф-

ферентного звена регуляции водно-солевого обмена – не удастся. Возможно, такие события объясняются тем, что у детей имеют место глубокие, возможно даже органические нарушения функциональных свойств почечной паренхимы. Вследствие чего компенсаторные механизмы под влиянием сукцината обеспечивают лишь реализацию физиологических процессов исходя из имеющихся резервных возможностей ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопоставляя динамику изменения параметров минерального обмена у детей черновильской группы через 14 суток после приема янтарной кислоты, по данным исследования деятельности почек, можно сделать вывод о том, что наблюдается отчетливое улучшение состояния функции почек в условиях водно-солевой нагрузки (восстановление концентрирующей способности почек, снижение экскреции белка, кальция и фосфатов).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Сушкевич ГН, Цыб АФ, Ляско ЛИ. Патофизиологические подходы к анализу медицинских последствий ава-

рии на Чернобыльской АЭС. *Медицинская радиология* 1992; 9 (10):50-59

2. Доломатов СИ, Клыков ОВ, Гоженко АИ и др. Изменение функции почек при введении ^{131}I в организм крыс. *Радиационная биология, радиоэкология* 2002; 42 (3): 337-340

3. Современная нефрология: Пер.с англ., под ред. С.Клара, С.Г. Массри. Медицина, М. 1984

4. Бебешко ВР, Коровина ЛА, Ляшенко ЛА. Применение ИК-спектроскопии для диагностики изменений костных тканей и костного мозга. Тезисы докладов Украинской научно-практической конференции «Актуальные проблемы ликвидации медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС», Киев, 21-23 апреля 1992 г. С.57

5. Модяев ВП. Нарушение обмена гликозаминогликанов при лучевом повреждении скелета. *Медицинская радиология* 1981; 26 (9): 41-43

6. Гоженко АИ. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Дис... д-ра мед. наук.-Черновцы, 1987

7. Наточин ЮВ. *Физиология почки. Формулы и расчёты*. Наука, Л.1974

8. Freedman BI, Yu H, Anderson PJ et al. Genetic analysis of nitric oxide and endothelin in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (11): 1974-1800

9. Ozen S, Usta Y, Sahin-Erdemli I. Association of nitric oxide production and apoptosis in a model of experimental nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (1): 32-38

10. Длоуга Г, Кршчек И, Наточин Ю. *Онтогенез почки*. Наука, Л. 1981

Поступила в редакцию 22.08.2003 г.

© И.А.Васильева, В.А.Добронравов, Е.В.Бабарыкина, 2004
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-037:331.053:371.044.4

И.А. Васильева, В.А. Добронравов, Е.В. Бабарыкина

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТРУДОВУЮ ЗАНЯТОСТЬ БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

I.A. Vasilieva, V.A. Dobronravov, E.V. Babarykina

FACTORS AFFECTING EMPLOYMENT OF YOUNG PATIENTS UNDERGOING CHRONIC HEMODIALYSIS TREATMENT

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Областная клиническая больница, г. Омск, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определить факторы, влияющие на трудовую занятость больных молодого возраста при лечении хроническим гемодиализом (ГД), и оценить степень влияния показателей клинического, психологического и социально-демографического характера на трудоустройство этих пациентов. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 83 больных в возрасте от 16 до 44 лет, получавших лечение хроническим ГД. У всех больных были определены показатели качества жизни по методике SF-36 и клиничко-лабораторные показатели с целью оценки их влияния на трудовую занятость пациентов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показано, что в группе работающих больных (n=18) были достоверно выше показатели качества жизни: оценки жизненной активности (V) и свободы от боли (BP), меньше выражены ограничения в повседневной деятельности из-за эмоционального состояния (RE), выше суммарные индексы психического и физического здоровья. Мультивариантный регрессионный анализ показал, что уровень образования является независимым и наиболее значимым предиктором трудоустройства больных на ГД. При наличии у пациента высшего образования вероятность того, что больной будет работать, возрастает почти в 12 раз по сравнению со средним или средним специальным образованием. Трудовая занятость зависит и от качества жизни больного: чем выше суммарный субъективный показатель психического здоровья и менее выражено негативное влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность, тем выше вероятность трудоустройства. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Установлено, что уровень образования и психическое здоровье являются значимыми и независимыми предикторами трудовой занятости больных молодого возраста на гемодиализе.

Ключевые слова: трудовая занятость, уровень образования, качество жизни, гемодиализ.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to determine the factors influencing the employment of young patients on hemodialysis (HD) and to assess the effects of the indices of clinical, mental and social-demographic character on the employment of such patients. **PATIENTS AND METHODS.** The examination of 83 patients from 16 to 44 years of age treated by chronic HD included the determination of the indices of life quality by the SF-36 method and of clinico-laboratory indices in order to estimate their influence on the employment of such patients. **RESULTS.** It was shown that in the group of the employed patients (n=18) reliably higher indices of life quality included the following: the estimation of vital activity (V) and the absence of pain (BP), less pronounced restrictions in every day activities because of the emotional state (RE), higher total indices of mental and physical health. Multivariate regression analysis has shown that the level of education is an independent and most significant predictor of the employment of HD patients. Higher education of the patient makes the probability of employment almost 12 times higher as compared with those having secondary or special secondary education. The employment also depends on the life quality of the patient: the higher the total subjective index of his mental health and the less negative the influence of his emotional state on the every day life, the higher the probability of employment. **CONCLUSION.** It was established that the education level and mental health are significant and independent predictors of the employment of young HD patients.

Key words: employment, level of education, life quality, hemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

В задачи гемодиализной (ГД) терапии входит не только устранение симптомов уремической интоксикации, но и улучшение качества жизни больных и создание условий для их полноценной социальной реабилитации. Реабилитационные мероприятия должны быть направлены в первую очередь на сохранение продуктивной активности пациентов, в том числе трудовой деятельности [1,

2]. Между тем, по данным различных авторов и результатам наших предыдущих исследований, процент работающих ГД-пациентов невысок и колеблется от 11 до 40 [3 – 7].

В проведенных ранее исследованиях было обнаружено влияние ряда «соматических» показателей на трудоустройство [7-12]. Менее изучено влияние на трудовую занятость больных, находящихся на заместительной почечной терапии, соци-

ально-демографических и психологических параметров.

В то же время среди пациентов отделений ГД в России значительна доля лиц трудоспособного возраста. Именно этот контингент, в первую очередь, перспективен в отношении реабилитационных мероприятий, направленных на сохранение трудовой активности либо на ее восстановление. С практической точки зрения важно выяснить, от чего зависит трудовая занятость ГД-больных и какой вклад в этот показатель социальной реабилитации вносит образовательный уровень больных, наряду с «соматическими» параметрами и показателями отражающими качество жизни.

В связи с изложенным целью данного исследования было выявление факторов клинического, психологического и социально-демографического характера, оказывающих влияние на трудовую занятость больных молодого возраста при лечении хроническим ГД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 83 больных в возрасте от 16 до 44 лет, находившихся на лечении ГД (средний возраст $33,7 \pm 8,1$ года). 34 больных получали терапию бикарбонатным ГД и 49 – ацетатным ГД. Продолжительность лечения ГД была 72 ± 61 месяц (от 6 до 211 месяцев).

Клинические и анамнестические данные включали пол, возраст, трудовую занятость, продолжительность и тип ГД, уровень систолического и диастолического артериального давления (АД), толщину стенки левого желудочка (по данным УЗИ), содержание гемоглобина, сывороточного железа, кальций-фосфатное (Ca-P) производство, уровень креатинина до сеанса ГД, объем ультра-

фильтрации. Показатели нутриционного статуса включали альбумин сыворотки крови, абсолютное количество лимфоцитов, уровень общего холестерина. Для всех динамически изменяющихся показателей анализировали их средний уровень за год, предшествовавший исследованию.

У каждого больного были определены показатели качества жизни (КЖ). Для оценки связанного со здоровьем КЖ в исследовании использовали методику SF-36 Health Status Survey [13] с регистрацией общепринятых показателей – способности выдерживать физические нагрузки (PF); влияния физического состояния на повседневную деятельность (RP); чувствительности к боли (BP); общего состояния здоровья (GH); общей активности/энергичности (V); социального функционирования (SF); влияния эмоционального состояния на повседневную деятельность (RE) и психического здоровья (MH). Кроме того, рассчитывали два интегральных показателя КЖ, которые складываются из отдельных показателей опросника SF-36: суммарный показатель физического здоровья (арифметическая сумма PF, RP, BP и GH) и суммарный показатель психического здоровья (арифметическая сумма V, SF, RE и MH).

При статистическом анализе для оценки междугрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента, тесты Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова. Влияние независимых переменных на трудовую занятость больных определяли с помощью логистической регрессии. Параметры, для которых было установлено достоверное влияние на трудоустройство при одновариантном анализе, впоследствии были включены в мультивариантную пошаговую регрессионную модель как независимые переменные. Критический уровень достоверности нулевой

Таблица 1

Показатели качества жизни работающих и неработающих пациентов молодого возраста ($\bar{X} \pm m$)

Показатель качества жизни	Работают, n=18	Не работают, n=65	Достоверность различий, p
PF	$70,0 \pm 19,1$	$58,8 \pm 19,4$	НД
RP	$50,0 \pm 45,4$	$28,1 \pm 43,4$	НД
BP	$72,4 \pm 33,0$	$46,7 \pm 27,0$	$p=0,001$
GH	$45,2 \pm 19,2$	$37,1 \pm 14,5$	НД
V	$61,4 \pm 17,8$	$47,4 \pm 21,3$	$p=0,01$
SF	$76,4 \pm 27,4$	$61,7 \pm 27,8$	НД
RE	$81,5 \pm 34,7$	$33,8 \pm 46,2$	$p=0,0001$
MH	$69,6 \pm 17,3$	$63,4 \pm 18,4$	НД
НТ	$2,9 \pm 1,2$	$3,4 \pm 1,2$	НД
Суммарный показатель физического здоровья	$237,6 \pm 82,7$	$170,8 \pm 82,1$	$p=0,003$
Суммарный показатель психического здоровья	$288,8 \pm 83,7$	$206,3 \pm 88,0$	$p=0,0006$

Примечания: PF – способность выдерживать физические нагрузки; RP – влияние физического состояния на повседневную деятельность; BP – чувствительность к боли; GH – общее состояние здоровья; V – общая активность, энергичность; SF – социальное функционирование; RE – влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность; MH – психическое здоровье; НТ – изменение состояния здоровья за последний год. НД – различия недостоверны.

Таблица 2

Одновариантный анализ связи различных показателей с трудоустройством
(логистическая регрессия)

Переменные	B	SE	Статистика Вальда	p	Exp(B)	95,0% доверительный интервал Exp(B)
Средний объем ультрафильтрации (л)	0,306	0,271	1,28	0,258	1,358	0,799-2,309
Средний уровень гемоглобина (г/л)	0,032	0,016	3,975	0,046	1,033	1,001-1,066
Ca*P (ммоль/л)	-0,116	0,205	0,319	0,572	0,891	0,596-1,331
Бикарбонатный ГД (в сравнении с ацетатным)	-1,286	0,506	6,47	0,011	0,276	0,103-0,744
Средний уровень альбумина (г/л)	0,235	0,087	7,229	0,007	1,265	1,066-1,502
Холестерин (ммоль/л)	0,18	0,226	0,637	0,425	1,197	0,769-1,863
Средний уровень лимфоцитов (в 1 мл)	-0,199	0,529	0,142	0,707	0,820	0,291-2,310
Железо (мкмоль/л)	0,017	0,033	0,259	0,611	1,017	0,954-1,084
Длительность ГД (месяцы)	-0,002	0,005	0,215	0,642	0,998	0,989-1,007
Уровень креатинина до ГД (ммоль/л)	0,002	0,001	1,718	0,19	1,002	0,999-1,005
Средний уровень систолического артериального давления (мм рт.ст.)	-0,007	0,010	0,466	0,495	0,993	0,973-1,013
Средний уровень диастолического артериального давления (мм рт.ст.)	-0,010	0,021	0,232	0,63	0,99	0,95—1,032
Головные боли	-0,045	0,049	0,838	0,360	0,956	0,869-1,053
Кардиалгии	-6,335	18,824	0,113	0,736	0,002	0,000-1,9
Толщина миокарда (мм)	1,432	0,953	2,256	0,133	4,185	0,646-27,103
Возраст (годы)	0,002	0,031	0,006	0,94	1,002	0,943-1,065
Мужской пол (по сравнению с женским)	0,916	0,554	2,731	0,098	2,5	0,843-7,411
Уровень образования (высшее против среднего)	2,485	0,594	17,484	0,000	12,000	3,744-38,462
PF (баллы)	0,018	0,012	2,108	0,146	1,018	0,994-1,042
RP (баллы)	0,009	0,006	2,808	0,094	1,009	0,998-1,021
BP (баллы)	0,028	0,009	8,979	0,003	1,029	1,010-1,048
GH (баллы)	0,030	0,017	3,16	0,075	1,031	0,997-1,065
V (баллы)	0,038	0,015	6,471	0,11	1,039	1,009-1,070
SF (баллы)	0,025	0,011	4,876	0,27	1,025	1,003-1,048
RE (баллы)	0,022	0,006	11,373	0,001	1,022	1,009-1,035
MH (баллы)	0,026	0,016	2,708	0,1	1,026	0,995-1,059
HT (баллы)	-0,382	0,218	3,078	0,079	0,682	0,445-1,046
Суммарный субъективный показатель физического здоровья (баллы)	0,008	0,003	6,738	0,009	1,008	1,002-1,015
Суммарный субъективный показатель психического здоровья (баллы)	0,013	0,004	10,426	0,001	1,013	1,005-1,020

статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05. Характеристики выборок представлены в виде средних величин и стандартных отклонений. Для статистического анализа использовали стандартный пакет программ SPSS 7.52.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных больных, находившихся на лечении хроническим ГД, работающих было 22%. Сравнительный анализ показателей КЖ работающих и неработающих пациентов показал, что трудоустроенных больных отличают более высо-

кие показатели субъективной удовлетворенности жизнью. У работающих были значительно лучше оценки жизненной активности и свободы от боли (V и BP). Эмоциональное состояние накладывало меньше ограничений на их повседневную активность (RE). У работающих больных также были отмечены более высокие суммарные показатели физического и психического здоровья, причем уровень достоверности различий между трудоустроенными и неработающими существенно выше по суммарному показателю психического здоровья, чем по физическому (табл. 1).

Таблица 3

Результаты множественной пошаговой логистической регрессии влияния независимых переменных на трудовую занятость

Переменные	B	SE	Статистика Вальда	p	Exp(B)	95,0% доверительный интервал Exp(B)
Уровень образования (высшее против среднего)	2,459	0,688	12,791	0,000	11,692	3,038-44,989
Суммарный субъективный показатель психического здоровья (1 балл)	0,010	0,004	5,666	0,017	1,010	1,002-1,018

Установлено, что среди лиц мужского пола работали 28%, в то время как среди женщин – только 14%. Однако различия между мужчинами и женщинами по показателю трудоустройства не достигали уровня статистической значимости. Имеющие высшее образование больные работали в 57% случаев; при наличии среднего или среднего специального образования трудоустроенных было лишь 10% ($p < 0,001$).

Одновариантный анализ связи различных психологических, клинических и демографических переменных с трудовой занятостью пациентов на базе логистической регрессии показал, что уровень образования достоверно и положительно связан с трудоустройством больных на ГД. Другими показателями, влияющими на трудовую занятость, были свобода от боли (BP), меньшая выраженность ограничений в повседневной деятельности в связи с эмоциональным состоянием (RE), суммарные показатели психического и физического здоровья, уровни альбумина и гемоглобина, а также бикарбонатный ГД в сравнении с ацетатным (табл. 2).

Параметры, достоверно связанные с трудовой занятостью при одновариантном анализе, в дальнейшем были включены в модель на основе множественной пошаговой логистической регрессии в качестве независимых переменных (потенциальных предикторов). Зависимой переменной была трудовая занятость. Этот анализ показал, что статистически значимым и независимым влиянием на трудовую занятость пациентов молодого возраста обладают только два параметра – уровень образования и суммарный показатель психического здоровья (табл.3). Получается, что трудоустроенность больных с высшим образованием увеличивается почти в 12 раз по сравнению с лицами со средним или средним специальным образованием. В то же время увеличение суммарного показателя психического здоровья на 1 балл повышает шансы трудоустройства на 1%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мнения исследователей относительно переменных, влияющих на трудовую занятость больных, получающих ГД, противоречивы. В работе К. Тарре и соавт. показано, что число работающих больных уменьшается с увеличением продолжительности ГД [8]. По данным М. Julius и соавт., количество работающих выше на перитонеальном диализе, чем на ГД [9]. С. Blake и соавт. среди причин низкого уровня трудовой занятости пациентов называют наличие сопутствующей патологии (главным образом костно-мышечной) и плохие физические воз-

можности [7]. У страдающих диабетом ГД пациентов трудовая реабилитация хуже [10]. Работы R.B.Curtin и соавт., J.L.Holley и соавт., напротив, свидетельствуют об отсутствии связи между трудовой занятостью, с одной стороны, и видом диализа, длительностью ГД, наличием и выраженностью сопутствующей патологии, диабетом, уровнями гематокрита и альбумина – с другой [11, 12]. Отсутствие работы до начала заместительной терапии отрицательно сказывается на трудоустройстве в период лечения ГД [7]. Ранее высказывалось мнение, что уровень образования может положительно влиять на трудовую занятость больных [12, 14].

Полученные нами данные действительно свидетельствуют о том, что образовательный уровень ГД больных молодого возраста является независимым предиктором их трудовой занятости. По данным наших предыдущих исследований, наряду с уровнем образования, в аспекте трудоустройства, имеет значение и характер труда до начала лечения ГД (квалифицированный или неквалифицированный труд), тесно связанный с образовательным уровнем. Среди лиц с высшим образованием, занимавшихся до поступления на ГД квалифицированным трудом, зарегистрирован самый высокий процент работающих полный рабочий день [4]. В этом случае, как правило, сохранялась работа по специальности. Таким образом, лицам с высшим образованием, занятым преимущественно интеллектуальным трудом, при переходе на ГД легче сохранить прежнее место работы, а при необходимости – перейти на работу по графику неполного рабочего дня. В то же время возможность заниматься физическим трудом (а им чаще всего заняты лица со средним образованием) при лечении ГД ограничена. Следует отметить совпадение данных относительно процента трудоустройства ГД больных с высшим образованием, полученных в настоящей работе, с результатами нашего исследования конца 80-х годов [13]. Если ранее из числа ГД-пациентов с высшим образованием 50% работали полный рабочий день, то спустя 15 лет на новой выборке больных той же возрастной группы доля работающих составила 57%. Таким образом, несмотря на изменение технических характеристик ГД и социальной ситуации в стране за истекший период, количество трудоустроенных больных с высшим образованием не изменилось и является достаточно стабильной характеристикой.

При сравнении показателей качества жизни работающих и неработающих пациентов установлено, что у трудоустроенных больных выше общая активность и свобода от боли (V и BP), менее выражены ограничения в повседневной деятель-

ности в связи с эмоциональным состоянием (RE). Результаты ранее опубликованных исследований о связи трудового статуса больных на ГД с их субъективной удовлетворенностью жизнью неоднозначны. Так, С. Blake и соавт. показали, что у работавших ГД-больных были существенно выше показатели большинства шкал опросника SF-36 [7]. Другие авторы наблюдали статистически достоверное различие между работавшими и нетрудоустроенными наблюдалось лишь по одному показателю – общему состоянию здоровья (GH) [5]. В нашей работе помимо отдельных показателей опросника SF-36 анализировались также и интегральные показатели психического и физического здоровья. Различия по суммарному показателю психического состояния между работающими и нетрудоустроенными находятся на более высоком уровне статистической значимости, чем по суммарному показателю физического здоровья. По результатам множественной пошаговой логистической регрессии суммарный показатель психического здоровья оказался, помимо образовательного уровня, другим параметром, значимо и независимо влияющим на трудоустройство больных. Для интегрального показателя физического здоровья такого влияния установлено не было. Кроме того, в настоящем исследовании мы не нашли статистически достоверных корреляций между трудовой активностью больных и основными парциальными показателями субъективной оценки физического здоровья (PF и RP) (см. табл. 1 и 2). Таким образом, факторы психологического характера (наряду с образованием) оказывают более значительное влияние на трудовую занятость ГД-пациентов, чем переменные, отражающие их физическое здоровье.

В пользу гипотезы о том, что удовлетворенность больного своим психическим состоянием и социальным функционированием оказывает более существенное влияние на трудоустройство, чем удовлетворенность физическим здоровьем, свидетельствуют и результаты анализа связи трудовой занятости больных с соматическими показателями. По данным ранее опубликованных нами исследований, соматическое состояние не является фактором, прямо определяющим трудоустройство ГД-больных [13]. Хотя среди пациентов в удовлетворительном соматическом состоянии процент трудоустроенных был несколько выше, чем у больных, состояние которых расценивалось как средней тяжести или тяжелое, эти различия не достигали статистической значимости. Почти половина больных в состоянии средней тяжести или тяжелом сохраняли работу по специальности. В то же время среди пациентов в удовлетворительном

соматическом состоянии 42% не работали [4]. В позднее выполненных работах, в которых также анализировали связь трудового статуса ГД больных с соматическими показателями, были получены аналогичные результаты об отсутствии прямого параллелизма физического состояния и трудовой занятости [5]. Но статистический анализ данных в этом случае был ограничен простым сравнением описательных статистик групп работающих и неработающих пациентов, а множественный анализ влияния различных факторов на трудоустройство проведен не был.

В настоящем исследовании гипотеза об отсутствии зависимости трудовой занятости ГД-пациентов от их соматического состояния нашла свое подтверждение на материале больных молодого возраста. По результатам одновариантного анализа, из числа клинико-лабораторных показателей достоверное влияние на трудоустройство оказывали уровень альбумина, тип ГД и уровень гемоглобина. Однако в окончательной модели множественной логистической регрессии все эти клинические параметры не достигли выбранного уровня достоверности после включения образования и суммарного субъективного показателя психического здоровья.

Как показал анализ связи показателей качества жизни с выживаемостью, проведенный нами ранее (на этой же выборке больных до 45 лет), физическое здоровье и его самооценка оказывают преимущественное влияние на выживаемость больных [15]. В случае с трудоустройством эти факторы отступают на второй план, уступая место переменным социального и психологического характера. При этом нельзя исключить и обратное влияние трудовой занятости на субъективную удовлетворенность жизнью, когда сохранение трудовой активности само по себе может способствовать улучшению качества жизни больных и их психической адаптации к болезни. По нашим данным, у работающих больных психические нарушения встречаются в 20% случаев, тогда как у неработающих – в 60% [4]. Можно предположить, что трудовая деятельность способствует предотвращению психических расстройств, однако эта гипотеза требует дополнительной проверки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют, что образовательный уровень независимо влияет на трудовую занятость больных до 45 лет на ГД, наряду с их психическим здоровьем. Наличие интереса к жизни, психическое благополучие создают предпосылки для трудовой активности. Формирование

направленности на повышение образовательного уровня ГД-больных молодого возраста и коррекция эмоционального состояния могут способствовать улучшению трудовой реабилитации этих пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Oberley ET, Sadler JH, Alt PS. Renal rehabilitation: obstacles, progress, and prospects for the future. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (4) [Suppl 1]: S141-S147
2. Sadler JH. Health promotion for end-stage renal disease patients. *Advanc Renal Replacement Ther* 1998; 5 (4): 275-285
3. Kutner NG, Brogan D, Fielding B. Employment status and ability to work among working age chronic dialysis patients. *Am J Nephrol* 1991; 11 (4): 334-340
4. Петрова НН, Васильева ИА. Факторы, влияющие на реабилитацию больных, находящихся на лечении гемодиализом. *Тер архив* 1995; 67 (8): 22-23
5. Шило ВЮ, Горин АА, Денисов АЮ. Трудовая реабилитация пациентов на программном гемодиализе. *Нефрология и диализ* 2002; 4 (4): 274-276
6. Eidemak I, Moelsted S, Aadahl M, Schou L. Self-rated health and employment status in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17, Abstracts, [Suppl 1]: 296
7. Blake C, Codd MB, Cassidy A. et al Physical function,

employment and quality of life in end-stage renal disease. *J Nephrol* 2000; 13 (2): 142-149

8. Tappe K, Turkelson C, Doggett D. et. al. Disability under Social Security for patients with ESRD: an evidence based review. *Disabil Rehabil* 2001; 23 (5): 177-185

9. Julius M, Kneisley J D, Carpentier-Alting P. et. al. A comparison of employment rates of patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis vs in-center hemodialysis. *Arch Intern Med* 1989; 149 (4): 839-842

10. Gutman RA, Stead WW, Robinson RR. Physical activity and employment status of patients on maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1981; 304 (6): 309-313

11. Curtin RB, Oberley ET, Sacksteder P. et. al. Differences between employed and nonemployed dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27 (4): 533-540

12. Holley J L, Nespor S. An analysis of factors affecting employment of chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 23 (5): 681-685

13. Ware JE, Snow KK, Kosinski M. et al. *SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide*. Boston, 1993: 1-22

14. Васильева ИА. Психическая адаптация больных с хронической почечной недостаточностью к лечению гемодиализом. Автореф дисс канд психол наук. СПб., 1992: 1-20

15. Бабарыкина ЕВ, Васильева ИА, Смирнова ЛМ, Добронравов ВА. Качество жизни и выживаемость больных молодого возраста, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2003; 7 (2): 41-45

Поступила в редакцию 15.07.2003 г.

© Г.А.Игнатенко, И.В.Мухин, Е.Н.Кошелева, В.В.Пилипенко, М.В.Грушина, 2004
УДК 616.611-002-036.12-08.717:616.124.2

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Е.Н. Кошелева, В.В. Пилипенко, М.В. Грушина

ВЛИЯНИЕ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin, E.N. Kosheleva, V.V. Pilipenko, M.V. Grushina

EFFECTS OF HYPOTENSIVE DRUGS ON REMODELING OF THE LEFT VENTRICLE IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS PATIENTS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – изучение влияния различных классов гипотензивных препаратов на частоту развития типов ремоделирования левого желудочка у пациентов с первичным хроническим гломерулонефритом при сохранной и сниженной функции почек. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 138 больных ХГН, которые в зависимости от состояния функции почек были распределены в 2 группы. Первая группа включала 75 пациентов с сохранной функцией почек. Вторая – 63 больных с уровнем сывороточного креатинина 140-200 мкмоль/л. В первой группе как больные с наличием артериальной гипертензии (АГ), так и нормотензивные пациенты, но при наличии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) получали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – берлиприл (n=28) в суточной дозе 5-20 мг (Berlin-chemie, Германия), бета-адреноблокатор (БАБ) корвитол (n=25) – 25-50 мг (Berlin-chemie, Германия), блокатор кальциевых каналов (БКК) амлодипин (n=22) – 5-10 мг. Во второй 12 человек получали корвитол в суточной дозе 50-75 мг, 17 – амлодипин – 5-10 мг, 34 – берлиприл в суточной дозе 10-20 мг. Из последних 15 пациентам назначали комбинацию иАПФ с препаратами центрального действия (клофелин, допегит или моксонидин). Всем больным проводили ЭхоКГ с доплерографией на аппарате Ultramark-9. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных с сохранной функцией почек все применяемые классы препаратов способствовали снижению частоты прогностически наиболее неблагоприятного концентрического варианта гипертрофии, причем только ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторы содействовали “нормализации” геометрии левого желудочка. При почечной недостаточности только ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента достоверно снижали частоту концентрической и эксцентрической гипертрофии. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторы являются группами выбора для лечения концентрической гипертрофии у больных с сохранной функцией почек. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента являются группой выбора для медикаментозной реверсии концентрической гипертрофии левого желудочка у больных в компенсированной стадии почечной недостаточности.

Ключевые слова: ремоделирование, левый желудочек, хронический гломерулонефрит.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study effects of different classes of hypotensive drugs on frequency of the development of types of remodeling of the left ventricle in patients with primary chronic glomerulonephritis with the saved and lowered function of the kidneys. **PATIENTS AND METHODS.** The examined 138 chronic glomerulonephritis patients were divided into 2 groups depending on the state of the renal function. The first group included 75 patients with the saved renal function. The second one consisted of 63 patients with the level of serum creatinin 140-200 mkmol/l. In the first group both the patients with arterial hypertension and normotensive patients but having hypertrophy of the left ventricle were given the inhibitor of angiotensin converting enzyme (ACE) - berlipril (n=28) in daily dose 5-20 mg (Berlin-chemie, Germany), beta-adrenoblocker corvitol (n=25) - 25-50 mg (Berlin-chemie, Germany), calcium channel blocker amlodipin (n=22) - 5-10 mg. In the second group 12 patients were given corvitol (the daily dose 50-75 mg), 17 patients - amlodipin (5-10 mg), 34 patients - berlipril (10-20 mg). Among the latter - 15 patients received a combination of the ACE inhibitor with preparations of the central effect (clofelin, dopegit or moxonidin). EchoCG with dopplerography on the apparatus Ultramark-9 was performed in all the patients. **RESULTS.** In the patients with the saved function of the kidneys all the used classes of drugs promoted the reduction of frequency of the prognostically most unfavorable concentric variant of hypertrophy, only the inhibitors of the ACE and beta-adrenoblockers assisted “normalization” of the left ventricle geometry. In patients with renal failure only inhibitors of ACE reliably lowered the frequency of concentric and excentric hypertrophy. **CONCLUSION.** The inhibitors of ACE and beta-blockers are the groups of choice for the treatment of concentric hypertrophy in patients with the saved renal function. The inhibitors of ACE is the group of choice for the medicamentous reversion of concentric hypertrophy of the left ventricle in patients at the compensated stage of renal failure.

Key words: remodeling, left ventricle, chronic glomerulonephritis.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая патология является одной из главных «непочечных» причин смерти боль-

ных хроническим гломерулонефритом (ХГН), в особенности при развитии хронической почечной недостаточности (ХПН). Смертность у больных с

сердечно-сосудистой патологией и поражением почек в среднем в 10 раз превышает аналогичные показатели пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями без сопутствующих почечных повреждений. Доминирующую роль в кардиальной смерти почечных больных играет формирование дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ), возникновение манифестной сердечной недостаточности, аритмий, нарушений коронарного кровотока и внезапная смерть [1–3].

Классическими патогенетическими факторами, потенцирующими развитие (ГЛЖ) у больных ХГН, являются: гипертензия, гиповолемия, гипопроteinемия, нарушения реологических свойств крови [4–6].

Если в общей популяции ГЛЖ диагностируют у 17–20% людей (данные Фремингемского исследования), то при ХПН она составляет в среднем 30%, причем частота ее развития позитивно коррелирует с уровнем азотемии и возрастом пациентов [7]. Так, в начальной и выраженной стадиях ХПН частота ГЛЖ составляет 40–48% и 76–92% – в тяжелой и терминальной стадиях.

Целью исследования явилась оценка изменения типов ремоделирования ЛЖ под влиянием гипотензивных препаратов различных классов у больных ХГН с сохранной и сниженной функцией почек.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 138 больных ХГН, которые в зависимости от состояния функции почек были распределены на 2 группы. Первая – включала 75 (54,3%) человек (33 женщины и 42 мужчины) с сохранной функцией почек. Средний возраст больных составил $38,9 \pm 2,4$ лет, а продолжительность заболевания $8,1 \pm 0,6$ лет. В 11 случаях (14,7%) наблюдался нефротический синдром. У 9 больных (12,0%) посредством нефробиопсии установлен мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит, у 52 (69,3%) наблюдалась артериальная гипертензия (АГ). У 55 (73,3%), по данным ЭКГ и эхокардиографического исследования (ЭхоКГ), установлена ГЛЖ. Все получали курантил в суточной дозе 150 мг и аспирин 50 мг. 28 (37,3%) пациентам как с наличием АГ, так и нормотензивным при наличии ГЛЖ назначали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – берлиприл в суточной дозе 5–20 мг (Berlin-chemie, Германия). 25 (33,3%) больных получали бета-адреноблокатор (БАБ) корвитол – 25–50 мг (Berlin-chemie, Германия). 22 (29,3%) пациента лечились блокатором кальциевых каналов (БКК) амлодипином – 5–10 мг. Дополнительно к базисной терапии пациенты с нефротическим синдромом и высокой степенью ак-

тивности получали преднизолон в суточной дозе 30–60 мг, циклофосфан (эндоксан) в суточной дозе 100–200 мг и антикоагулянты (нефракционированный или низкомолекулярный гепарин). При отеочном синдроме 7(9,3%) больным дополнительно назначали петлевые диуретики и антагонисты альдостерона. Лечение начинали в условиях стационара с последующим продолжением в амбулаторных условиях.

Вторая группа включала 63 больных ХГН (28 мужчин и 35 женщины) с уровнем сывороточного креатинина 140–200 мкмоль/л. Средний возраст больных составил $43,4 \pm 4,8$ года, а продолжительность заболевания $11,1 \pm 0,8$ лет. У 10 (15,9%) человек наблюдался нефротический синдром. У всех пациентов установлена АГ и ГЛЖ.

Больные получали курантил в суточной дозе 50–75 мг. При выраженном отеочном синдроме дополнительно назначали петлевой диуретик. В зависимости от получаемой гипотензивной терапии, больные распределились в подгруппы: 12 (19,4%) получали БАБ (корвитол в суточной дозе 50–75 мг), 17 (26,9%) – БКК (амлодипин -5-10 мг), 34 (53,9%) – иАПФ (берлиприл в суточной дозе 10–20 мг), из них 15 (44,1%) – комбинацию иАПФ с препаратами центрального действия (клофелин, допегит или моксонидин) в связи с недостаточным гипотензивным эффектом или невозможностью применения более высокой дозы одного иАПФ при сниженной функции почек. Дозу препаратов регулировали в зависимости от величины давления, частоты пульса, индивидуальной переносимости, состояния функции почек.

Всем больным проводили ЭхоКГ с доплерографией на аппарате Ultramark-9. Для определения типа ремоделирования ЛЖ рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле: $ММЛЖ = 1,04 ((ТМЖП_{д} + КДР + ТЗСЛЖ_{д})^3 - КДР^3) - 13,6$ [8], где $ТМЖП_{д}$ – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; $ТЗСЛЖ_{д}$ – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу; КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ. Подсчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), индексированный на площадь поверхности тела [9]: $ИММЛЖ = ММЛЖ / ПТ$, где ПТ – площадь поверхности тела ($м^2$), которую определяли по формуле Дю Буа: $ПТ = M^{0,423} \cdot p^{0,752} \cdot 0,007184$, где М – масса тела (кг), р – рост (см). Вычисляли относительную толщину задней стенки левого желудочка (ОТЗСЛЖ) по формуле: $ОТЗСЛЖ = 2 \cdot ТЗСЛЖ / КДР$.

Наличие ГЛЖ определяли при $ИММЛЖ > 134$ г/ $м^2$ у мужчин и 110 г/ $м^2$ у женщин, при этом выделяли: нормальную геометрию ЛЖ при ОТЗСЛЖ

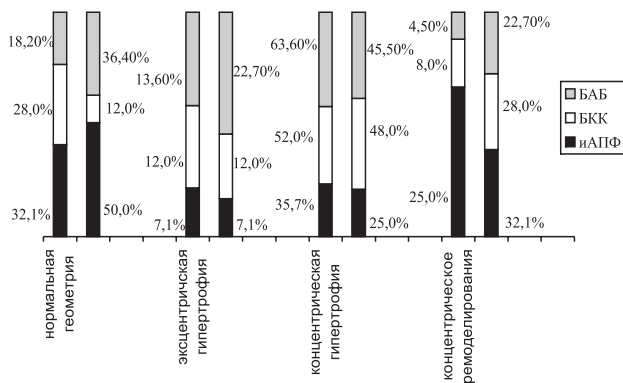


Рис. 1. Частота типов ремоделирования ЛЖ у больных 1-й группы до и после лечения.

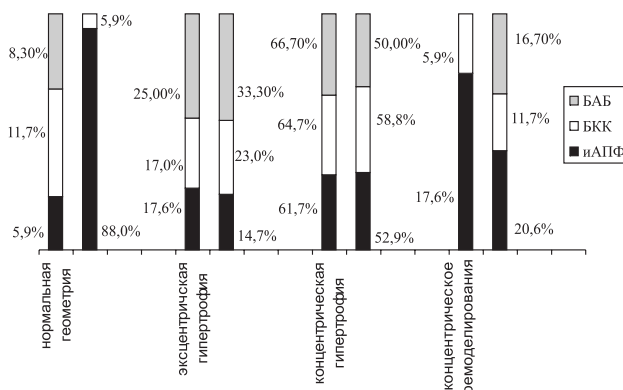


Рис. 2. Частота типов ремоделирования ЛЖ у больных 2-й группы до и после лечения.

$<0,45$, ИММЛЖ <134 г/м² для мужчин и $d>100$ г/м² для женщин; концентрическое ремоделирование ЛЖ при ОТЗСЛЖ $>0,45$, ИММЛЖ <134 г/м² для мужчин и $d>100$ г/м² для женщин; концентрическую гипертрофию ЛЖ при ОТЗСЛЖ $>0,45$, ИММЛЖ >134 г/м² для мужчин и >100 г/м² – для женщин; эксцентрическую гипертрофию ЛЖ при ОТЗСЛЖ $<0,45$, ИММЛЖ >134 г/м² для мужчин и >100 г/м² – для женщин. Оценку показателей ЭхоКГ и типирование ремоделирования ЛЖ проводили до начала лечения и спустя 6–12 месяцев от начала терапии.

Полученные результаты обрабатывали методами непараметрической статистики с использованием критерия χ^2 , для чего использовали пакеты статистических программ «Statistica 6.0» и «Биостатистика». Различия между показателями считали статистически достоверными при величине $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Типы ремоделирования ЛЖ в группах больных, а также их изменение под влиянием лечения представлены на рис. 1 и 2. Для объективизации полу-

ченных результатов мы провели статистический анализ, который показал наличие достоверных различий между частотой нормальной геометрии и концентрического ремоделирования у больных до и после лечения (табл. 1).

Сравнение частоты развития типов ремоделирования ЛЖ на фоне лечения различными классами гипотензивных средств в 1-й группе показало наличие различий при лечении иАПФ между подгруппой с нормальной геометрией и концентрической гипертрофией (табл. 2). В подгруппах, получавших БКК и БАБ, установлены статистически значимые различия между частотой нормальной геометрии и концентрическим ремоделированием, эксцентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием, концентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием.

У больных с почечной недостаточностью статистически значимые различия на фоне лечения иАПФ выявлены между частотой нормальной геометрии и эксцентрической гипертрофией, нормальной геометрии и концентрической гипертрофией, нормальной геометрии и концентрическим ремоделированием. В подгруппе больных, получавших БКК, статистической разницы между частотой различных типов ремоделирования выявлено не было. В подгруппе больных, получавших БАБ, статистически значимые различия получены между частотой нормальной геометрии ЛЖ и эксцентрической гипертрофией, нормальной геометрией и концентрическим ремоделированием, эксцентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием, концентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ремоделированием называется комплекс регионарных и глобальных изменений размеров и формы ЛЖ, толщины и его структуры в результате

Таблица 1

Различия между частотой типов геометрии левого желудочка до и после лечения у больных 1-й и 2-й групп

Тип геометрии	Различия до и после лечения (с ²)	Достоверность различий (p)
Нормальная геометрия	1-я группа 14,2	0,0004
Эксцентрическая гипертрофия	1,2	0,54
Концентрическая гипертрофия	1,0	0,62
Концентрическое ремоделирование	8,6	0,01
Нормальная геометрия	2-я группа 62,5	0,0001
Эксцентрическая гипертрофия	1,3	0,5
Концентрическая гипертрофия	0,4	0,7
Концентрическое ремоделирование	8,4	0,01

Таблица 2

Различия между частотой типов геометрии после лечения у больных 1-й и 2-й групп

Сравниваемые типы геометрии	иАПФ	БКК	БАБ
Нормальная геометрия и эксцентрическая гипертрофия	1-я группа $\chi^2=0,2$ p=0,63	$\chi^2=1,7$ p=0,18	$\chi^2=13,4$ p=0,0001
Нормальная геометрия и концентрическая гипертрофия	$\chi^2=4,7$ p=0,02	$\chi^2=3,0$ p=0,07	$\chi^2=7,7$ p=0,005
Нормальная геометрия и концентрическое ремоделирование	$\chi^2=0,2$ p=0,6	$\chi^2=5,4$ p=0,01	$\chi^2=24,5$ p=0,0001
Эксцентрическая гипертрофия и концентрическая гипертрофия	$\chi^2=0,07$ p=0,74	$\chi^2=0,03$ p=0,92	$\chi^2=3,9$ p=0,041
Эксцентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование	$\chi^2=0,01$ p=0,92	$\chi^2=8,3$ p=0,004	$\chi^2=2,5$ p=0,1
Концентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование	$\chi^2=1,9$ p=0,16	$\chi^2=10,4$ p=0,001	$\chi^2=13,7$ p=0,0001
Нормальная геометрия и эксцентрическая гипертрофия	2-я группа $\chi^2=35,6$ p=0,002	$\chi^2=2,1$ p=0,13	$\chi^2=4,8$ p=0,02
Нормальная геометрия и концентрическая гипертрофия	$\chi^2=53,1$ p=0,001	$\chi^2=0,9$ p=0,3	$\chi^2=2,3$ p=0,1
Нормальная геометрия и концентрическое ремоделирование	$\chi^2=28,1$ p=0,001	$\chi^2=3,1$ p=0,07	$\chi^2=14,0$ p=0,001
Эксцентрическая гипертрофия и концентрическая гипертрофия	$\chi^2=0,01$ p=0,81	$\chi^2=0,8$ p=0,3	$\chi^2=2,4$ p=0,1
Эксцентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование	$\chi^2=0,4$ p=0,5	$\chi^2=2,5$ p=0,1	$\chi^2=6,4$ p=0,01
Концентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование	$\chi^2=0,2$ p=0,6	$\chi^2=1,7$ p=0,1	$\chi^2=8,4$ p=0,004

трансформации каждого из его компонентов – кардиомиоцитов, интрамуральных коронарных артерий и интерстиция [7, 10]. Последствиями ремоделирования являются прогрессирование ГЛЖ, нарушение систолической и диастолической функции ЛЖ, ухудшение кровоснабжения субэндокардиальных слоев миокарда, повышение риска опасных для жизни аритмий [10].

Концентрическое ремоделирование предполагает увеличение толщины стенки ЛЖ и уменьшение полости ЛЖ без увеличения общей массы при перегрузке давлением, концентрическая ГЛЖ – увеличение мышечной массы и утолщение стенки ЛЖ, эксцентрическая ГЛЖ – увеличение полости ЛЖ и его массы вследствие перегрузки объемом крови [9, 11].

Высокую частоту желудочковых нарушений ритма у пациентов с ГЛЖ связывают с изменениями, возникающими вследствие процессов ремоделирования миокардиоцитов и коллагенового матрикса, повышением эктопической активности миокарда, приводящим в целом к прогрессированию уже имеющейся систолической или диастолической дисфункции ЛЖ [7].

К основным причинам развития ГЛЖ при ХПН относят: перегрузку объемом и давлением, активацию ренин-ангиотензиновой и симпатической нервной систем, вторичный гиперпаратиреоз, анемию, задержку натрия и воды, перестройку коллагенового матрикса миокарда, изменение растяжимости и податливости миокарда, нарушение коронарного кровотока [11].

Хроническая перегрузка ЛЖ объемом и(или) давлением у больных ХГН приводит к структурной перестройке миокарда, проявляющейся увеличением его массы. При ренопаренхимной АГ повышение постнагрузки может увеличивать систолическое напряжение стенки ЛЖ и приводить к развитию пре-

имущественно концентрической ГЛЖ [3]. В случае увеличения преднагрузки повышается диастолическое напряжение стенки ЛЖ, следствием чего является развитие эксцентрической ГЛЖ.

Гемодинамические потребности, обусловленные возросшей нагрузкой на ЛЖ у пациентов с АГ, вызывают ускоренный синтез миокардиальных белков, увеличение количества саркомеров, фибробластов, коллагена, приводящие к развитию миокардиального фиброза, нарушению эластических свойств миокарда и ухудшению его диастолической растяжимости, что в свою очередь приводит к нарушению кровоснабжения субэндокардиальных слоев миокарда [2, 7].

Считается, что эксцентрическая ГЛЖ у больных эссенциальной АГ развивается в поздние сроки заболевания и характеризуется нарушением преимущественно насосной функции. У пациентов с концентрической ГЛЖ раньше и более существенно изменяется диастолическая функция, проявляющаяся ухудшением процессов миокардиального расслабления и увеличением его жесткости [5]. Такой тип ремоделирования является одним из наиболее неблагоприятных с точки зрения «кардиального» прогноза [11].

Структурная перестройка венечных артерий (ремоделирование коронарной микроциркуляции) характеризуется утолщением интрамуральных коронарных артерий, что в конечном счете приводит к снижению коронарного резерва и появлению симптомов «микровазкулярной» стенокардии у больных АГ. Такие изменения характерны для эксцентричной ГЛЖ.

Малоизученной стороной остается влияние глюкокортикоидных гормонов и цитостатиков на процессы формирования и прогрессирования ГЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Все применяемые классы гипотензивных препаратов снижают частоту наиболее неблагоприят-

ного с прогностической точки зрения концентрического варианта ГЛЖ, причем только иАПФ и БАБ способствовали «нормализации» геометрии ЛЖ. На основании этого можно считать, что иАПФ и БАБ являются препаратами выбора для коррекции концентрической ГЛЖ у больных ХГН с сохранной функцией почек вне зависимости от величины исходного артериального давления.

2. У больных со сниженной функцией почек только иАПФ достоверно уменьшали частоту развития концентрической и эксцентрической гипертрофии. В этой связи иАПФ представляются средствами выбора для реверсии концентрической гипертрофии ЛЖ у больных в компенсированной стадии почечной недостаточности.

3. Достоверных статистических данных в пользу влияния БКК на отдельные типы ГЛЖ не получено.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дудар ЮО, Гончар ЮО, Величко МБ. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической почечной недостаточностью в гемодиализном периоде. Мат. Всеукр. Научно-практической конференции «Прогрессирующие нефропатии и ремоделирование сердечно-сосудистой системы – современные представления о механизмах развития, новые в диагностике, лечении и профилактике». Харьков 2003 : 21-22
2. Захаров АГ. Особенности структурно-геометрических изменений миокарда левого желудочка у больных с ренопаренхиматозной гипертензией. *Врачебная практика* 2003; (2): 56-59
3. Томилина НА, Волгина ГВ, Бикбов БТ, Ким ИГ. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2003; (1): 15-23
4. Кухтевич АВ, Козлова ТА, Ермоленко ВМ, Савина ЛН. Влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла на ремоделирование сердечно-сосудистой системы при уремии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2003; (2): 81-86
5. Свищенко ЕП, Коваленко ВН. *Артериальная гипертензия. Практическое руководство*. Морион, Киев: 2001
6. Шевченко ЮЛ, Боров ЛЛ, Обрезан АГ. *Диастолическая функция левого желудочка*. ГЭОТАР-МЕД, М. 2002
7. Шутков АМ, Ивашкина ТН, Куликова ЕС и др. Ремоделирование сердца у больных с хронической почечной недостаточностью в стадии, не требующей диализа. *Тер архив* 2000; (6): 46-49
8. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-618
9. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric re-modeling in essential hypertension. *Am Coll Cardiology* 1992;19:1550-1558
10. Дядик ОІ, Гольдіс ВС, Кеденко ЛА, Гольдіс ІВ. Типи ремодулювання лівого шлуночка серця у хворих з діабетичною нефропатією на стадії мікроальбумінурії при інсулінне-залежному цукровому діабеті. Мат. Всеукр. Научно-практической конференции «Прогрессирующие нефропатии и ремоделирование сердечно-сосудистой системы – современные представления о механизмах развития, новые в диагностике, лечении и профилактике». Харьков 2003 : 24-25
11. Чазова ИЕ, Дмитриев ВВ, Толпыгина СИ, Ратова ЛГ. Структурно-функциональные изменения миокарда при артериальной гипертонии и их прогностическое значение. *Тер архив* 2002; (9): 50-56

Поступила в редакцию 17.08.2003 г.

© А.И.Гоженко, С.И.Доломатов, Л.В.Гончарова, Е.А.Доломатова, 2004
УДК [616.61:66.062.411].001.5

А.И. Гоженко, С.И. Доломатов, Л.В. Гончарова, Е.А. Доломатова

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ЧЕТЫРЕХХЛОРИСТОГО УГЛЕРОДА

A.I. Gozhenko, S.I. Dolomatov, L.V. Goncharova, E.A. Dolomatova

IMPAIRMENTS OF THE FUNCTIONAL STATE OF RATS' KIDNEYS AFTER INJECTION OF CARBON TETRACHLORIDE

Кафедра общей и клинической патологической физиологии Одесского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ было изучение деятельности почек белых крыс в острый период поражения печени четыреххлористым углеродом. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В работе использованы беспородные белые крысы-самцы с массой тела 95–120 г. Четыреххлористый углерод вводили подкожно в количестве 0,5 мл на 100 г массы тела. Исследования функции почек проводили через 24 часа после введения CCl_4 в условиях водной нагрузки в объеме 5% от массы тела. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что введение CCl_4 приводит к достоверному снижению величины клиренса креатинина, почечного выделения эндогенных нитритов, нитратов и кальция. Вместе с тем зарегистрировано увеличение экскреции осмотически активных веществ, белка и фосфатов. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Введение четыреххлористого углерода приводит к достоверным изменениям показателей функции почек. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что выявленные отклонения в деятельности почек обусловлены, главным образом, нарушениями канальцевого транспорта на уровне нефрона, что проявляется в увеличении почечной экскреции белка, фосфатов и осмотически активных веществ, а также в снижении концентрационно-го индекса креатинина и сопровождаются снижением скорости клубочковой фильтрации.

Ключевые слова: почки, четыреххлористый углерод, повреждения, эксперимент.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the functioning of the white rats' kidneys in the acute period of damage of the liver with carbon tetrachloride. **MATERIALS AND METHODS.** White male rats with body mass 95-120 g were given subcutaneous injections of carbon tetrachloride in dosage 0.5 ml per 100 g of body mass. The investigation of the renal function was performed in 24 hours after injection of CCl_4 under conditions of water load (5% of body mass). **RESULTS.** It was found that injection of CCl_4 resulted in a reliable diminution of the value of creatinin clearance, renal excretion of endogenous nitrites, nitrates and calcium. At the same time an increased excretion of osmotically active substances, protein and phosphates was registered. **CONCLUSION.** Injection of carbon tetrachloride results in reliable alterations of indices of renal functions. The results obtained allow a suggestion that the revealed declinations in renal functioning were mainly due to the impaired calcium transport at the nephron level which manifested itself as the increased renal excretion of protein, phosphates and osmotically active substances as well as the decreased concentration index of creatinin and are accompanied by a reduced glomerular filtration rate.

Key words: kidneys, carbon tetrachloride, impairments, experiment.

ВВЕДЕНИЕ

Экспериментальные и клинические наблюдения показали, что печень млекопитающих оказывает непосредственное влияние на показатели деятельности почек через гуморальные [1,2] и рефлекторные [3,4] пути регуляции физиологических функций. По данным литературы, нарушение функционального состояния печени является одним из важнейших факторов, вызывающих существенную перестройку водно-солевого обмена и деятельности почек [4]. Наблюдаемые при этом вторичные изменения функции почек получили название гепато-ренального синдрома [5]. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что при гепатитах и циррозах параллельно степени печеночной недостаточности развиваются сдвиги гомеостатических функций почек [1], однако

функциональное состояние почек в острый период поражения печени изучено недостаточно. В связи с чем разработка экспериментальных моделей гепаторенального синдрома требует более глубокого изучения. Поэтому нами было проведено изучение деятельности почек белых крыс в острый период поражения печени четыреххлористым углеродом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы беспородные белые крысы-самцы с массой тела 95-120 г. Четыреххлористый углерод вводили подкожно в количестве 0,5 мл на 100 г массы тела. Через 24 часа после введения CCl_4 натошак животным контрольной (n=10) и экспериментальной (n=10) групп внутривенно вводили отстоявшуюся водо-

Таблица 1

Показатели ($\bar{X} \pm m$) функционального состояния почек крыс в условиях водной нагрузки через 24 часа после введения CCl_4 в количестве 0,5 мл/100 г массы тела

Исследуемые показатели	Введение CCl_4 , n=10	Контроль, n=10
Диурез, мл/ч/100 г м.т.	1,87±0,3	1,80±0,4
Белок мочи, г/л	0,069±0,007p<0,01	0,030±0,008
Экскреция белка, мг/ч/100 г м.т.	0,129±0,011p<0,01	0,051±0,009
Креатинин мочи, ммоль/л	2,06±0,27	1,66±0,20
Экскреция креатинина, ммоль/ч/100 г м.т.	3,86±0,64	3,00±0,57
Концентрационный индекс креатинина, ед.	16,5±0,22p<0,01	20,7±0,19
Осмоляльность мочи, мосм/кг H_2O	166±11p<0,01	93±7
Экскреция осмотически активных веществ, мосм/ч/100 г м.т.	0,39±0,04p<0,01	0,20±0,02
Нитриты мочи, ммоль/л	1,4±0,2	1,9±0,4
Экскреция нитритов, ммоль/ч/100 г м.т.	0,0021±0,0002p<0,05	0,0035±0,0003
Нитраты мочи, ммоль/л	6,2±0,3	7,3±0,5
Экскреция нитратов, ммоль/ч/100 г м.т.	0,0109±0,0006p<0,05	0,0137±0,0007
Фосфаты мочи, ммоль/л	6,1±0,4p<0,05	4,6±0,6
Экскреция фосфатов, ммоль/ч/100 г м.т.	11,4±0,2p<0,01	7,7±0,2

Таблица 2

Биохимические показатели ($\bar{X} \pm m$) плазмы крови крыс в условиях водной нагрузки через 24 часа после введения CCl_4 в количестве 0,5 мл/100 г массы тела

Исследуемые показатели	Введение CCl_4 , n=10	Контроль, n=10
Креатинин плазмы крови, ммоль/л	125±15p<0,01	80±7
Осмоляльность плазмы крови, мосм/кг H_2O	298±3	300±2
Нитриты плазмы крови, ммоль/л	3,9±0,5p<0,05	5,1±0,4
Нитраты плазмы крови, ммоль/л	2,4±0,3p<0,01	8,5±0,5
Фосфаты плазмы крови, ммоль/л	2,13±0,14	2,08±0,09
Клиренс креатинина, мл/мин	514±19p<0,01	621±11
Реабсорбция осмотически активных веществ, %	99,61±0,01p<0,01	99,74±0,01

Примечания: n – число наблюдений, p – показатель достоверности межгрупповых отличий.

проводную воду в объеме 5% от массы тела. Мочу собирали в течение 2 часов, затем проводили декапитацию животных под легкой эфирной анестезией, собранную кровь стабилизировали гепарином. В полученных образцах крови и мочи определяли: осмоляльность криоскопическим методом на осмометре модели 3D3 (США), концентрацию креатинина фотометрическим методом в реакции с пикриновой кислотой на спектрофотометре СФ-46 (Россия), концентрацию нитритов и нитратов в реакции с реактивом Грисса фотометрическим методом, концентрацию фосфатов в реакции с молибденовым реактивом фотометрическим методом, концентрацию кальция фотометрически с использованием наборов фирмы Bioson (ФРГ), концентрацию белка в моче определяли фотометрическим методом в реакции с сульфосалициловой кислотой. Величины почечной экскреции анализируемых веществ и результаты клиренс-методов исследований рассчитывали в соответствии с формулами, предложенными Ю.В. Наточиным (1974) и выражали в абсолютных величинах или на 100 г массы тела. Статистический анализ полученных результатов проводили общепринятым методом с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что через 24 часа после подкожного введения крысам CCl_4 в количестве 0,5 мл на 100 г м.т. регистрируются отчетливые признаки нарушения функции почек (табл.1). Отметим, что, хотя показатели диуреза не имеют достоверных межгрупповых отличий, концентрация белка и величина его экскреции у экспериментальных животных достоверно повышаются. Также выявлено увеличение осмоляльности мочи и экскреции осмотически активных веществ. Установлено, что токсическое поражение печени приводит к достоверному росту экскреции фосфатов, в то время, как выделение кальция резко снижается на фоне незначительных изменений концентраций данных веществ в плазме крови (табл. 2). Одновременно установлено, что показатели экскреции эндогенных нитритов и нитратов у экспериментальных животных ниже контрольного уровня. При этом следует принять во внимание, что введение CCl_4 приводит к уменьшению содержания окислов азота в плазме крови. Между тем расчеты, проведенные с использованием клиренс-методов, показывают, что на фоне токсического поражения печени величина клиренса креатинина достоверно ниже, чем в контрольной группе крыс.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, патологические процессы, протекающие в печени, способны оказывать прямое влияние на функциональное состояние почек, что проявляется в изменении параметров почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации и канальцевого транспорта веществ [4]. Такие нарушения носят вторичный характер по отношению к основному заболеванию и наиболее отчетливо проявляются при использовании функциональных нагрузочных проб [6]. Как показывают результаты наших исследований, токсическое поражение печени четыреххлористым углеродом вызывает отчетливое нарушение деятельности почек, что проявляется в снижении величины клиренса креатинина, повышении экскреции белка и осмотически активных веществ. Необходимо отметить, что патогенетические механизмы зарегистрированных особенностей функции почек в условиях интоксикации организма CCl_4 не изучены. Нельзя исключить возможность прямого поражения почечной паренхимы, однако, уместно подчеркнуть, что найденные нами сдвиги, с одной стороны, носят умеренный характер, а с другой стороны, присутствуют признаки адекватной реакции внутрипочечных систем ауторегуляции в ответ на изменение транспортных процессов в нефроне. Более детальный анализ исследуемых показателей указывает на то, что снижение скорости клубочковой фильтрации, скорее всего, не обусловлено прямым поражением сосудисто-клубочкового аппарата нефрона. В пользу таких рассуждений можно привести следующие аргументы: установлено, что в группе экспериментальных животных зарегистрировано достоверное увеличение экскреции фосфатов. Известно, что основная часть неорганических фосфатов из люминальной жидкости реабсорбируется в проксимальном отделе нефрона [7]. Следовательно, совокупность таких признаков, как повышение экскреции фосфатов и белка [8], свидетельствует о том, что в условиях водной нагрузки у экспериментальных животных имеет место снижение проксимального транспорта веществ. Поэтому, в свою очередь, снижение клиренса креатинина, по нашему мнению, может указывать на адаптивный характер данного явления, направленного на уменьшение канальцевой загрузки веществ и предотвращение почечных потерь [9]. Действительно, на более выраженный характер нарушений функционального состояния канальцевого отдела нефрона, по сравнению с сосудисто-клубочковым аппаратом, указывает также снижение показателя реабсорбции воды и концентрационного индекса креатинина. По данным литературы, более

низкий уровень концентрационного индекса креатинина является признаком снижения концентрирующей способности почки [10]. Возможно, достоверный прирост экскреции осмотически активных веществ и более низкие параметры реабсорбции воды в группе экспериментальных животных являются следствием перегрузки транспортных возможностей дистального отдела нефрона на фоне снижения проксимальной реабсорбции веществ. В то же время имеются данные о том, что у пациентов с патологическим нарушением печени закономерно регистрируется перестройка дистального транспорта осмотически активных веществ [2]. По мнению авторов, такая особенность функции почек зависит от тяжести основного заболевания и обусловлена изменениями гепато-ренального клиренса альдостерона, влияющего на интенсивность реабсорбции натрия нефроцитами дистального сегмента нефрона. В свою очередь, включение почечного функционального резерва, т.е. увеличение фильтрационной загрузки катиона, сопровождается у таких пациентов ростом почечных потерь натрия [6]. По нашему мнению, следует обратить внимание на снижение почечной экскреции и концентрации в плазме крови нитритов и нитратов у крыс в экспериментальной группе. Сопоставление данных показателей указывает на то, что более низкие параметры почечного выделения неорганических окислов азота, скорее всего, отражают снижение системной продукции данных веществ – основных метаболитов молекулы оксида азота [11]. Актуальность изучения состояния цикла оксида азота для клинической оценки тяжести хронических заболеваний печени подтверждена данными литературы [1], однако динамика концентрации нитритов и нитратов в плазме крови и их почечной экскреции в период острой фазы требует более глубокого исследования. Не отрицая возможного прямого токсического эффекта CCl_4 на эндотелий, мы можем сделать вывод о том, что поражение печени в данных условиях приводит к значительному изменению цикла оксида азота. По данным литературы, ингибция Mn^{2+} -зависимой аргиназы печени сопровождается отчетливым снижением системной продукции NO, а также изменением показателей гемодинамики и функции почек [12]. Кроме того, полученные результаты указывают, что снижение концентрации нитратов плазмы крови носит более выраженный характер, чем нитритов, на фоне незначительных отличий показателей почечной экскреции данных веществ. Такие наблюдения могут свидетельствовать о том, что наряду с ослаблением синтеза NO под влиянием четыреххлористого углерода имеет место

изменение скорости их окисления в цепочке превращений $\text{NO} \rightarrow \text{NO}^{2-} \rightarrow \text{NO}^{3-}$. Эти данные указывают на то, что в условиях используемой экспериментальной модели снижение системной продукции NO сопровождается адаптивными изменениями в регуляции цикла оксида азота, направленными на поддержание оптимальных концентраций физиологически активного метаболита NO – нитритов во внеклеточной жидкости организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение четыреххлористого углерода приводит к достоверным изменениям показателей функции почек. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что выявленные отклонения в деятельности почек обусловлены, главным образом, нарушениями канальцевого транспорта на уровне нефрона, что проявляется в увеличении почечной экскреции белка, фосфатов и осмотически активных веществ, а также в снижении концентрационного индекса креатинина и сопровождаются снижением скорости клубочковой фильтрации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Hori N, Okanoue T, Mori T et al. Endogenous nitric oxide production is augmented as the severity advances in patients

with liver cirrhosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23(1): 30-35

2. Jespersen B, Eiskjaer H, Jensen JD et al. Effects of high dose atrial natriuretic peptide on renal haemodynamics, sodium handling and hormones in cirrhotic patients with and without ascites. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55(4): 273-287

3. Финкинштейн ЯД. Осморегулирующая система организма высших животных. Наука, Новосибирск; 1983

4. Lang F, Tschernko E, Haussinger D. Hepatic regulation of renal function. *Exp Physiol* 1992; 77(5): 663-673

5. Roberts LR, Kamath PS. Ascites and hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Mayo Clin Proc* 1996; 71(9): 874-881

6. De-Santo NG, Anastasio P, Loguercio C et al. Glucagon-independent renal hyperaemia and hyperfiltration after an oral protein load in Child A liver cirrhosis. *Eur J Clin Invest* 1992; 22(1): 31-37

7. Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms. *Physiol Rev* 2000; 80(4):1373-1409

8. Ратнер МЯ, Серов ВВ, Томилина НА. Ренальные дисфункции. Медицина, М., 1977

9. Гоженко АИ. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Дис... д-ра мед. наук. Черновцы;1987

10. Шюк О. Функциональное исследование почек. Авиценум, Прага;1981

11. Wennmalm A, Benthin G, Edlund A. Metabolism and excretion of nitric oxide in humans. An experimental and clinical study. *Circ Res* 1993;73: 1121-1127

12. Sabbatini M, Pisani A, Uccello F. Arginase inhibition slows the progression of renal failure in rats with renal ablation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284(4):F680-F687

Поступила в редакцию 26.08.2003 г.

© А.В.Смирнов, С.К.Чурина, М.М.Парастаева, Г.Т.Иванова, О.Н.Береснева, И.Г.Каюков, 2004
УДК [616.63-008.6:663.6:553.7].001.5

*А.В. Смирнов, С.К. Чурина, М.М. Парастаева, Г.Т. Иванова,
О.Н. Береснева, И.Г. Каюков*

ВЛИЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОГО СОСТАВА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ УРЕМИИ У КРЫС

*A.V. Smirnov, S.K. Churina, M.M. Parastaeva, G.T. Ivanova, O.N. Beresneva,
I.G. Kayukov*

EFFECTS OF MINERAL CONTENT OF DRINKING WATER ON THE PROGRESSION OF EXPERIMENTAL UREMIA IN RATS

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, лаборатория экспериментальной и клинической кардиологии Института физиологии им. И.П.Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Целью настоящей работы являлось исследование влияния содержания кальция и магния в питьевой воде на развитие экспериментальной хронической почечной недостаточности (ХПН) у крыс. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Самцы крыс линии Wistar были подвержены 5/6 нефрэктомии (НЭ). Через 2 недели после НЭ крыс разделили на 2 группы. Группа 1 получала стандартную петербургскую водопроводную воду (8 мг/л Ca^{2+} и 3 мг/л Mg^{2+}). Группа 2 получала воду, обогащенную кальцием и магнием (120 мг/л Ca^{2+} и 45 мг/л Mg^{2+}). Контролем служили ложнопериоперированные крысы (группа 3 – получала петербургскую воду; группа 4 – воду, обогащенную Ca^{2+} и Mg^{2+}). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Через 6 недель уремических крыс сравнили с ложнопериоперированными животными. Уремические крысы имели более высокие уровни мочевины и фосфора в сыворотке крови. Однако содержание общего кальция было ниже в группе 1, чем в группе 2. Артериальное давление было значительно выше в группе 1, чем в группах 2, 3 и 4. Гипертрофия миокарда проявлялась в меньшей степени у животных группы 2, чем у крыс группы 1. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Мы полагаем, что коррекция минерального состава питьевой воды может замедлять развитие артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых нарушений у крыс с экспериментальной ХПН.

Ключевые слова: экспериментальная хроническая почечная недостаточность, кальций, магний, артериальное давление.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to investigate the content of calcium and magnesium in drinking water on the development of experimental chronic renal failure (CRF) in rats. **MATERIALS AND METHODS.** Male Wistar rats were subjected to 5/6 nephrectomy (NE). In two weeks after NE the rats were divided into 2 groups. Group 1 received standard Petersburg water-pipe water (8 mg/l Ca^{2+} and 3 mg/l Mg^{2+}). Group 2 received water rich in calcium and magnesium (120 mg/l Ca^{2+} and 45 mg/l Mg^{2+}). Sham-operated rats were taken as control (group 3 received standard Petersburg water-pipe water; group 4 - water rich in Ca^{2+} and Mg^{2+}). **RESULTS.** Six weeks later the uremic rats were compared with sham-operated animals. The uremic rats had higher levels of urea and phosphorus in blood serum. However, the content of total calcium was lower in group 1 as compared with group 2. Arterial pressure was considerably higher in group 1 than in groups 2, 3 and 4. Myocardium hypertrophy was noted in less degree in the animals of group 2 than in the rats of group 1. **CONCLUSION.** We consider that correction of the mineral content of drinking water can slow down the development of arterial hypertension and cardio-vascular disorders in rats with experimental CRF.

Key words: experimental chronic renal failure, calcium, magnesium, arterial pressure.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) является клиническим синдромом, обусловленным прогрессирующим повреждением почек. Она возникает, когда количество погибших нефронов достигает 60–70%. Морфологическим субстратом ХПН является нефросклероз, являющийся в большинстве случаев исходом хронического гломерулонефрита. Вопросы патогенеза ХПН активно изучаются и обсуждаются в литературе. Скорость ее прогрессирования зависит от многих причин, в

том числе адекватности терапии, величины протеинурии, выраженности артериальной гипертензии [1,2]. При ХПН изменяются как различные функции самих почек, так и деятельность сердца, сосудов, печени, кишечника, желез внутренней секреции, других органов [3,4]. Нарушается выведение воды и минеральных веществ (натрия, калия, кальция, магния). Существенное влияние на прогрессирование почечной недостаточности и проявление уремических осложнений оказывают нарушения фосфорно-кальциевого обмена и развитие

вторичного гиперпаратиреоза [4,5]. Снижение всасывания кальция в кишечнике, связанное с характерным для ХПН гиповитаминозом D₃, поддерживает гипокальциемию и способствует возникновению различных форм ренальной остеодистрофии.

Очень часто при хронических нарушениях функции почек у людей и экспериментальных животных развивается артериальная гипертензия (АГ). Следует отметить, что АГ является одним из наиболее распространенных нарушений сосудистой системы у человека, связанных с состоянием кальциевого гомеостаза [6,7]. Особую актуальность эта проблема приобретает в регионах, где питьевая вода содержит критически низкое количество важных для организма двухвалентных катионов – кальция и магния (Северо-Запад России, в том числе и Санкт-Петербург, Скандинавские страны, Канада). Кальций и магний играют важную роль при формировании костного скелета и цитоскелета, регулируют синтез и секрецию гормонов, процессы сокращения и расслабления миоцитов, влияют на величину артериального давления (АД) [8, 9]. Эпидемиологические наблюдения выявили прямую зависимость уровня заболеваемости АГ от содержания этих ионов в питьевой воде. Кроме того, показано, что длительное потребление животными воды, практически лишенной Ca²⁺ и Mg²⁺, приводит к росту АД даже при достаточном содержании их в пищевом рационе [10].

Необходимо подчеркнуть, что ионизированные минералы питьевой воды имеют высокие показатели физиологической адекватности, биологической доступности и всасывания. Благодаря этому даже относительно небольшие концентрации вносимых в питьевую воду минеральных веществ могут давать выраженный физиологический эффект и компенсировать недостаточное их поступление с пищей.

В последнее время специалисты уделяют особое внимание коррекции АД у больных с ХПН в додиализный период, так как его рост (наряду с анемией) является основным фактором, определяющим развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) сердца [11]. ГЛЖ наблюдается у 74% больных с ХПН, начинающих диализную терапию и оказывает неблагоприятное влияние на выживаемость. ГЛЖ характеризуется непропорциональным увеличением соединительной ткани в миокарде, причем миокардиальный фиброз более выражен при перегрузке давлением, чем при перегрузке объемом [12]. При лечении ГЛЖ основное внимание следует уделять нормализации объема циркулирующей крови, коррекции гиперпаратиреоза и артериальной гипертензии [13,14].

Учитывая важную роль кальция и магния в регуляции данных процессов, мы предположили, что увеличение их содержания в питьевой воде может служить одним из методов коррекции нарушения кальциевого гомеостаза и развития АГ при ХПН. В связи с этим целью работы являлось исследование влияния содержания Ca²⁺ и Mg²⁺ в водном пуле суточного рациона на АД, гипертрофию миокарда и крупных паренхиматозных органов, биохимические показатели крови крыс с экспериментальной ХПН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на взрослых крысах-самцах линии Wistar (масса 210–240 г, питомник «Колтуши»).

Экспериментальной моделью для изучения процессов, происходящих при развитии почечной недостаточности, служила широко используемая модель резекции 5/6 почечной паренхимы [1,15]. Операция выполнялась под наркозом в два этапа с интервалом в неделю.

Через 14 дней после второго этапа нефрэктомии (НЭ) животные были разделены на группы, получающие в течение последующих 6 недель *ad libitum* питьевую воду с различным содержанием кальция и магния. Крысы 1-й группы (n=12) получали воду с низким содержанием кальция (8 мг /л) и магния (3 мг/л) – петербургскую водопроводную воду. Животные 2-й группы (n=10) – воду с повышенным их содержанием (120 мг/л кальция и 45 мг/л магния). Контролем служили ложнопериоперированные крысы: 3-я группа (n=12) употребляла воду с тем же содержанием кальция и магния, что и 1-я группа, 4-я (n=10) – такую же, как 2-я группа. В ходе эксперимента все животные получали стандартный пищевой рацион.

Перед забоем у крыс определяли артериальное давление и частоту сердечных сокращений манжеточным методом. Электрограмма и кривая давления в окклюзионной манжетке регистрировались на самописце Н-338-2П при скорости протяжки бумажной ленты 10 мм/с. Уровень АД соответствовал величине давления в манжетке в момент прекращения пульсовых колебаний. Для каждой крысы осуществляли 4–5 замеров АД и рассчитывали среднее значение трех последних измерений. По электрограмме проводили оценку частоты сердечных сокращений (ЧСС), подсчитывая количество пульсовых колебаний за 1 минуту регистрации.

Забой экспериментальных животных осуществляли через 2 месяца после второго этапа НЭ. Во время забоя у крыс собирали кровь. Исследование биохимических показателей крови выполняли

Таблица 1

Биохимические показатели ($\bar{X} \pm m$) в сыворотке крови крыс линии Wistar, ложнооперированных и подвергнутых 5/6 нефрэктомии, получавших питьевую воду с низким и повышенным содержанием Ca^{2+} и Mg^{2+}

Минерализация питьевой воды	Группа животных	Биохимические показатели в сыворотке крови					
		фосформ моль/л	общий белок г/л	альбумин г/л	щелочная фосфатаза U/l	кальций общий ммоль/л	мочевина ммоль/л
Низкое содержание Ca^{2+} (8 мг/л) и Mg^{2+} (3 мг/л)	Ложнооперированные крысы, n=10	1,72±0,06	55,7±1,5	26,44±0,78	331±32	2,41±0,05	4,9±0,2
	Крысы, подвергнутые нефрэктомии, n=12	2,46±0,12*	56,0±2,1	23,29±0,76	608±40***	2,03±0,06***	16,7±0,7***
Повышенное содержание Ca^{2+} (120 мг/л) и Mg^{2+} (45 мг/л)	Ложнооперированные крысы, n=12	2,00±0,08	62,1±1,9	27,11±0,81	354±39	2,5±0,07	7,7±0,2
	Крысы, подвергнутые нефрэктомии, n=12	2,41±0,09*	61,5±2,0	24,31±0,92	421±50	2,4±0,07	12,4±1,0***

Примечание: * – различия достоверны относительно контроля, $p < 0,01$; ** – различия достоверны между группами крыс, подвергнутых НЭ $p < 0,01$.

Таблица 2

Степень гипертрофии ($\bar{X} \pm m$) паренхиматозных органов крыс линии Wistar, ложнооперированных и подвергнутых 5/6 нефрэктомии, получающих питьевую воду с низким и повышенным содержанием Ca^{2+} и Mg^{2+}

Минерализация питьевой воды	Группа животных	Степень гипертрофии органов		
		коэффициент гипертрофии легких	коэффициент гипертрофии селезенки	коэффициент гипертрофии печени
Низкое содержание Ca^{2+} (8 мг/л) и Mg^{2+} (3 мг/л)	Ложнооперированные крысы, n=10	5,59±0,24	2,93±0,15	33,73±2,48
	Крысы, подвергнутые нефрэктомии, n=12	4,58±0,25*	3,39±0,27	32,08±1,12
Повышенное содержание Ca^{2+} (120 мг/л) и Mg^{2+} (45 мг/л)	Ложнооперированные крысы, n=12	5,06±0,31	2,97±0,23	34,1±2,87
	Крысы, подвергнутые нефрэктомии, n=12	5,88±0,12*	3,21±0,19	30,42±1,11

Примечание: * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

на автоанализаторе «Cobas E Mira» в клинко-диагностической лаборатории 89-й поликлиники (г. Пушкин). Определяли уровень мочевины, общего кальция, фосфора, общего белка, альбуминов, щелочной фосфатазы. Степень гипертрофии сердца, селезенки, печени, легких оценивали по коэффициенту гипертрофии (КГ). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования показали, что развитие экспериментальной ХПН у крыс сопровождается изменением биохимических показателей сыворотки крови (табл. 1). Так, уровень мочевины через 2 месяца после НЭ достоверно увеличивался у животных, получающих воду как с низким (8 мг/л Ca^{2+} , 3 мг/л Mg^{2+} ; 1-я группа), так и с повышенным (120 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+} ; 2-я группа)

содержанием кальция и магния. Однако степень выраженности уремии была различной. Уровень мочевины в сыворотке крови минералдефицитной группы почти в 3,5 раза превышал показатель соответствующей контрольной группы (3-я группа) и был достоверно выше, чем у крыс, получающих после НЭ воду, обогащенную Ca^{2+} и Mg^{2+} . Таким образом, у животных 1-й группы развивалась уремия II степени, а у крыс 2-й группы – уремия I степени. Следует отметить, что уровень мочевины в сыворотке крови ложнооперированных животных, получающих воду с повышенным содержанием кальция и магния (4-я группа), был несколько выше, чем у ложнооперированных крыс минералдефицитной группы. Однако значение этого показателя не выходит за пределы нормы для крыс линии Wistar.

Одновременно с увеличением уровня мочевины у животных после НЭ развивалась гиперфос-

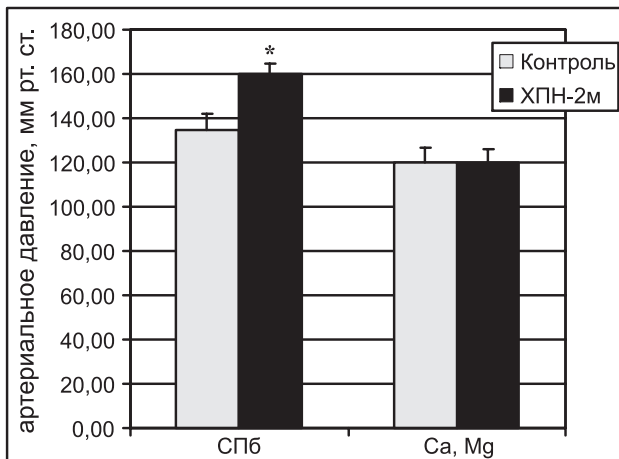


Рис. 1. Артериальное давление у крыс с ХПН и контрольных животных, получающих воду с низким (СП6) и повышенным (Ca, Mg) содержанием Ca^{2+} - и Mg^{2+} .

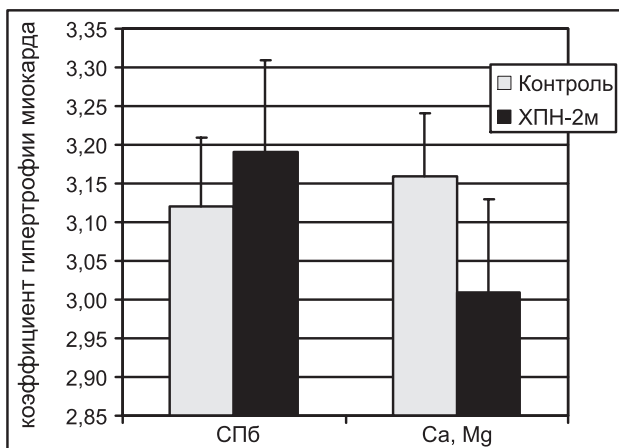


Рис. 2. Коэффициент гипертрофии миокарда крыс с экспериментальной ХПН и контрольных животных, получающих воду с низким (СП6) и повышенным (Ca, Mg) содержанием Ca^{2+} - и Mg^{2+} .

фатемия. Отмечалось повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, наиболее выраженное у крыс 1-й группы (см. табл. 1). Концентрация общего кальция у ложнооперированных (контрольных) животных не зависела от состава предоставляемой им питьевой воды. Однако, если через 2 месяца после НЭ у крыс 1-й группы отмечалось снижение общего кальция в сыворотке крови (развивалась гипокальциемия), то у животных 2-й группы подобное изменение не наблюдалось. Таким образом, содержание крыс после НЭ на питьевой воде, обогащенной кальцием и магнием, предотвращало развитие гипокальциемии. Уровень альбуминов в крови животных после уменьшения массы функционирующих нефронов несколько снижался. Но изменение этого показателя не зависело от минерального состава питьевой воды. Содержание общего белка от контроля не отличалось.

Развитие уремии у крыс 1-й группы сопровождалось достоверным повышением величины АД.

В то же время перевод животных после НЭ на питьевую воду, обогащенную кальцием и магнием, предотвращал увеличение у них АД, которое не отличалось от соответствующего ложнооперированного контроля (рис. 1). Кроме того, употребление крысами 4-й группы воды с повышенным содержанием кальция и магния способствовало снижению у них АД по сравнению с 3-й группой. По частоте сердечных сокращений (ЧСС) все исследуемые группы достоверно не различались. В 1-й группе ЧСС составляла в среднем 372 ± 35 уд/мин, во 2-й – 378 ± 33 уд/мин, в 3-й – 373 ± 35 уд/мин, в 4-й – 384 ± 30 уд/мин.

Учитывая различия величины АД у исследуемых групп, мы оценили степень гипертрофии миокарда у экспериментальных животных. Была выявлена тенденция к увеличению коэффициента гипертрофии миокарда (КГМ) у крыс 1-й группы через 2 месяца после НЭ (рис. 2). В то же время употребление воды с повышенным содержанием кальция и магния предотвращало развитие гипертрофии миокарда у животных 2-й группы. КГМ у крыс 4-й группы был выше, чем в 3-й группе. Однако различия оказались недостоверными.

Для всех исследуемых групп проведена оценка степени гипертрофии крупных паренхиматозных органов (легких, печени, селезенки). Результаты представлены в табл. 2. Установлено, что потребление питьевой воды, обогащенной кальцием и магнием, приводит к увеличению коэффициента гипертрофии легких (КГЛ) у крыс с экспериментальной уремией. В то же время содержание животных в условиях минералдефицитной воды сопровождается снижением КГЛ. У контрольных (3-й и 4-й группы) крыс КГЛ достоверно не различался. Независимо от степени минерализации питьевой воды отмечалась тенденция к увеличению коэффициента гипертрофии селезенки у животных после НЭ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, исследование показало, что течение экспериментальной ХПН у крыс сопровождается изменением биохимических показателей крови, повышением АД и развитием гипертрофии миокарда. Эти симптомы, в свою очередь, существенно влияют на скорость прогрессирования уремии.

Очевидно, что увеличение АД усугубляет проявление почечной недостаточности, повышая давление в гломерулярных капиллярах, которое уже увеличено для компенсации потери части функционирующих нефронов. В результате возрастает проникновение белка через гломерулярный фильтр. Артериальная гипертензия также способствует

ишемической атрофии гломерул, усугубляя потерю почечной функции [16].

Кроме того, повышение АД вносит существенный вклад в развитие гипертрофии миокарда, которая отмечалась в наших экспериментах уже через 2 месяца после НЭ. Следует отметить, что на начальном этапе гипертрофия миокарда может рассматриваться как компенсаторная реакция на увеличение прессорной или объемной нагрузки на сердце. Однако последствия ее проявления могут быть неблагоприятными, так как известно, что гипертрофия является одной из основных причин нарушения функции левого желудочка при ХПН [17]. Учитывая важную роль артериальной гипертензии в развитии гипертрофии миокарда, следует все же отметить, что это не единственная причина ее возникновения при ХПН. В литературе также отмечается наличие гипертрофии сердца у больных с ХПН и без предшествующей артериальной гипертензии [18]. В настоящее время рассматриваются различные факторы, которые могут способствовать гипертрофии миокарда при почечной патологии. Обсуждается роль в этом процессе не только гипертензии, но и анемии, электролитных нарушений, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гипергомоцистеинемии, вторичного гиперпаратиреоза [13, 19, 20]. Однако единого мнения об определяющем влиянии той или иной причины нет. Видимо, гипертрофия миокарда при ХПН имеет комплексную природу.

Еще одним фактором, влияющим на скорость прогрессирования экспериментальной уремии, является нарушение фосфорно-кальциевого обмена. В наших исследованиях рост АД у крыс, получающих после НЭ водопроводную маломинерализованную воду (8 мг/л кальция и 3 мг/л магния), сопровождался снижением содержания общего кальция и повышением уровня фосфора в сыворотке крови. Известно, что задержка фосфора с возникновением гиперфосфатемии, как и гипокальциемия, вызывает увеличение секреции паратиреоидного гормона и развитие вторичного гиперпаратиреоза [4]. В наших предыдущих исследованиях также было выявлено значительное увеличение уровня ПТГ в сыворотке крови крыс через 2 месяца после НЭ [21]. Гиперпаратиреоз, в свою очередь, усугубляет нарушение гомеостаза кальция, ускоряя прогрессирование ХПН. Кроме того, гормон способен вызывать гипертрофию и фиброз миокарда, гипертензию, атеросклероз, дислипидемию, сосудистую кальцификацию [22]. Так, увеличивая содержание кальция в миоцитах или активируя протеинкиназу C, ПТГ повышает синтез контрактильных и неконтрактильных белков, ко-

торые и определяют гипертрофию [22]. Таким образом, увеличение уровня ПТГ при ХПН может способствовать развитию гипертрофии миокарда. В то же время наши исследования показали, что употребление животными питьевой воды, обогащенной кальцием (120 мг/л) и магнием (45 мг/л), замедляет прогрессирование экспериментальной уремии, снижает активность щелочной фосфатазы в крови, предотвращает развитие гипокальциемии. Кроме того, добавление кальция и магния в питьевую воду способствует нормализации АД и уменьшает выраженность гипертрофии миокарда у крыс после НЭ, что позволяет говорить о снижении риска сердечно-сосудистых осложнений. Возможно, увеличение содержания кальция и магния в водном пуле замедляет развитие гиперпаратиреоза, отмеченного у крыс после НЭ. Это предположение согласуется с данными литературы, свидетельствующими о том, что даже небольшое увеличение содержания кальция в пищевом рационе снижает уровень ПТГ в плазме крови [23]. Дефицит магния также может способствовать увеличению секреции ПТГ и развитию гипокальциемии. Известно, что при дефиците магния нарушается подавление кальцием секреции паратгормона.

Следует отметить, что дефицит магния играет существенную роль в развитии сердечной патологии. В условиях недостаточного поступления иона магния снижается эффективность Na^+ / K^+ -насоса, что обуславливает уменьшение внутриклеточного уровня K^+ и увеличение $-\text{Ca}^{2+}$, тем самым способствуя кальциевой перегрузке клеток, в том числе миоцитов сердца и сосудов.

Мы полагаем, что при экспериментальной уремии коррекция минерального состава питьевой воды предупреждает или задерживает проявление патологических изменений в сердечно-сосудистой системе, нормализуя кальциевый и магниевый баланс за счет увеличения эффективности усвоения данных ионов и предотвращения нарушения их распределения в тканях.

Наконец, использование воды, обогащенной Ca^{2+} и Mg^{2+} , имеет преимущество по сравнению с маломинерализованной (8 мг/л кальция и 3 мг/л магния) петербургской водой не только в отношении влияния на прогрессирование экспериментальной ХПН, но и воздействует на величину АД у контрольных животных, вызывая его снижение. Однако, для объективной оценки эффективности применения питьевой воды, обогащенной кальцием и магнием, необходимы дополнительные разносторонние экспериментальные и клинические наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования показали, что использование животными после нефрэктомии питьевой воды, обогащенной Ca^{2+} (120 мг/л) и Mg^{2+} (45 мг/л), способствует замедлению скорости прогрессирования экспериментальной уремии. Применение воды, нормализованной по минеральному составу, препятствует повышению активности щелочной фосфатазы в крови, развитию гипокальциемии, росту АД и уменьшает гипертрофию миокарда. Полагаем, что употребление обогащенной минералами (Ca^{2+} и Mg^{2+}) питьевой воды будет способствовать уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений и нарушения кальциевого гомеостаза при ХПН у людей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kanno Y, Okada H, Takenaka T et al. Influence of the timing of initiating antihypertensive therapy in hypertensive rats with renal failure. *Clin Exp Hypertens* (New York) 2000; 22 (5): 521-529.
2. Шутлов АМ, Кондратьева НИ, Ивашкина ТН и др. Диастолическая дисфункция и клинические проявления сердечной недостаточности у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология* 2001; 5 (4): 30-34
3. Leskinen I, Salenius J P, Lehtimäki T et al. The prevalence of peripheral arterial disease and medial arterial calcification in patients with chronic renal failure: requirements for diagnostics. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (3): 427-479
4. Cannella G, Messa P. Pathogenesis and treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Int J Artificial Organs* 1999; 22 (1): 1-7
5. Hsu CH. Historical perspective on management of calcium and phosphorus metabolism in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (1): 195-201
6. Kamijo T, Gonzalez JM, Jost LJ et al. Renal abnormality of calcium handling in spontaneously hypertensive rats. *Kidney Int* 1996; [Suppl 55]: S 166-168
7. Wu X, Ackermann U, Sonnenberg H. Hypertension development in Dahl Sand R rats on high salt-low potassium diet: calcium, magnesium and sympathetic nervous system. *Clin Exp Hypertens* 1998; 20 (7): 795-815.
8. Inaba M, Okuno S, Imanishi J et al. Magnesium deficiency enhances secretion of parathyroid hormone in normal and 5/6 nephrectomized uremic rats. *J Endocrinol Invest* 1992; 15 (9) [Suppl 6]: 135-142
9. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Liach F. The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29 (4): 496-502
10. Иванова ГТ. Особенности кальциевого и магниевого баланса и питьевого поведения крыс, получающих воду с малым и нормальным содержанием кальция и магния. *Нефрология* 2001; 5 (3): 101-102.
11. Шутлов 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; 5 (5): 49-53
12. Mall G, Huther W, Schneider J et al. Diffuse intramyocardiocytic fibrosis in uremic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 39-44
13. Amann K, Ritz E, Wiest G et al. The role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1814 -1819
14. Schmieder RE, Schloich MP, Klingbeil AU, Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studied until December 1996). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 564-569
15. Kohzuki M, Kamimoto M, Wu XM et al. Renal protective effects of chronic exercise and antihypertensive therapy in hypertensive rats with chronic renal failure. *J Hypertens* 2001; 19 (10): 1877-1882
16. Mackenzie HS, Brenner BM. Current strategies for retarding progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31 (1): 161-170
17. Foley RN, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: clinical outcome and risk factors. *Adv Renal Replace Ther* 1997; 4: 234-248
18. Levey AS, Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 828-833
19. Schroder H, Schmelz E, Marrugat J. Relationship between diet and blood pressure in a representative mediterranean population. *Eur J Nutrition* 2002; 41(4): 161-167
20. Lim U, Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the Third National Health Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 2002; 156 (12): 105-113
21. Барабанова ВВ, Береснева ОН. Является ли паратиреоидный гормон основным повреждающим фактором сосудов печени при экспериментальной почечной недостаточности. *Нефрология* 1998; 2 (1): 99-104
22. Smogorzewski M. PTH, chronic renal failure and myocardium. *Miner Electrolyte Metab* 1995; 21 (1-3): 55-62
23. Karkkainen MU, Lamberg-Allardt CJ, Ahonen S, Valimäki M. Does it make a difference how and when you take your calcium? The acute effects of calcium on calcium and bone metabolism. *Am J Clin Nutrition* 2001; 74 (3): 335-342

Поступила в редакцию 26.09.2003 г.

© С.Х. Аль-Шукри, А.В. Антонов, П.Б. Новиков, А.А. Островская, 2004
УДК 616.62-003.7-08

С.Х. Аль-Шукри, А.В. Антонов, П.Б. Новиков, А.А. Островская

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

S.Kh. Al-Shukri, A.V. Antonov, P.B. Novikov, A.A. Ostrovskaya

NEW PERSPECTIVES IN TREATMENT OF UROLITHIASIS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Выяснить преимущества и недостатки открытых, люмбоскопических операций и дистанционной ударно - волновой литотрипсии (ДУВЛ) при лечении крупных камней почек и верхних отделов мочеточника. Определить место этих методов в лечении больных мочекаменной болезнью. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведен статистический анализ 97 историй болезни пациентов с крупными (от 0,9 до 2,5 см) конкрементами лоханки, верхней и средней трети мочеточников до уровня их перекреста с подвздошными сосудами. Пациентам выполнялись традиционные (n=18) и люмбоскопические (n=48) операции, дистанционная ударно - волновая литотрипсия (n=31). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Госпитальный период после ДУВЛ составил $5,7 \pm 1,1$, после люмбоскопических операций $5,2 \pm 0,8$, а после открытых вмешательств – $10,2 \pm 2,1$ койко-день. Минимальное количество ближайших и отдаленных осложнений зафиксировано после люмбоскопического вмешательства, примерно третьей части пациентов после ДУВЛ потребовались повторные сеансы камнедробления. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Люмбоскопические вмешательства являются альтернативой открытой хирургии и составляют значительную конкуренцию ДУВЛ при крупных конкрементах лоханки, верхней и средней трети мочеточников.

Ключевые слова: дистанционная ударно-волновая литотрипсия, люмбоскопия, мочекаменная болезнь.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to find out the advantages and disadvantages of the open, lumboscopic operations and distance shock wave lithotripsy (DSWL) in treatment of large calculi of the kidneys and upper parts of the ureter and to determine the place of these methods in treatment of patients with urolithiasis. **PATIENTS AND METHODS.** A statistical analysis was made of 97 case histories of patients with large (from 0.9 to 2.5 cm) concrements of the pelvis, upper and middle third of the ureters down to their crossing of the iliac vessels. The patients were subjected to traditional (18) and lumboscopic (48) operations, distance shock wave lithotripsy (31). **RESULTS.** The hospital period after DSWL was 5.7 ± 1.1 days, after lumboscopic operations 5.2 ± 0.8 days, and after open interventions it was 10.2 ± 2.1 days. The minimum number of the nearest and distant complications was noted after the lumboscopic operations. About one third of the patients after DSWL needed relithotripsies. **CONCLUSION.** The lumboscopic interventions are an alternative to open surgery and are in a considerable competition with DSWL in cases of large concrements of the pelvis, upper and middle thirds of the ureters.

Key words: distant shock-wave lithotripsy, lumboscopy, urolithiasis

ВВЕДЕНИЕ

Образование камней мочевыделительной системы является частым явлением и встречается приблизительно у 30% урологических больных хирургического профиля [1]. Существует много разнообразных методик лечения камней почек и верхних отделов мочеточника, но ни один из методов не является абсолютным, у каждого есть побочные явления, осложнения, встречаются рецидивы заболевания. Поэтому поиск новых методов лечения камней верхних мочевых путей (ВМП) представляет собой актуальную проблему.

Популярная дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ) несмотря на эффективность имеет ряд недостатков и противопоказаний. После нефролитотрипсии нередко образуется каменная дорожка, которая требует повторных вмешательств, вплоть до нефрэктомии [2]. Сама ДУВЛ вызывает травму паренхимы почки с образованием склероза уже на 10-е сутки после процедуры [3].

Известно, что открытые вмешательства являют-

ся высокоинвазивными и не отвечают требованиям современной медицины в связи неадекватностью операционной травмы по отношению к цели операции. Они надолго ухудшают качество жизни пациента.

В последнее время в ведущих клиниках стала применяться эндовидеохирургическая (ЭВХ) техника при операциях по удалению камней различной локализации [4].

Эндовидеохирургические методы операции освоены недавно, нет большого количества наблюдений, метод применяется, к сожалению, в единичных лечебных учреждениях.

Сказанное выше определило цель исследования – выяснить преимущества и недостатки различных оперативных методов лечения крупных камней почек и верхних отделов мочеточника и определить место этих методов в лечении больных мочекаменной болезнью.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

За период 2001–2003 гг. нами наблюдалось 97 пациентов с крупными (от 0,9 до 2,5 см) конкремен-

Таблица 1

Локализация конкремента и вид оперативного пособия

Вид лечебного пособия	Локализация конкремента		
	почечная лоханка	верхняя треть мочеточника	средняя треть мочеточника
Люмбоскопические оперативные вмешательства (n=48)	11	21	16
ДУВЛ (n=31)	12	11	8
Открытые вмешательства (n=18)	3	8	7
Всего	26	40	31

Таблица 2

Ближайшие и отдаленные результаты оперативных вмешательств и ДУВЛ

Осложнения	Вид лечебного пособия		
	ДУВЛ (n=31)	ЛС операции (n=48)	открытые операции (n=18)
Ближайшие			
Активная фаза хронического пиелонефрита	16,1% (5)	4,1% (2)	16,6% (3)
Обструкция ВМП	12,9% (4)	-	-
Паранефральная гематома или поступление мочи по дренажу более двух суток	12,9% (4)	6,2% (3)	11,1% (2)
Необходимость повторных литотрипсий или операций	35,5% (11)	-	-
Отдаленные			
Каменная дорожка, резидуальные конкременты	19,4% (6)	-	-
Сужение мочеточника в зоне вмешательства	6,5% (2)	4,1% (2)	16,6% (3)
Нефросклероз/стойкая артериальная гипертензия	3,2% (1)	-	-

тами лоханки, верхней и средней трети мочеточников до уровня их перекреста с подвздошными сосудами. Возраст больных составлял от 18 до 76 лет, мужчин было 38, женщин – 59.

31(32%) больному произведена ДУВЛ в различных медицинских учреждениях города, 48 (49,5%) больным – люмбоскопическое (ЛС) удаление конкрементов и 18 (18,5%) – традиционные открытые оперативные вмешательства на базе урологического отделения Мариинской больницы.

Показаниями к проведению ДУВЛ мы считали наличие у больных рентгенопозитивных конкрементов, не нарушающих уродинамику ВМП, или при установленном стенте, вне активной фазы пиелонефрита.

Люмбоскопические и открытые уретеро- и пиелолитотомии проводились больным с рентгеногегативными и рентгенопозитивными конкрементами на фоне выраженных нарушений уродинамики и при невозможности эндоуретерального дренирования почки, при наличии активного пиелонефрита. Операции проводились больным с противопоказаниями к ДУВЛ: кистами почек, наличием кардиостимулятора, значительным избыточным брюшным отделом аорты, наличием сужения мочеточника ниже камня, длительным нахождением конкремента (более 6-8 недель) и явлениями переуретерита, в эксквизитных случаях (конкремент более 2,5 см. в длину) или отказе больных от ДУВЛ. Выбор метода оперативного вмешательства во многом зависел от экстренности показаний. Локализация

конкремента и вид оперативного пособия представлены в табл. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Люмбоскопические и открытые оперативные вмешательства выполнялись в классическом положении пациента на боку, под эндотрахеальным наркозом. Длительность люмбоскопических вмешательств колебалась от 48 до 74 минут и в среднем составляла $59,6 \pm 4,4$ мин., открытых уретеро- и пиелолитотомий $78,9 \pm 11,6$ мин. Объем кровопотери при ретроперитонеальном доступе составил $18,7 \pm 2,2$ мл., а при открытых вмешательствах $127,8 \pm 5,4$ мл.

Конверсия при выполнении люмбоскопии наблюдалась в одном случае и была связана со случайным ранением аномально расположенной почечной вены. Эндоуретеральное дренирование почек катетером типа стент было осуществлено у 41 (85,4%) больных оперированных эндоскопически и у 13 (72,2%) – открытым способом.

При анализе ближайших результатов ДУВЛ фрагментация конкрементов до 3-4 мм. и их полное самостоятельное отхождение была достигнута у 64,5% (20) больных, при этом у 75% (9) пациентов с камнями лоханки и только у 57,9% (11) с локализацией конкремента в мочеточнике. Что потребовало в 29% (9) случаев повторных сеансов литотрипсии, а в 6,5% (2) хирургического вмешательства. Кроме того, у 38,7% (12) пациентов мы наблюдали приступы почечных колик, вызванных отхождением фрагментов

камня, обструктивный пиелонефрит, тупую травму почки с образованием гематомы, тотальную макрогематурию. Обострение пиелонефрита и выраженный болевой синдром требовали установки стента, а у двух больных (6,5%) была наложена пункционная нефростома. Паранефральные гематомы, как правило, лечились консервативно, однако в одном случае потребовалось чрезкожное дренирование.

При выполнении люмбоскопических вмешательств непосредственные осложнения наблюдались в 14,5% (7) случаев и носили следующий характер: – обострение хронического пиелонефрита у 4,1% (2) больных; поступление мочи по забрюшинному дренажу более двух суток у 6,2% (3) пациентов (что потребовало установки стента). Причем данные осложнения наблюдались у пациентов, которым по разным причинам не проводилось эндоуретеральное интраоперационное дренирование ВМП. Кроме того, у 2 (4,1%) больных наблюдалось специфическое осложнение, связанное с люмботомическим доступом, – подкожная эмфизема, которая не потребовала дополнительных мероприятий.

При проведении открытых уретеро- и пиелолитотомий в 27,5% (5) случаев наблюдались типичные послеоперационные осложнения, включающие нагноение послеоперационной раны, обострение хронического пиелонефрита и незаживающий мочеви свищ. Сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов вмешательств приведен в табл. 2.

При анализе отдаленных результатов лечения (обследование в среднем через 6 ± 1 месяцев) оказалось, что после ДУВЛ у 1 (3,2%) больного развился нефросклероз и стойкое повышение АД, каменная дорожка и резидуальные конкременты выявлены в 6 (19,4%) случаях, а сужение мочеточника в зоне воздействия обнаружено у 2 (6,5%) больных. После люмбоскопических вмешательств сужение мочеточника в зоне разреза наблюдалось у двух больных (4,1%), а после открытого вмешательства у трех (16,6%), кроме того, у одного пациента после традиционной пиелолитотомии развилась грыжа поясничной области.

Госпитальный период после ДУВЛ составил $5,7 \pm 1,1$, после люмбоскопических операций $5,2 \pm 0,8$, а после открытых вмешательств срок послеоперационного пребывания составил $10,2 \pm 2,1$ дней.

ОБСУЖДЕНИЕ

Суммарный показатель эффективности метода лечения – это срок выздоровления после проведения процедуры, продолжительность госпитального периода максимально приближается к этому показателю. У больных после люмбоскопических вмешательств послеоперационный койко-день

сопоставим со сроками госпитального пребывания после ДУВЛ и достоверно ниже, чем после открытых вмешательств, что обусловлено меньшим количеством осложнений и гладким послеоперационным периодом.

При приблизительно равной продолжительности госпитальный период после ДУВЛ протекает тяжелее, чем после ЛС-операции. Это обусловлено тем, что после литотрипсии происходит отхождение фрагментов камня, что неизбежно связано с почечными коликами. После ЛС-вмешательств камень удаляется радикально и полноценный отток мочи из больной почки восстанавливается полностью во время операции. Боли, которые вызывает само оперативное вмешательство, минимальны и не требуют приема анальгетиков уже со второго дня.

Примерно трети пациентов после ДУВЛ потребовались повторные сеансы камнедробления, а в отдаленном периоде выявлена каменная дорожка у каждого пятого больного, что говорит о недостаточной эффективности метода и необходимости наблюдать больного до полного отхождения фрагментов камня.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты анализа различных вариантов лечения крупных конкрементов ВМП показали, что ЛС-пособие является альтернативой открытой хирургии в связи с несомненными преимуществами по параметрам инвазивности, что приводит к сокращению сроков реабилитации после операции, уменьшению количества осложнений.

Принимая во внимание вероятность повторных литотрипсий и прогнозируемые осложнения при крупных конкрементах ВМП, возникают сомнения в преимуществах ДУВЛ по сравнению с ЛС-вмешательствами. Полученные результаты заставляют продолжить исследование для определения места этих двух конкурирующих методов в структуре лечения больных с крупными камнями ВМП, точно определить показания и противопоказания в зависимости от размера и локализации камня, наличия или отсутствия обструкции мочеточника и других факторов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тиктинский ОЛ. Уролитиаз. Медицина. Л., 1980
2. Кузьменко ВВ, Кузьменко АВ, Семенов БВ. Эндоскопическая коррекция осложнений ДЛТ. X Российский съезд урологов, Материалы. М., 2002; 745-746
3. Кузьменко АВ, Лавров ЛА. Травматические повреждения почек при дистанционной литотрипсии (ДЛТ). X Российский съезд урологов, Материалы М., 2002; 578
4. Степанов ВН, Кадыров ЗА. Атлас лапароскопических операций в урологии. «Миклош», М., 2001; 72

Поступила в редакцию 11.12.2003 г.

© А.В. Антонов, 2004
УДК 616.6-089

А.В. Антонов

НАШ ОПЫТ ПЕРВЫХ 200 ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЯХ

A. V. Antonov

OUR FIRST EXPERIENCES WITH 200 ENDOVIDEOSURGICAL OPERATIONS ON UPPER URINARY TRACTS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Выяснить возможности и целесообразность применения эндовидеохирургических технологий в лечении заболеваний верхних мочевых путей. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Выполнено 200 эндовидеохирургических операций трансперитонеальным и ретроперитонеальным доступом. Среди них: 49 нефропексий, 105 операций при жидкостных образованиях забрюшинного пространства, 17 нефрэктомий, 23 операции, направленные на восстановление проходимости лоханочно-мочеточникового соустья и 6 уретролитотомий. Проведен сравнительный анализ результатов оперативного лечения этих пациентов с результатами открытых операций. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Эндовидеохирургическим способом можно выполнить нефрэктомию, нефропексию, удаление камней почек и мочеточников, операции при нарушении проходимости пиелoureтерального сегмента и кистозных поражениях почек. Для этого достаточно стандартного набора аппаратуры и инструментов для проведения лапароскопических операций. Результаты эндовидеохирургических операций по параметрам инвазивности и срокам выздоровления пациента значительно превосходят аналогичные операции, выполненные открытым доступом. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Эндовидеохирургические технологии позволяют выполнить типичную урологическую операцию с лучшими результатами, чем традиционным методом. Они являются альтернативой открытой хирургии в связи с явным преимуществом по параметрам малоинвазивности вмешательства и, как следствие этого, более благоприятному течению послеоперационного периода.

Ключевые слова: эндовидеоурология, трансперитонеальный эндовидеохирургический доступ, ретроперитонеальный эндовидеохирургический доступ.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to elucidate the perspectives and expedience of using endovideosurgical techniques in treatment of diseases of the upper urinary tracts. **PATIENTS AND METHODS.** Among 200 endovideosurgical operations performed by transperitoneal and retroperitoneal access there were 49 nephropexies, 105 operations for liquid formations in the retroperitoneal space, 17 nephrectomies, 23 operations aimed at the reestablishment of patency of the pyeloureteral anastomosis and 6 ureterolithotomies. A comparative analysis was made of the results of operative treatment of these patients with the results of open operations. **RESULTS.** The endovideosurgical method can be used in performing nephrectomy, nephropexy, ablation of the renal and ureteral calculi, in operations for impaired patency of the pyeloureteral segment and cystic lesions of the kidneys. A standard equipment and a set of instruments is enough for performing laparoscopic operations. The results of endovideosurgical operations are considerably superior in the parameters of invasion and terms of recovery of the patients to analogous operations made by the open access. **CONCLUSION.** The endovideosurgical techniques allow the typical urological operations to be performed with better results than when using traditional methods. They are thought to be an alternative to open surgery due to the evident advantages in the parameters of minimally invasive interventions and, hence, more favorable course of the postoperative period.

Key words: endovideourology, transperitoneal endovideosurgical access, retroperitoneal endovideosurgical access.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире эндовидеохирургические (ЭВХ) технологии с успехом применяются не только при операциях на органах брюшной полости, суставах, в торакальной хирургии, но и при операциях на органах забрюшинного пространства. ЭВХ операции имеют целый ряд неоспоримых преимуществ перед традиционными хирургическими вмешательствами. Минимизация операционной травмы при полном объеме оперативного лечения заметно сокращает период реабилитации, уменьшает тяжесть послеоперационного периода и количество послеоперационных осложнений [1].

Освоение новых методик операций на органах

забрюшинного пространства развивается по двум параллельным направлениям: трансперитонеальным и ретроперитонеальным доступом [2]. Впервые доступ в забрюшинное пространство с помощью эндовидеотехники осуществил в 1990 г. R. V. Clayman, выполнив лапароскопическую нефрэктомию [3].

В настоящее время в различных клиниках мира стали рутинными такие операции, как нефроуретерэктомии, уретеро- и пиелолитотомии, удаление почечных кист, нефропексии лапароскопическим и люмбоскопическим доступами. Есть сообщения о выполнении таких сложных операций, как восстановление проходимости лоханочно-мочеточникового сегмента и радикальной простатэктомии [4–9].

Результаты различных вариантов операций

Операция	Способ	Количество	Длит. мин. ($\bar{X} \pm m$)	Крово- потеря, мл	Рецидивы заболевания	Пребывание*, дней	Реабилитация, дней
Нефрэктомия	ЭВХ	17	125,7 $\pm$ 8,8	>50	-	2-3	7-10
	Трад**	23	90,2 $\pm$ 4,6	$\approx$ 500	-	10-14	40-45
Нефропексия	ЭВХ	32	55,5 $\pm$ 1,5	>20	1	2-3	15-19
	Трад	19	60,7 $\pm$ 2,8	$\approx$ 150	****	14-21	50-60
Иссечение кист	ЭВХ	95	46,9 $\pm$ 2,4	>20	1	1-2	3-5
	Трад	37	52,4 $\pm$ 4,1	$\approx$ 150	****	7-9	25-30
Уретеро- и пиелолитотомия	ЭВХ	6+9	58,2 $\pm$ 3,8	>40	****	5-7	7-10
	Трад	11	60,7 $\pm$ 4,1	$\approx$ 200	****	12-14	25-30
Пластика ПУС****	ЭВХ	7	246,7 $\pm$ 12,8	>40	-	5-7	11-14
	Трад	9	158,6 $\pm$ 7,6	$\approx$ 200	****	12-14	40-45

Примечание. * пребывание – длительность нахождения в стационаре после операции. ** Трад – операции, выполненные традиционным, открытым доступом. *** ПУС – пиелоуретеральный сегмент. **** - нет сведений.

К сожалению, в России ЭВХ методы при лечении урологической патологии развиты недостаточно, применяются только в отдельных лечебных учреждениях. Публикации эпизодичны.

Практически все авторы указывают на значительное улучшение результатов оперативного лечения больных с применением новых технологий: срок пребывания в стационаре сокращается, полная реабилитация наступает раньше. Многие авторы считают ЭВХ-способ операций альтернативой открытой хирургии и предлагают его в качестве стандарта при выполнении некоторых операций [10,11].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Выполнено 200 ЭВХ-операций с патологией верхних мочевых путей и изучены их ближайшие и отдаленные результаты. В том числе 49 нефропексий, 105 операций при жидкостных образованиях брюшинного пространства, 17 нефрэктомий и 23 операции, направленные на восстановление проходимости лоханочно-мочеточникового соустья, из них 9 – в сочетании с уретеро- или пиелолитотомией, 6 уретеролитотомий. Операции выполнялись транс- и экстраперитонеальным доступом с применением стандартного лапароскопического набора инструментов и оборудования производственного предприятия ЭФА (Россия). В качестве группы сравнения проанализированы истории болезни пациентов, которым выполнены аналогичные операции традиционным доступом.

Для оценки качества лечения мы сравнивали длительность операции и наркоза, кровопотерю, срок пребывания в стационаре и период полной реабилитации после различных вариантов операции, оценивался болевой синдром, осложнения и рецидивы заболевания, лабораторные показатели.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По нашим субъективным впечатлениям, трансперитонеальный доступ в большинстве случаев ЭВХ-операций на почках и мочеточниках технически

значительно проще ретроперитонеального. Однако при сравнительной оценке результатов операций трансперитонеальным и ретроперитонеальным доступом не получено существенных и статистически достоверных различий, поэтому выбор доступа остается за хирургом и определяется субъективно.

Сравнительные данные результатов различных операций приведены в таблице.

Нефропексия. У 49 пациентов после нефропексии различными способами оценены отдаленные результаты операций. Ретроперитонеальным доступом выполнено 13 нефропексий справа и 4 слева, трансперитонеальным – 32 справа.

Мы фиксировали почку с помощью проленовой сетки. Одной из особенностей люмбоскопического доступа является доступность любой точки брюшинного пространства, что позволяет фиксировать почку в оптимальной анатомической зоне. Мы использовали ретроперитонеальный доступ при выполнении операции в трех модификациях, разница методик заключается в способах крепления сетки. Средняя продолжительность операции – 1,5 часа.

Нефропексия трансперитонеальным доступом справа по технике гораздо проще люмбоскопической и выполняется быстрее. Минимальная продолжительность – 25 минут, при средней – 55 минут. Кроме того, трансперитонеальный доступ позволяет совершить дополнительное вмешательство на гениталиях (например, при бесплодии) и контралатеральной почке, произвести рассечение спаек брюшины. Мы убедились, что при нефропексии для левой почки предпочтительно применение ретроперитонеального, а к правой – трансперитонеального доступа.

При всех вариантах доступа интраоперационная кровопотеря не превышала 20 – 30 мл. На следующий день после операции пациенты самостоятельно вставали и ходили в биндаже, не требовалось назначения анальгетиков, стимуляции деятельности кишечника. У 19 пациентов в первый день после операции определялась гематурия до 40 эритроци-

тов в поле зрения. Состояние пациентов позволяло выписать их из стационара на 2 – 3-й день после операции. Статистически достоверной разницы в течении послеоперационного периода и отдаленных результатах при различных способах эндовидеохирургической нефрэктомии нами не получено.

В отдаленном периоде только у одного зафиксирован рецидив нефроптоза и еще у одного отмечена межреберная невралгия в области фиксации сетки к мышцам. Невралгия полностью прошла после однократной спирт-новокаиновой межреберной блокады.

Операции при жидкостных образованиях забрюшинного пространства наиболее просты в выполнении по сравнению с другими ЭВХ-операциями, выполнено 105 операций при этой патологии. Длительность операции при иссечении простой кисты почки в среднем составляла 45 минут, минимально – 19 минут.

По нозологии пациенты распределялись следующим образом: солитарная киста почки – 82 человека, множественные кисты почки (более 2) – 5, поликистоз почек – 7, гематома забрюшинного пространства (травма) – 3, парапелвичикальные кисты – 8 больных.

В зависимости от локализации кисты можно применить трансперитонеальный или ретроперитонеальный доступ. При множественных кистах мы применяли комбинированный подход – кисты по задней поверхности иссекались ретроперитонеально, а кисты этой же почки по передней поверхности – трансперитонеально. Такой подход позволяет минимизировать выделение поверхности почки, тем самым сократить операционную травму.

Срок пребывания в стационаре приближается к 1 суткам, а полное восстановление трудоспособности наступает за 3 – 4 дня. Из 82 наблюдаемых нами больных было 2 осложнения: 1 рецидив кисты, и в одном случае при иссечении парапелвичикальной кисты была повреждена лоханка почки, мочевой свищ закрылся самостоятельно на 13-й день.

Операция по поводу поликистоза почек была выполнена у 7 пациентов, это вмешательство носит заведомо паллиативный характер и заключается во вскрытии максимального количества кист с минимальной травматизацией паренхимы почки. Она может быть целесообразна при быстром росте кист, наличии гигантских кист, артериальной гипертензии, подозрении на нагноение кисты.

Учитывая малоинвазивность ЭВХ-методик возможно расширение показаний к выполнению подобных операций. Возможны и повторные операции на той же почке. У нас наблюдаются 4 больных с поликистозом, которым выполнялись повторные операции на одной и той же почке с хорошим клиническим эффектом.

Нефрэктомия эндовидеохирургическим методом была выполнена у 17 наблюдаемых нами больных. Мы применяли эндовидеохирургический доступ при необходимости выполнить нефрэктомию по поводу гидронефроза и вторично-сморщенной почки. Только в одном случае выполнена уретеро-нефрэктомия по поводу опухоли лоханки почки.

Основной особенностью ЭВХ-нефрэктомии по сравнению с традиционной является возможность точной хирургической техники, поэтому почечные сосуды перевязываются (или клипируются) изолированно, что снижает риск кровотечения. Значительно уменьшается риск повреждения надпочечника, чем при «слепом» мануальном способе выделения почки.

Наилучшие результаты ЭВХ-нефрэктомии заключаются в том, что госпитальный период лечения составил 2 дня, а период нетрудоспособности – 7 дней.

При выполнении нефрэктомии дважды пришлось выполнить люмботомию в связи с выраженными техническими трудностями.

Операции, направленные на восстановление проходимости лоханочно-мочеточникового соустья, были выполнены у 23 больных.

В случае рубцового поражения забрюшинной клетчатки с вовлечением мочеточника с образованием или без образования его фиксированного перегиба, основной операцией является уретеролиз. Как самостоятельная операция уретеролиз был выполнен только трем пациентам, в остальных случаях пришлось прибегнуть к выделению мочеточника как этапа пиелолитотомии, таких операций было 9. В 4 наблюдениях уретеролиз сочетался с ликвидацией перетяжки мочеточника дополнительной нижнеполярной артерией, в 3 случаях сосуд был пересечен, в 1 – выполнена дислокация сосуда.

Непосредственно на пиелоуретеральном сегменте нами выполнено 7 операций. Для пластики мы применяли непрерывный шов с шагом 1–3 мм викрилом 4–5 нолей на круглой игле. Устанавливали стент на 2–3 месяца – единственный дренаж в просвете мочевых путей.

Длительность операции составляла 3 – 4,5 ч, на следующий день после операции больные не требовали назначения анальгетиков, самостоятельно ходили. В одном случае истечение мочи по дренажам закончилось на 8-е сутки, в остальных шести не превышало трех дней. Отдаленные результаты всех 7 операций хорошие.

Уретеролитотомия. Нами выполнено 6 уретеролитотомий по экстренным показаниям при обтурирующих камнях мочеточника от лоханки до уровня их перекреста с подвздошными сосудами. Все эти камни могли быть подвергнуты дистанци-

онной литотрипсии, однако в силу ряда обстоятельств это не могло быть выполнено.

Обнаружение мочеточника не представляет особых трудностей, средняя продолжительность операции 55 минут. Все 6 уретеролитотомий выполнены ретроперитонеальным доступом. Как и при остальных вариантах ЭВХ-вмешательств, обращает на себя внимание ранняя активизация пациента после операции, короткий период реабилитации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая травматичность операций на органах забрюшинного пространства объясняется в основном хирургическим доступом. Самый частый доступ к почкам и мочеточникам – это люмботомия, при которой пересекаются обширные мышечные пласты. Тяжесть и продолжительность послеоперационного периода обусловлены травмой, которая наносится пациенту при доступе, основной этап операции (иссечение кисты, уретеролитотомия, пиелолитотомия) минимален по уровню инвазивности. Существенное снижение продолжительности и тяжести послеоперационного периода после ЭВХ-вмешательств связано с тем, что травматичная люмботомия заменяется на минимально инвазивный пункционный доступ. В результате резко уменьшается суммарная операционная травма. Как следствие уменьшения травматизации тканей, снижается болевая импульсация из области операции, что ведет к уменьшению потребности в наркотических препаратах, снижается инвазивность наркоза.

Снижение общей инвазивности ЭВХ-вмешательства по сравнению с открытыми без ущерба для объема операции позволяют оперировать соматически более тяжелых больных, расширяются возрастные границы для оперируемых пациентов.

Выполнить люмботомию без особых оснований обычно у хирурга не поднимается рука. Такая операция, как нефрэктомия, надолго выводит человека из строя, к ней прибегают только в том случае, когда речь идет о ликвидации осложнений нефроптоза. ЭВХ-нефрэктомия в связи с малоинвазивностью лишает человека трудоспособности всего на несколько дней, на нее можно решиться в самом начале клинических проявлений нефроптоза, что значительно улучшает результаты вмешательства. Аналогичные рассуждения можно привести и в случае кистозного поражения почек, особенно при поликистозе, и при другой патологии, когда приходится взвешивать показания, противопоказания, ожидаемые осложнения и планируемое качество жизни пациента после операции. В случае предполагаемого применения ЭВХ-технологий чаша весов чаще склоняется к операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение эндовидеохирургических технологий при оперативном лечении заболеваний верхних мочевых путей позволяет выполнить типичную операцию, которая проводится традиционным методом, с лучшими результатами, чем открытым доступом. При этом не требуется дополнительного оборудования к стандартному лапароскопическому набору аппаратуры и инструментов. Этот вывод, который мы сделали на основании собственного опыта, подтверждается данными литературы.

ЭВХ, возможно выполнение даже таких сложных вмешательств, как пластические операции на мочеточниках и почечной лоханке, нефрэктомии. Некоторые этапы операций эндоскопически выполнить даже легче, чем традиционным доступом, например, при работе в районе купола диафрагмы.

Таким образом, мы считаем эндовидеохирургические технологии альтернативой открытой хирургии при необходимости выполнить нефрэктомия, иссечение кисты почки, уретеро- и пиелолитотомии. Эндовидеохирургия является конкурирующим с открытой хирургией способом операции в случае необходимости выполнить нефрэктомию и пластику пиелоуретерального сегмента.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Jarzowski P, Jarzowski Z, Listopadski S. Laparoscopic and retroperitoneoscopic nephrectomy personal experiences. *Eur Urol* 1999; 35 (2): 118
2. Coptcoat MJ. The future of laparoscopy in urology. *Ann Urol (Paris)* 1995; 29 (2): 117-121
3. Clayman RV, Kavoussi LR, Figenshau RS. Laparoscopic nephroureterectomy: initial case report. *J Laparoendosc Surg* 1991; 1 (6): 343-349
4. Абоян ИА, Красулин ВВ, Ширанов АБ, Хитарьян АГ. Лапароскопическая техника в лечении нефроптоза и ротации почки. 9 Всерос. съезд урологов: Материалы. Курск, 22-26 сент. 1997 М., 1997: 277
5. Борисов АЕ, Михайличенко ВВ, Антонов АВ, Кашенко ВА. Применение эндовидеохирургического внебрюшинного доступа при урологических операциях. Пленум Правления Рос. о-ва урологов: Материалы. Саратов, 15-17 сент. 1998 М., 1998: 39-40
6. Кадыров ЭА, Розиков ЮШ, Томкевич БА. Особенности лапароскопической хирургии в урологии. 9 Всерос. съезд урологов: Материалы. Курск, 22-26 сент. 1997 М., 1997: 288-289
7. Gaur DD. Laparoscopic retroperitoneoscopy: use of a new device. *J Urol* 1992; 148: 1137-1139
8. Kavoussi LR, Peters CA. Laparoscopic pieloplasty. *J Urol* 1993; 150 (6): 1891-1894
9. Peschel R, Janetschek G, Bartsch G. Laparoscopic ablation of peripelvic cysts. *Eur Urol* 1999; 35 (2): 119
10. Coman I, Duca C, Iancu O. Laparoscopic surgery, a valid alternative to the classic surgery treatment in urethral and pelvic lithiasis. *Eur Urol* 1999; 35 (2): 119
11. Kontaxis D, Ehtle D, Woehr M. Laparoscopic transperitoneal nephrectomy in 88 consecutive cases: standard treatment. *Eur Urol* 1999; 35 (2): 420

Поступила в редакцию 16.09.2003 г.

© А.В.Антонов, 2004
УДК [616.61+616.617]-89.166-06

А.В. Антонов

ОСЛОЖНЕНИЯ ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА ПОЧКАХ И МОЧЕТОЧНИКАХ

A.V. Antonov

COMPLICATIONS OF ENDOVIDEOSURGICAL OPERATIONS ON KIDNEYS AND URETERS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – выяснить характер и частоту осложнений, возникающих при эндовидеохирургическом лечении заболеваний верхних мочевых путей, определить способы их ликвидации и меры профилактики. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведен анализ осложнений, возникших у пациентов, оперированных эндовидеохирургическим способом. Всего выполнено 224 операции, среди них: 51 нефропексия, 111 операций при жидкостных образованиях забрюшинного пространства, 17 нефрэктомий, 24 операции, направленные на восстановление проходимости лоханочно-мочеточникового соустья, 21 операция при мочекаменной болезни. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Всего зарегистрировано 7 осложнений и 9 конверсий доступов. В 0,9% (у 2 пациентов) пришлось прибегнуть к повторным операциям. Выявлены механизмы возникновения, частота и характер осложнений, причины конверсий, возникающих при эндовидеохирургическом лечении заболеваний верхних мочевых путей. Результаты исследования в целом совпадают с данными литературы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение эндовидеохирургических технологий при операциях на верхних мочевых путях уменьшает общее количество осложнений и снижает их тяжесть.

Ключевые слова: эндовидеоурология, осложнения.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to establish the character and frequency of complications after endovideosurgical treatment of diseases of the upper urinary tracts, to determine the modes of their liquidation and measures of prophylactics. **PATIENTS AND METHODS.** The complications appearing in patients operated on by the endovideosurgical method were analyzed. There were 224 operations including 51 nephropexies, 111 operations for liquid formations in the retroperitoneal space, 17 nephrectomies, 24 operations for the reestablishment of patency of the pyeloureteral anastomosis, 21 operations in patients with urolithiasis. **RESULTS.** 7 complications and 9 conversions of the access were registered. In 2 patients (0.9%) reoperations had to be made. The mechanisms of the appearance, frequency and character of the complications, causes of the conversions arising from the endovideosurgical treatment of the upper urinary tracts were found out. The results obtained are as a whole similar to those described in the literature. **CONCLUSION.** The using of endovideosurgical techniques in operations on the upper urinary tracts decreases the total number of complications and reduces their severity.

Key words: endovideourology, complications.

ВВЕДЕНИЕ

Осложнения операции – ятрогенно возникшее патологическое состояние, угрожающее здоровью и жизни пациента и требующее целенаправленного лечения. Даже самые современные технологии не в состоянии полностью обезопасить больного от осложнений. Взяв на вооружение эндовидеохирургические (ЭВХ) методы лечения, мы можем столкнуться со всем спектром осложнений традиционных операций, кроме того, при этом появляется риск развития специфических осложнений, связанных исключительно с использованием новых методик.

Среди прямых осложнений С. Chapron и соавт. выделяют повреждения, требующие повторной операции, а А. Marti-Vicente вводит понятия больших (0.6%) и малых (4.96%) осложнений [1, 2]. Другими словами, малые осложнения называются труд-

ностями операции. По срокам возникновения можно выделить интраоперационные осложнения и осложнения послеоперационного периода.

Весьма трудно сравнивать осложнения, возникающие у пациентов, оперированных традиционным и ЭВХ-методом. Так, кровотечение из троакарного канала, которое рассматривается как осложнение, можно сравнить с кровотечением из мышц и клетчатки при открытом доступе, однако при таком подходе 100% люмботомий осложняется кровотечением из раневого канала. Кровотечение из непосредственной зоны операции в открытой хирургии, даже несравненно большее, чем при ЭВХ, не рассматривается как осложнение, а является естественным, привычным явлением.

Наибольшие изменения в технологии операции несомненно затронули оперативный доступ, и основная часть осложнений приходится именно на

этот этап операции. ЭВХ-технологии качественно изменили оперативную технику выполнения основного этапа операции. Многократное увеличение изображения и прецизионная техника, использование инертных материалов и возросшая степень асептики улучшают качество операции, с другой стороны, одномерность и фрагментарность изображения, выведение из раны рук хирурга затрудняют работу.

Появились специфические осложнения, связанные с инсuffляцией CO_2 и мануальной техникой. Неточная установка иглы Veress или троакаров приводит к инсuffляции газа в подкожную или предбрюшинную клетчатку. Описаны случаи подкожной эмфиземы пневмомедиастинума, пневмоперикардума, пневмоторакса, которые могут встречаться изолированно и в сочетании, подкожная эмфизема является наиболее частым осложнением [3–5]. Однако если мы вернемся к определению понятия «осложнение», то очевидно, что описанные состояния не всегда являются осложнениями в связи с тем, что в подавляющем большинстве случаев не требуют специальных лечебных мероприятий и проходят самостоятельно.

Газовая эмболия относится к числу осложнений, специфических для ЭВХ-метода. Это редкое, но опасное для жизни больного осложнение. Р. Au-Yeung в 1992 году описал развитие газовой эмболии во время попытки выполнить лапароскопическую ваготомию, С. Duncan – при лапароскопической перевязке маточных труб [6, 7].

Имеются сведения об усугублении последствий газовой эмболии при использовании для ингаляционного наркоза N_2O . Закись азота, смешиваясь с углекислым газом, образует высокоэмбологенную газовую смесь [8].

Описаны случаи термических повреждений внутренних органов при использовании коагуляторов в экспериментах на животных и операциях на человеке [9, 10].

Одним из осложнений доступа является кровотечение из области троакарной раны. Оно может быть остановлено механически, предложены методики наложения наружного шва, использование катетера Foley. Простым и эффективным способом является электрокоагуляция изнутри зоны троакарной пункции.

I.S. Gill и соавт. при анализе 185 лапароскопических нефрэктомий зафиксировали 30 (16%) осложнений, из них – 4 осложнения оперативного доступа (2.2%). У двух больных в месте введения троакара возникла послеоперационная грыжа, у одного – гематома передней брюшной стенки и в одном случае произошло повреждение почки тро-

акаром. 7 осложнений возникло при выполнении основного этапа операции (3.8%), в 5 случаях наблюдалось повреждение крупных сосудов, у одного больного – повреждение селезенки и у одного развился пневмоторакс. Открытая операция потребовалась у 8 больных, из них у 2 – неотложная. Авторы подчеркивают, что в основном (71%) осложнения встречались на этапе освоения метода [11].

Th. Frede подтверждает этот тезис, из 240 наблюдений в первых 50 и последних 40 операциях частота осложнений составляла 14 и 2,5%, число конверсий – 10 и 5, повторных операций 6 и 0 соответственно [12].

К числу особенностей ЭВХ-методики относится вероятность конверсии (интраоперационный переход на открытый доступ). Она может быть вызвана непреодолимыми техническими трудностями, связанными с разными причинами и невозможностью эндоскопического устранения возникшего осложнения. Если с помощью эндовидеохирургической технологии не удалось достичь планируемого результата, и пришлось прибегнуть к открытой операции, то суммарная травматичность операции с конверсией выше обычной за счет увеличения времени вмешательства. Основными причинами неудач являются несоответствие опыта хирурга поставленной хирургической задаче и диагностические ошибки. Основной способ снижения частоты конверсий – полноценное обследование и отбор больных на операцию, накопление опыта работы. Однако конверсия – это неизбежный и естественный компонент эндоскопической хирургии, поэтому ее частота никогда не станет равной нулю [13, 14].

Практически все авторы указывают на уменьшение количества осложнений и их тяжести при использовании ЭВХ-методик по сравнению с открытой хирургией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

За последние годы (с 1998 г.) было выполнено 224 ЭВХ-операций больным с патологией верхних мочевых путей транс- и ретроперитонеальным доступом, в том числе: 51 нефропексия, 111 операций при жидкостных образованиях забрюшинного пространства, 17 нефрэктомий и 24 операции, направленные на восстановление проходимости лоханочно-мочеточникового соустья, 21 операция при мочекаменной болезни. У всех пациентов были изучены ближайшие и отдаленные результаты операций, случаи конверсии, проанализированы специфические осложнения и случаи рецидивов заболевания. Операции выполнялись с применением обычного набора лапароскопических инструментов и оборудования.

К 1998 году эндовидеохирургические методики нами были в основном освоены, к этому моменту было выполнено более 50 операций, поэтому осложнения, относящиеся к этапу освоения метода, в это исследование не вошли.

Мы не рассматриваем т.н. «малые» осложнения, или иначе сложности операций, которые связаны с плохим инструментальным обеспечением, плохой визуализацией области операции, недостатком мануальных навыков участников операции, — потому что эти факторы не влияют на конечный результат и нивелируются в процессе работы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По нашим данным, осложнения, потребовавшие дополнительных лечебных мероприятий, включая конверсию доступа, были в 16 (7,14%) случаях.

Конверсий всего было 9 (4,01%), из них в связи с выраженными техническими трудностями, т.е. через 1,5 – 2 часа работы без видимых успехов (в литературе такой вариант конверсии называется «по благоразумию»), — 6 случаев. Этот вариант конверсии самый благоприятный, потому что нет необходимости в экстренных мероприятиях по ликвидации осложнений. В двух случаях были диагностические находки — выявлена онкопатология; в этой ситуации мы считаем, что ЭВХ-доступ не отвечает принципам абластики, поэтому противопоказан. В обоих случаях выполнена люмботомия и нефрэктомия.

В одном случае (1,9 % при n=51) нам не удалось адекватно выделить почку при попытке выполнить нефропексию по поводу рецидивного нефроптоза. Дважды (11,7% при n=17) пришлось перейти к люмботомии во время нефрэктомии из-за выраженного рубцового процесса. В 3 случаях при пиелолитотомии (7% при n=21) трудности возникали на этапе выделения лоханки. Гиперемированная и плотная клетчатка, окружающая лоханку, вызывает трудности и повышает риск повреждения сосудов почки.

Один, самый драматичный, случай конверсии был во время нефрэктомии слева трансперитонеальным доступом. При выделении почечной вены с культи почечной артерии слетела клипса. Мы даже не пытались остановить кровотечение эндоскопически, открыли рану и закончили операцию традиционным способом. Данный случай иллюстрирует, что только опытный хирург, в совершенстве владеющий методикой открытых операций, может начать самостоятельно заниматься эндовидеохирургией.

В одном случае после нефрэктомии по поводу пионефроза (предоперационный диагноз — гидро-

нефроз) у пациентки выявилась гнойно-резорбтивная лихорадка с развитием бактериемического шока на следующий день после операции. Осложнение было вызвано массивным обсеменением гноем забрюшинного пространства во время морцелляции почки. В то время у нас не было мешков для морцелляции, поэтому размельчаемый орган и его содержимое тесно контактировали с операционной раной. Осложнение потребовало нестандартной терапии, но его удалось ликвидировать консервативно, больная выписана домой на 6-й день после операции.

Одно осложнение зафиксировано после пластики пиелоуретерального сегмента. На 2-й день после операции выпал дренаж из забрюшинного пространства. При контрольном УЗИ на 4-й день выявлен мочево́й затек, выполнена диагностическая люмбоскопия. Дефекта анастомоза не обнаружено, рана дренирована, свищ закрылся самостоятельно. При контрольном обследовании через 4 месяца нарушения оттока мочи из почки не выявлено, лоханка уменьшилась в размерах по сравнению с предоперационным периодом с 3,8 до 2,5 см. После этого случая мы некоторое время ставили 2 дренажа после операций, связанных со вскрытием просвета мочеводелительной системы, потом опять перешли на один.

После пиелолитотомии с уретеролизом в одном случае образовалась рубцовая стриктура мочеточника и мочево́й свищ, через 2 мес. выполнена пункционная нефростомия, а после — пиелоуретеральная пластика открытым доступом. Это осложнение вызвано избыточной травмой мочеточника и неадекватным дренированием лоханки в послеоперационном периоде на фоне активного пиелонефрита.

Дважды после интраоперационной установки стента мы не нашли его дистальный конец в мочевом пузыре, пришлось выполнить уретероскопию и извлечь стент из мочеточника. В одном случае после пиелоуретеральной пластики, в другом — после пиелолитотомии. Мы считаем эти осложнения следствием неправильной интраоперационной установки стента.

Один раз отмечен рецидив нефроптоза (1,9% при n=51), подвижность почки через 4 месяца после операции была в пределах высоты двух тел позвонков, до операции — 3 позвонка. При этом жалобы, которые предъявляла пациентка до операции, не возобновились. Отсутствие жалоб мы связываем с уменьшением степени нефроптоза и с тем, что фиксирующая сетка не давала натягиваться сосудам почки; повторного вмешательства не потребовалось в связи с отсутствием клинических проявлений.

Второй случай рецидива – рецидив кисты почки (1,2% при $n=82$). Киста имела внутрипочечное расположение и выходила на контур почки на ограниченном участке. Во время операции мы создали недостаточно широкое соустье полости кисты и забрюшинной клетчатки в связи с опасностью повреждения почечной ткани и опасностью кровотечения. Большой была выполнена повторная операция.

Ни разу не развились такие осложнения, как пневмоторакс, торакоцервикальная эмфизема, пневмомедиастинум, газовая эмболия. Подкожная эмфизема встречалась довольно часто, но это не требовало какой-либо терапии, поэтому мы не считали это явление осложнением. Возможно, это связано с тем, что мы обычно используем минимальное давление инсуфлируемого газа. Так при лапароскопии мы оперируем при 10–12 мм рт. ст., при забрюшинном доступе давление обычно не превышает 10 мм рт. ст.

За весь период наблюдения не было ни одного случая повреждения внутренних органов и крупных сосудов троакарами как при доступе, так и на других этапах операции. Не отмечено термических поражений внутренних органов. Мы это связываем с педантичным соблюдением всех, даже самых незначительных нюансов методики операций.

Не зафиксировано ни одного случая послеоперационных грыж. По нашим данным, не было ни одного нагноения раны. Все троакарные раны зажили первичным натяжением, даже у больных, оперированных по поводу гнойных заболеваний.

Не было ни одного летального исхода.

ОБСУЖДЕНИЕ

ЭВХ-методы операций еще молоды. С первой лапароскопической холецистэктомии прошло всего 16 лет. Эти данные, несомненно, прогрессивны в связи с малоинвазивностью и огромными неосвоенными возможностями. Тем не менее к ЭВХ-вмешательствам предъявляются повышенные требования, и это правильно.

Если рассматривать ЭВХ операции как последнюю возможность избежать открытого вмешательства, и не считать конверсии доступов, то из всех зарегистрированных нами осложнений таковыми являются только те, которые потребовали повторных операций, т.е. 3 наблюдения (1,3%). Во всех остальных случаях лечение прошло, во всяком случае, не хуже, чем с применением традиционной хирургии.

Основной причиной конверсий ЭВХ операций является несоответствие возможностей хирургической бригады (в том числе и квалификации оператора) поставленной хирургической задаче и недостаточное предоперационное обследование

больного. Основной причиной осложнений является несоблюдение элементов методики операции.

Несмотря на достаточно большое количество наблюдений, мы не зафиксировали таких «обычных» для открытых операций осложнений, как грыжи и гнойно-септические осложнения. Не зафиксировано повреждения крупных сосудов и внутренних органов, описанных в литературе. В основном, результаты наших исследований подтверждают литературные данные – применение ЭВХ-технологий уменьшает общее количество интра- и послеоперационных осложнений и снижает их тяжесть.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе результатов 224 ЭВХ операций зафиксировано 7 осложнений и 9 конверсий доступа. У 3 пациентов потребовалось повторное вмешательство в послеоперационном периоде, в 5 случаях осложнения удалось ликвидировать консервативно, и они не привели к ухудшению здоровья пациента.

Основные причины осложнений связаны с техническими погрешностями операций, а конверсии – с несоответствием возможностей хирургической бригады поставленным хирургическим задачам и диагностическими ошибками.

Основными мерами профилактики осложнений и предотвращения конверсий доступа являются:

- качественное предоперационное обследование пациентов;
- адекватная оценка хирургом своих возможностей;
- точное и неукоснительное соблюдение всех, даже самых незначительных нюансов методики операций.

Несмотря на то, что мы рассматриваем конверсию, как осложнение, основным способом профилактики и борьбы с тяжелыми интраоперационными осложнениями является переход на открытый доступ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Chapron C, Querleu D, Mage G. Complications de lacoelioscopie gynécologique: Etude multicentrique a partir de 7,604 coelioscopies. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1992; 21(2): 207-213
2. Marti-Vicente A, Garcia V, Toro H et al. Accidentes y complicaciones de la laparoscopia. Revision de 8.915 casos. *Rev Esp Enferm Dig* 1992; 82 (6): 411-417
3. Bremner WG, Kumar CM. Delayed surgical emphysema, pneumo-mediastinum and bilateral pneumothoraces after postoperative vomiting. *Br J Anaesth* 1993; 71 (2): 296-297
4. Knos GB, Sung YF, Toledo A. Pneumopericardium associated with laparoscopy. *J Clin Anesth* 1991; 3 (1): 56-59
5. Shah P, Ramakantan R. Pneumoperitoneum and pneumomediastinum: unusual complications of laparoscopy. *J Postgrad Med* 1990; 30 (1): 31-32
6. Au-Yeung P. Gas embolism during attempted

laparoscopic vagotomy. *Anaesthesia* 1992; 47 (9): 817

7. Duncan C. Carbon dioxide embolism during laparoscopy: a case report. *J Am Assoc Nurse Anesth* 1992; 60 (2): 139-144

8. Shoeffler P, Bazin JE, Fourgeaud L. Anaesthesie fuer die laparoscopische chirurgie. *Ther Umsch* 1993; 50 (8): 559-563

9. Седов ВМ, Стрижелецкий ВВ. *Осложнения в лапароскопической хирургии и их профилактика*. «ООО» СПб. Медицинское издательство 2002: 1-180

10. Grosskinsky CM, Ryder RM, Pendergrass HM Hulka JF. Laparoscopic capacitance: a mystery measured. Experiments in pigs with confirmation in the engineering laboratory. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169 (6) 1632-1635

11. Gill IS, Kavoussi LR, Clayman RV. Complications of laparoscopic nephrectomy in 185 patients – A multiinstitutional review. *J Urol* 1995; 154 (2, Pt. 1): 479-483

12. Frede T, Seemann O, Renner Ch. Retroperitoneoscopy – experiences with 240 cases and analysis of the learning curves. *Eur Urol* 1999; 35 (2): 119

13. Miller SS. Direct insertion of laparoscopic instruments at minimal invasive surgery: an alternative to use of a trochar and cannula. *Minim Invasive Ther* 1995; 4 (2): 111-113

14. Stephen SR, Claude JH. *Gasless laparoscopy with conventional instruments*. San Francisco: Norman publ. 1993: 1-153

Поступила в редакцию 08.12.2003 г.

© Б.И.Шулутко, С.В.Макаренко, 2004
УДК 616.61-002.17

Б.И. Шулутко, С.В. Макаренко

ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

B.I. Shulutko, S.V. Makarenko

TUBULOINTERSTITIAL INFLAMMATORY DISEASES OF THE KIDNEYS

Санкт-Петербургский медицинский институт Международного университета фундаментального обучения, Россия

Ключевые слова: тубулоинтерстициальные заболевания почек, диагностика, лечение.

Key words: tubulointerstitial diseases of the kidneys, diagnosis, treatment.

В данной лекции рассматривается сборная группа острых и хронических тубулоинтерстициальных воспалительных заболеваний почек (ТИВЗП), характеризующихся вовлечением в патологический процесс всех структур нефрона.

Тубулоинтерстициальные воспалительные заболевания почек (МКБ 10): N10 острый тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН): инфекционный (пиелонефрит); N11 хронический ТИН: инфекционный (пиелонефрит); N13 обструктивная и рефлюксуропатия; N14 тубулоинтерстициальные и тубулярные поражения, вызванные лекарствами и тяжелыми металлами; N16 тубулоинтерстициальные поражения почек при других болезнях.

Тубулоинтерстициальные болезни встречаются гораздо чаще, чем гломерулярные, – 4,6% против 0,46% (по данным вскрытий). Частота варьирует в различных регионах и социальных средах. Аутопсия: 1,9% (1,7% – острый ТИН, 0,2% – хронический ТИН). Основную массу больных ТИВЗП составляют страдающие диффузными абактериальными формами [1]. Сравнительно часта инфекция мочевых путей (как самостоятельная форма заболевания).

Предлагаемая структура ТИВЗП:

I. Острый ТИН. А. Диффузные (лекарственный и инфекционный (апостематозный нефрит, пиелонефрит); Б. Очаговый (рефлюкс-нефропатия, ишемический).

II. Хронический ТИН, А. диффузный (токсический, иммунный (в том числе вторичный); Б. очаговый (пиелонефрит).

III. Тубулоинтерстициальный компонент первичных гломерулярных, сосудистых заболеваний почек.

ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

Это мультифакторное (но не бактериальное) диффузное заболевание почек с преимущественным поражением тубулоинтерстициальной ткани, отличное от гломерулонефрита (ГН) и пиелонефрита. От ГН его отличает первичное поражение тубулоинтерстициальной ткани с вторичным вовлечением в процесс клубочков. От пиелонефрита – диффузный характер процесса и абактериальная природа. Рассматривается две формы – острая (ОТИН) и хроническая (ХТИН). Это разные заболевания.

Проблема острых лекарственных поражений почек выходит за рамки ОТИН. К последним относят острый канальцевый некроз, функциональную (электролитно-гемодинамическую) почечную недостаточность, собственно острый интерстициальный нефрит, острый лекарственный ГН, некротизирующий ангиит сосудов почек, билатеральный кортикальный некроз, внутриканальцевую обструкцию (кристаллами уратов, сульфаниламидов), некроз почечных сосочков.

ОСТРЫЙ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

ОТИН – это, по сути, неолигурическая обратимая острая почечная недостаточность, чаще – аллергической природы.

Этиология. Наиболее частой причиной возникновения ОТИН является воздействие лекарственных препаратов, в первую очередь антибиотиков, особенно пенициллина и его полусинтетических производных (ампициллин, метициллин), гентамицина; затем сульфаниламидов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП): индометацина, бруфена, фенпрофена, барбитуратов, циметидина,

каптоприла, рентгеноконтрастирующих веществ, а также сывороток и вакцин.

Патогенез. Основные патофизиологические механизмы лекарственной нефропатии можно свести к 5 вариантам.

1. Чрезмерный фармакологический эффект, приведший к нарушению функции почек, отравлению лекарством (например, при неумеренном использовании диуретика наступает гипотензия, почечная недостаточность, возможен алкалоз, гипокалиемия).

2. Особенность нефрогормональных, вазоактивных и транспортных механизмов в почках (задержка воды и гипонатриемия могут возникнуть при использовании гипогликемических средств).

3. Иммунологические почечные повреждения (лекарственные васкулиты, типичные варианты ОТИН).

4. Прямое канальцевое повреждение и токсичность (при назначении аминогликозидов развиваются острая почечная недостаточность, потери K^+ и Mg^{2+}).

5. Понижение почечной перфузии.

Клинические проявления. Типично острое начало в первые дни (часы). Характерна триада: лихорадка, эозинофилия, нарушение функции почек. Имеет место мочевого синдром: гематурия, возможно появление эритроцитарных цилиндров, стерильная лейкоцитурия, умеренная протеинурия, эозинофиурия. Обычно при своевременной диагностике ОТИН и вовремя начатом лечении креатининемия – основной критерий тяжести болезни – нормализуется в срок до 1–2 нед. Полиурия, изостенурия, гипостенурия, скудный мочевого синдром могут держаться дольше. Возможны и системные проявления ОТИН. Так, при «аминогликозидной» этиологии ОТИН нередко сочетается с поражением внутреннего уха с потерей слуха. Почечная недостаточность нарастает относительно медленными темпами, как правило обратима после отмены препарата. Возможны невыраженные люмбалгии. ОТИН – чаще благоприятно текущее заболевание.

Морфологические изменения. Характерны отек интерстиция, более выраженный в мозговом слое, очаговая инфильтрация моно- и полинуклеарами, плазмноклеточная инфильтрация. Возможно выявление иммуноглобулинов в стенке канальцев; в клубочках их, как правило, не находят. Существует вариант заболевания – острый канальцевый некроз.

Диагностика. Обязательна совокупность признаков.

Основные критерии:

– развитие почечной недостаточности (ПН), чаще всего в связи с назначением лекарственных препаратов; внезапное развитие ПН после приема, во время приема, в первые 2–3 дня приема лекарственных препаратов;

– возникновение острой почечной недостаточности (ОПН) на фоне предшествующего заболевания (последние являются поводом для приема лекарств);

– рост уровня креатинина при полиурии, наличие отчетливого мочевого синдрома, т. е. протеинурии и гематурии;

– отсутствие обычных причин ОПН: не было отравлений, не было сепсиса, аборта и др.;

– практически постоянное отсутствие гиперкалиемии;

– морфологические признаки (первый из них – отсутствие некронефроза). «Банальная» ОПН морфологически характеризуется развитием некротических изменений и в клубочках, и в канальцах. При ОТИН некротических изменений в клубочках не бывает, а канальцы такие изменения претерпевают, возможен и очаговый некроз. Характерны отек и гранулематозная инфильтрация интерстиция.

Лечение. 80% больных ОТИН не нуждаются в специальной терапии. Первое правило – отменить все предшествующее лечение. При полиурии, когда больной за сутки выделяет 2–4 л мочи, могут развиваться электролитные нарушения. И тяжесть состояния больного практически определяется не креатининемией (уремическая интоксикация, по сути дела, не успевает развиваться), а тяжелой дисэлектролитемией. Жесточайшая мышечная слабость, явления сердечной недостаточности обусловлены электролитными расстройствами, в первую очередь – гипокалиемией. Наряду с нею развивается гипонатриемия. Эти нарушения нужно своевременно корректировать. Если заболевание протекает тяжело и приходится бороться с самой почечной недостаточностью, то целесообразно применение десенсибилизирующей терапии, начиная от «малой» (антигистаминные средства) и заканчивая глюкокортикостероидами (ГКС).

При обструктивной уропатии, вызванной закупоркой канальцев мочевого кислотой, оптимальной терапевтической мерой является применение аллопуринола, ингибитора окиси ксантина. Дополнительные меры – обильное поступление жидкости и ощелачивание мочи натрия гидрокарбонатом. Если, несмотря на все эти меры, развивается прогрессирующая почечная недостаточность, то, как правило, эффективным для выведения мочевого кислоты оказывается гемодиализ. В большинстве

случаев благодаря последнему диурез в течение нескольких дней восстановится.

ХРОНИЧЕСКИЙ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

ХТИН – мультифакторное абактериальное диффузное воспалительное и/или метаболическое заболевание почек с преимущественным поражением тубулоинтерстициальной ткани.

Этиология. Понятие этиологии в данном случае условно, известные формы (анальгетическую, свинцовую, подагрическую и некоторые другие нефропатии) описывают как самостоятельные заболевания. По-видимому, любой препарат (ксенобиотик) может быть потенциальным этиологическим фактором.

Патогенез. В основе развития лекарственной нефропатии лежит повышенная чувствительность к определенным лекарственным препаратам (предопределенность, «фактор риска»), развивающаяся на фоне врожденных (аномалии) или приобретенных (травмы, заболевания почек) нарушений, приводящих к расстройству гемодинамики в почке. Сенсибилизация характеризуется повышенной выработкой IgE, выбросом медиаторов анафилаксии. В процесс вовлекается система простагландинов (ПГ), что еще в большей степени нарушает уже измененную микроциркуляцию с развитием отека и повреждением интерстиция. Лишь в единичных случаях прием распространенных лекарственных препаратов вызывает непосредственно токсический эффект с развитием поражения почек без аллергического компонента.

Фактором, предопределяющим уязвимость почек, может быть врожденный дефект почечной ткани, проявляющийся явной или скрытой наследственной нефропатией. В ее основе лежат различные генетические дефекты, что определяет большую вариабельность клинико-морфологических проявлений. К наследственным нефропатиям относятся некоторые почечные дисплазии, составляющие около 20% от их числа.

Морфологические изменения. Крайнее выражение лекарственной нефропатии – некроз папиллярной зоны или мозгового слоя. Исходом воспалительных и дистрофических поражений мозгового слоя чаще всего бывает выраженный склероз этих зон. Корковое вещество, связанное с сохраненными сосочками, не изменено. Канальцы облитерируются, теряют связь с чашкой, в результате весь нефрон атрофируется, канальцы сморщиваются, возникает интерстициальный фиброз, клубочки ишемически сморщиваются. Если подвергшиеся некрозу сосочки отделены, то полость может эпите-

лизироваться, а некоторые канальцы получают выход в чашку. В этих случаях клубочки и канальцы сохраняют функцию и часто гипертрофируются.

Клинические проявления. Наиболее поражаемый возраст – 3–4-е десятилетия жизни. Длительное время возможно латентное течение, могут быть нерезко выраженные астеновегетативные нарушения, мочевого синдром. Нефротический и гипертензионный синдромы редки. Возможно раннее снижение концентрирующей функции почек. Выявляется измененная чувствительность к различным лекарственным препаратам. Небольшая частота ПН делает это заболевание редко диагностируемым.

Учитывая многообразие форм ХТИН, можно говорить о некоторых специфических чертах клиники этих форм.

Так, при *анальгетической* нефропатии описываются, наряду с клиническими, определенные социальные характеристики. Лица старшего возраста (средний возраст 60 ± 10 лет), преимущественно женщины, злоупотребляющие курением, чаще страдают болями самой различной локализации. Клинически достаточно часто выявляются различные сопутствующие заболевания: ИБС, нарушения ритма сердца, язвенная болезнь, анемия, гиперлиппротеинемия. По сравнению с другими формами ХТИН *анальгетическая* нефропатия протекает тяжелее. Часты жалобы на головную боль и обильный прием анальгетиков. Для таких больных характерно злоупотребление и другими, кроме анальгетиков, лекарствами. Часты психические расстройства. Папиллярный некроз имеет место более чем у 50% больных *анальгетической* нефропатией. Частота пиурии, обычно стерильной, более 60%, АГ – 50%, злокачественная АГ редка, протеинурия также редка. Чаще, чем в 50% случаев, развивается анемия, быстрее прогрессирует атеросклероз.

При так называемом *фуросемидном* ХТИН имеют место более выраженные, чем при других формах ХТИН, электролитные расстройства и большая вероятность тубулярного ацидоза [2]. *Кадмиевые нефропатии* могут быть связаны с промышленными загрязнениями, впервые описаны в Японии, проявляются главным образом проксимальной канальцевой дистрофией, клинически напоминают картину гиперпродукции паратгормона: мочевые камни, остеопорозы, остеомалации, ложные переломы, в крови рост активности щелочной фосфатазы (ЩФ). Хроническая кадмиевая нефропатия может иметь исход в ПН. В тяжелых случаях кадмиевой интоксикации развиваются гастрит, энтерит, анемия, эмфизема легких и ле-

гочная гипертензия.

Сандиммуновая нефропатия [3]. Циклоспорин А (ЦсА, сандиммун) обладает выраженной нефротоксичностью, развивающейся как в пересаженной почке, так и в собственных почках реципиента при пересадке сердца, печени и т.д. При применении высоких доз сандиммуна (10–15 мг/кг) после трансплантации сердца или печени сандиммуновая нефропатия приводит к терминальной уремии на 7–8-м году пересадки у каждого 10-го реципиента; значительно реже наблюдается развитие сандиммуновой нефропатии при применении низких доз препарата – 5 мг/кг. К механизмам хронической нефротоксичности сандиммуна относятся сужение афферентной артериолы, индукция NO-зависимого апоптоза клеток тубулярного эпителия и интерстициального фиброза, стимуляция синтеза трансформирующего фактора роста и прямое повреждающее действие на эндотелий сосудов почек и рецепторы тромбоцитов.

Свинцовая нефропатия долгое время протекает скрыто. У 90% экскреция свинца с мочой почти вдвое превышает нормальную. У половины из них скорость клубочковой фильтрации снижена (меньше 90 мл/мин). Есть данные, подтверждающие иммунную природу свинцовой нефропатии. Из лиц, имевших свинцовую нефропатию и АГ, у половины почечная недостаточность развилась в сроки до 1 года, в контрольной группе (без АГ) такого быстрого прогрессирования не наблюдалось.

ХТИН правомочен *при подагре*, поскольку гиперурикемия обладает несомненной нефротоксичностью. Это доказывается обратимостью процесса при успешной терапии подагры аллопуринолом и при прекращении лечения – развитием почечной недостаточности. Аналогичная клиническая картина может иметь место также в связи с подагрой, но непосредственно вследствие пиелонефрита, уретеральной и внутриканальцевой обструкции.

Диагностика. ХТИН как самостоятельная лекарственная болезнь должна отвечать следующим клинико-лабораторным и морфологическим критериям: наличие врожденной дисплазии почечной ткани или (редко) приобретенные повреждения последней (травмы, возможно заболевания); повышенная (врожденная и приобретенная) чувствительность к лекарственным препаратам, определяющая аллергические реакции немедленного или замедленного типа; значительное повышение содержания IgE; клинико-лабораторные и морфологические признаки диффузного неструктурного тубулоинтерстициального воспаления.

Обозначим некоторые типичные проявления [3]:

сочетание стойкой асептической лейкоцитурии с эпизодами почечной колики, сопровождаемой макрогематурией, при отсутствии нефролитиаза; полиурия, уменьшение размеров почек, анемия, не соответствующая тяжести ХПН. При ультразвуковой диагностике (УЗД) почек даже в стадиях далеко зашедшей почечной недостаточности может быть выявлена типичная картина гирлянд кальцифицированных сосочков вокруг почечного синуса. Изменения сосочков варьируют от отека до дефектов различной степени выраженности. Некротизированные сосочки могут остаться на месте и кальцифицироваться или оторваться в паренхиму почки, проявляясь рентгенологически как дефекты наполнения. При компьютерной томографии (КТ) выявляется уменьшение размеров обеих почек в сочетании с неровными контурами или кальцификацией сосочков. КТ – наиболее адекватный метод диагностического исследования, поскольку позволяет определить наиболее патогномичный признак заболевания – кальцификацию почечных сосочков.

Биопсия почки малоинформативна и показана лишь при наличии признаков поражения клубочков или сосудов.

Для лекарственных ХТИН характерны внепочечные изменения. Естественно, что для различных форм лекарственной болезни они различны. Наиболее типичны поражения ЖКТ (рецидивирующий стоматит, пептическая язва желудка); гематологический синдром (железодефицитная, гемолитическая и макроцитарная анемии, спленомегалия). Возможны нервно-психические расстройства, отмечающиеся у 80–90% больных и проявляющиеся головной болью, мигренью, личностными отклонениями, психозами. При этом часто отмечаются злоупотребление слабительными, психотропными препаратами, алкоголем, курением; пигментация кожных покровов больных (бледно-желтый цвет) вследствие наличия в коже вещества, близкого к липофусцину, которая может усиливаться при уремии и развитии сольтеряющего состояния; преждевременное старение.

Лечение. Прежде всего надо устранить причину заболевания. Если речь идет о злоупотреблении лекарствами, то надо прекратить их прием. В остальных случаях лечение симптоматическое. К сожалению, методов патогенетического лечения пока нет. Во всех ситуациях с наличием факторов риска лекарственного поражения почек следует запретить прием анальгетических смесей. Больным, у которых ранее развивалась ОПН после приема анальгетиков или НПВП, эти препараты назначать не следует. В случае возникшей край-

ней необходимости назначения анальгетического средства препаратом выбора может считаться парацетамол, обладающий наименьшей нефротоксичностью.

Помня о том, что длительный прием мочегонных может вызвать изменения в почечной ткани, не стоит прибегать к их длительному назначению.

Для профилактики нефротоксичности сандиммуна рекомендуют малые и средние дозы препарата с обязательным мониторингом его концентрации в крови. Эффективны и антагонисты кальция. Они корректируют «сандиммуновую» гипертонию и почечную вазоконстрикцию, оказывают положительное влияние на функцию Т-лимфоцитов и фармакодинамику сандиммуна. Применение верапамила, дилтиазема, амлодипина позволяет снизить суточную дозу сандиммуна.

ПИЕЛОНЕФРИТЫ

Очень тяжелая тема. В последние годы мы кардинально изменили представление о пиелонефрите. В прежние, традиционные, рамки это заболевание не укладывается. Детально с данным вопросом можно познакомиться в нашей монографии [4]. Здесь мы изложим авторское видение проблемы пиелонефрита.

ОСТРЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ

Острый пиелонефрит – острое катаральное и/или гнойное (апостематозное) воспаление. Острый пиелонефрит чаще формируется у молодых женщин и проходит через 10–20 дней после короткого курса антибиотиков. У мужчин, детей и «иммунокомпрометированных» лиц тяжесть и продолжительность пиелонефрита зависит в большей мере от общего преморбидного состояния пациента и адекватности лечения, чем от инфицирования.

Этиология. Ятрогения – инструментальное исследование мочевого тракта – важнейший фактор. Кандидоз верхних отделов мочевого тракта обычно возникает вследствие гематогенного распространения. В некоторых сообщениях, однако, описываются острые пиелонефриты грибковой этиологии и папиллярный некроз, при которых первичным очагом инфекции являлся, как полагают, мочевой пузырь. Предположительно данные осложнения развивались на фоне существовавшей определенное время бессимптомной кандидурии.

Клинические проявления. Общие симптомы: ознобы, лихорадка, обильное потоотделение, головная боль, различной выраженности миалгии, артралгии. При тяжелой интоксикации возможны тошнота и рвота.

Описанная картина отражает наличие острого

инфекционного заболевания и может характеризоваться более определенными симптомами основного (подлежащего) воспалительного процесса. В анамнезе больных острым гематогенным пиелонефритом могут быть указания на перенесенные ангины, грипп, другие инфекции.

Как и при каждой острой инфекции, температурная кривая характеризуется быстрым подъемом, может быть постоянной или интермиттирующей. Ознобы повторяются, за ними следуют проливные поты, выраженная адинамия, возможна гипотензия.

При остром серозном пиелонефрите все названные симптомы могут быть не столь яркими, температура обычно на уровне субфебрильной, ознобов может не быть, хотя недомогание отчетливо.

«Почечные» симптомы: боли в поясничной области в той или иной форме присутствуют практически у каждого больного. Боли могут быть разными, от выраженных, типа колики, до ощущения постоянного давления, напряжения и стягивания в зоне, ограниченной треугольником – позвоночник, нижние ребра и условная линия на уровне самой нижней точки топографии ребра. Природа этих болей – «лоханочная». Восстановление уродинамики смягчает описанные неприятные ощущения. Обычны полиурия, поллакиурия, возможна никтурия. Не редкость такие признаки поражения мочевого пузыря, как частые (возможно ложные) позывы к мочеиспусканию.

Мочевой осадок. Обилие лейкоцитов, непостоянные эритроцитурия, цилиндрурия. Закономерно наличие бактерий в моче.

В случае катарального пиелонефрита общее состояние остается удовлетворительным, кожные покровы не изменены. Умеренная тахикардия, язык влажный, может быть слегка обложенным. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Почки в такой ситуации обычно не увеличены, пальпация их безболезненна.

Пиелонефрит, вызванный протеем, протекает чаще тяжело, нередко осложняется полиорганной недостаточностью (печеночно-почечной) и бактериемическим (эндотоксическим) шоком.

Рассматривают 3 типа апостематозного нефрита: очаговый, диффузный и «мультиочаговый». Лучшим диагностическим методом является компьютерная томография. При гнойном пиелонефрите налицо признаки тяжелой интоксикации, тахикардия, возможно увеличение печени и селезенки. Пальпация почек всегда болезненна, размеры их увеличены. При пальпации брюшной полости в зоне расположения почек можно определить напряжение мышц. Сотрясение почек также болезненно.

Острый гнойный пиелонефрит имеет практи-

ческую значимость среди возможных причин декомпенсации сахарного диабета (СД). Тяжесть острого пиелонефрита зависит от типа, длительности течения и частоты декомпенсации диабета. Гнойный паранефрит и глубокие деструктивные формы пиелонефрита чаще возникают на основе инсулинозависимого СД (ИЗСД).

Урогенный острый пиелонефрит чаще сразу начинается гнойным воспалением. Такие больные жалуются на боли в проекции той или иной почки. Локализация болей может быть в проекции мочеточников, в этом случае больные будут жаловаться на боли в животе в правом или левом фланке. Отличительная черта таких болей – иррадиация вниз по ходу мочеточника, и почти всегда они сопровождаются дизурией.

Особая форма острого пиелонефрита – эмфизематозный пиелонефрит. Он характеризуется тяжелым гнойным поражением почечной паренхимы и периренальной ткани с образованием газа. Чаще всего эмфизематозный пиелонефрит возникает у больных СД – до 95%, описан при ДВС-синдроме. Этиологический фактор – *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aerobacter* и *Proteus*, у отдельных больных находят *Candida* и *Cryptococcus neoformans*. Наиболее адекватна диагностика с помощью УЗИ и КТ. Лечение хирургическое. Неоперированные больные погибают в 100% случаев против 30% оперированных.

Возможно развитие острого пиелонефрита после различных операций на мочевых путях. Отличает непредсказуемость микрофлоры, что может определять и тяжесть течения самого пиелонефрита.

Острый пиелонефрит у детей. Преобладают общие проявления интоксикации. Характерны высокая температура, тяжелое общее состояние, судороги, возможен коллапс. Часто острый пиелонефрит сопровождается недержанием мочи. Могут иметь место различные проявления поражения желудочно-кишечного тракта: упорные рвота, тошнота, боли в животе, поносы.

Диагностика. При постановке диагноза острого пиелонефрита большое значение придается лабораторным показателям. В частности, почти у всех больных наблюдаются изменения состава периферической крови, что проявляется лейкоцитозом со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и умеренной нормохромной анемией. СОЭ повышена у всех больных. Выделяются положительные острофазовые пробы.

Изменения мочи: наиболее типичны нарушения концентрационной способности почек. Относительная плотность мочи редко превышает 1,012–1,014. Реакция мочи, как правило, кислая, но некоторые

виды бактерий могут нейтрализовать реакцию и даже вызвать ощелачивание мочи. Довольно закономерна протеинурия, однако суточная потеря белка редко превышает 1,0 г. При выраженной лейкоцитурii уровень белка в моче повышается более значительно.

Изменения осадка могут варьировать. В частности, лейкоцитурia, являющаяся наиболее серьезным подтверждением патологического процесса, может исчезать и возможно чередование пиурии с нормальными анализами мочи. Считается, что все может зависеть от закупорки мочеточника на больной стороне и поступления мочи из здоровой почки. Гематурия менее характерна, хотя некоторое увеличение количества эритроцитов наблюдается почти у всех больных. Макрогематурия типична для некроза почечных сосочков. В осадке мочи могут выявляться все варианты цилиндров.

Обязательным для больных острым пиелонефритом является бактериологическое исследование. Посевы мочи (с обязательным подсчетом числа микробных тел в 1 мл мочи) дают положительные высевы в 85% случаев, однако почти всегда это комменсалы, реже – грибы и вирусы. Серологические исследования выявляют наличие повышенного содержания антител (АТ) против тех или иных бактерий, иногда – против так называемого поливалентного антигена. Однако параллелизм между микробиологическими и клиническими проявлениями не всегда удается выявить.

Ультразвуковое исследование является обязательным при подозрении на пиелонефрит. При этом выявляется изменение чашечно-лоханочной системы на стороне поражения, а при наличии абсцесса уточняют его локализацию и величину.

Рентгенологическое исследование крайне важно для установления диагноза. На обзорном снимке плохо контурируются мышцы на стороне поражения. При этом на месте расположения больной почки определяется диффузное затенение и наличие своеобразного «ореола» вокруг почки вследствие отека окопочечной клетчатки. Иногда удается уловить небольшой склероз клетчатки на стороне больной почки. При проведении экскреторной урографии выявляется снижение функции почки на этой же стороне. Важный симптом – снижение подвижности больной почки, что особенно хорошо устанавливается на снимке, сделанном во время вдоха больного.

Морфологические изменения. Паренхима почек в различной степени разрушена и инфильтрирована полинуклеарами. В корковом веществе могут быть мелкие и крупные абсцессы с разрушением клубочков и канальцев. Небольшим повреждениям подвергаются канальцы и в менее

тяжело пораженных участках. В отечной интерстициальной ткани и просветах канальцев имеются полиморфноядерные лейкоциты. Клубочки резистентны к острым воспалительным изменениям и остаются нормальными даже в участках, где канальцы резко изменены. В редких случаях клубочки бывают инфильтрированы лейкоцитами. Такие изменения описываются как инвазивный гломерулит. Изменения захватывают почку неодинаково, широко распространенные воспалительные зоны могут соседствовать с участками нормального строения почки. В целом воспаление почечной ткани может быть серозным и гнойным, возможно развитие карбункула, абсцесса вплоть до формирования апостематозного нефрита.

Лечение острого пиелонефрита принципиально не отличается от схем лечения хронического пиелонефрита, поэтому все сложные вопросы, связанные с терапией острого пиелонефрита, будут разобраны в разделе лечения хронического.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПИЕЛОНЕФРИТ

Хронический пиелонефрит – инфекционное иммуноопосредованное восходящее неспецифическое очаговое воспаление преимущественно тубулоинтерстициальной ткани в сочетании с поражением мочевыводящих путей. В основе лежит генетически обусловленное нарушение местного иммунитета, приводящее к повышению чувствительности к определенным возбудителям, нарушение уродинамики и развитие воспаления, захватывающего все структуры почечной ткани и слизистой оболочки мочевыводящих путей.

Распространенность заболевания не уточнена из-за гипердиагностики. Чаще встречается у женщин. Вся группа хронических воспалительных тубулоинтерстициальных заболеваний составляет 0,2% (у Н.А.Мухина – 1,8%) [3].

Таким образом, на долю хронического пиелонефрита остается совсем небольшое число случаев. Такое положение нам кажется близким к реальности.

Этиология. Бактериальная инфекция (*E. coli*, стрепто- и стафилококки, клебсиелла и др.). Необходимо учитывать способность адгезии возбудителя к слизистой оболочке мочевыводящего тракта.

Патогенез. Учитываются следующие условия развития пиелонефрита:

1) генетическая предрасположенность (выявление определенных антигенов системы HLA в зависимости от региона, в котором проводится исследование; у жителей Санкт-Петербурга выявлена связь с HLA A1, B7; A1, B17), изменение плотности рецепторного аппарата эпителия мочевыводящего тракта;

2) нарушение уродинамики почки (выявляется у всех больных хроническим пиелонефритом);

3) иммунологические сдвиги с преимущественным нарушением местного и гуморального иммунитета;

4) изменение гормонального фона (связь с приемом контрацептивов, ГКС и др.).

Морфологические изменения. Выявляются изменения канальцев типа атрофии и дистрофии, крупно- и мелкоочаговый склероз интерстиция мозгового и коркового слоев, лейко-лимфогистиоцитарная инфильтрация, отек интерстиция. На терминальной стадии – появление пиелонефритически и ишемически сморщенных клубочков. В макропрепарате – деформация чашечно-лоханочной системы почки.

Клиническая картина. Характерны мочевого, дизурический и интоксикационный синдромы.

Возможны боли в поясничной области, повышение температуры тела, ознобы, ощущение постоянного холода в пояснице, слабость, повышенная утомляемость, жажда, полиурия, поллакиурия. Выявляется асимметрия поражения, выражающаяся в повышенной чувствительности при пальпации той или иной почки, у части больных определяется нефроптоз.

Диагностика

1. Анализ мочи. Повторные анализы мочи имеют решающее значение в постановке диагноза. Снижение плотности мочи свидетельствует о вовлечении обеих почек в воспалительный процесс. Обнаруживаются лейкоцитурия, тубулярная протеинурия (до 1,5 г/сут), патологические значения показателей клеточного и гуморального иммунитета, рост концентрации β_2 -микроглобулинов.

2. Количественные пробы (Каковского – Аддиса, Амбурже). Значительное нарастание числа лейкоцитов.

3. Бактериологические исследования мочи (более 100 000 бактерий в 1 мл мочи).

4. Определение в моче бактерий, покрытых АТ, как показатель состояния местного гуморального иммунитета.

5. Идентификация антигенов системы HLA.

6. Рентгенологическая диагностика (замедление выведения контрастирующего вещества на стороне поражения, локальные спазмы чашечно-лоханочной системы, атония мочеточников. Наиболее характерна деформация чашек и лоханок, которая проявляется дефектами наполнения, связанными с отеком и инфильтрацией, а также феномен Ходсона).

7. Термография – повышение температуры в пояснично-крестцовой области (при активном процессе).

8. Радионуклидная ренография – асимметрия выведения.

9. Радионуклидное сканирование, динамичес-

кая сцинтиграфия почек – выявление крупноочаговых и мелкоочаговых дефектов наполнения.

10. Эхография почек. Оценивается соотношение паренхимы почки и ее синуса; у молодых, особенно у детей, – состояние пирамид почки, ее лоханки и чашечек. Описывают склерозирующие процессы, неоднородность чашечно-лоханочного комплекса, расширение чашечек.

11. Биопсия почек (в случае необходимости дифференциальной диагностики с гломерулонефритом и амилоидозом почек) – см. «морфологические изменения».

Дифференциальная диагностика с хроническим гломерулонефритом (ГН), амилоидозом, туберкулезом почек, некротическим папиллитом, интерстициальным нефритом, гипоплазией почки, мультикистозом почки, бессимптомной бактериурией.

Лечение. Начинать с устранения причин нарушения уродинамики.

Диета. Соблюдение строгой диеты при неосложненном пиелонефрите не требуется. При развитии АГ количество поваренной соли надо ограничить до 3–4 г. Больным с хроническим пиелонефритом разрешаются все овощи, фрукты, мясные и молочные продукты, яйца и т.д. При отсутствии задержки мочи больным рекомендуется выпивать не менее 1,5–2 л жидкости в течение суток.

При обострении процесса – антибактериальная терапия: необходим максимально кратковременный курс антибактериальных средств, после чего перейти к фитотерапии. Можно начать с применения ампициллина (per os по 1 г 4–6 раз в день). Используются левомицетин (per os по 0,5 г 4 раза в день), линкомицин (в/м по 2 г 2 раза в день), гентамицин (в/м по 0,08 г 2–3 раза в день), клафоран (в/м по 1 г 4 раза в день). При пиелонефрите, вызванном грамотрицательными бактериями, клебсиеллой, эффективны препараты из группы фторхинолонов (офлоксацин в дозе 200–400 мг/сут, ципрофлоксацин или пефлоксацин – 3–4-дневный курс; ломефлоксацин – однократный прием 400 мг per os). Предложен новый препарат из группы цефалоспоринов – лоракарбеф (по 400 мг 2 раза).

Антибиотик нового поколения – квинупристин-дальфопристин (группа стрептограминов) – активен против большинства грамположительных бактерий и атипичных возбудителей, таких как микоплазма, хламидии, легионеллы. В 90% случаев этот препарат подавляет *Staph. aureus*, в том числе метициллин-резистентные штаммы, активен также против *E. faecium*, включая штаммы, резистентные к ампициллину, гентамицину и ванкомицину.

По-прежнему возможно использование бисептола (котримоксазол, per os по 0,12 г и 0,48 г до 4 раз в день), невигамона, неграма (кислота нали-

диксовая) по 0,5–1 г 4 раза в день; нитроксолина (5-НОК) по 0,1 г 4 раза в течение 7–10 дней.

Растительные уросептики (толокнянка, зверобой, шалфей, ромашка, шиповник, брусника, спорыш, березовые почки, ягоды можжевельника, почечный чай) назначают по окончании антибактериальной терапии в период обострения, используются они и в качестве профилактического лечения.

Для улучшения микроциркуляции в почечной ткани назначают трентал, курантил. Используют общеукрепляющие и стимулирующие средства (витамины С, А, В₁, В₆, В₁₂, настойку женьшеня, элеутерококк, алоэ).

Санаторно-курортное лечение: Трускавец, Железноводск (в период ремиссии).

ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Самое распространенное заболевание мочевой системы. Картина инфекции мочевых путей (ИМП) выявлена у 70% женщин с бактериурией. Понятие собирательное, включает в себя циститы, пиелиты, пиелоститы, уретриты, простатиты. Клинически и инструментально (цистоскопия и др.) такое разграничение вполне целесообразно. Возможны многочисленные локальные заболевания мочевого пузыря: эрозивные циститы, полипозные циститы, – являющиеся прерогативой урологов.

Этиология. Чаще – комменсалы. За 10-летний период с 1 до 8% выросла распространенность кандидурии. *Candida albicans* как причина инфекции мочевых путей зарегистрирован в 11% случаев. Возникновение грибкового поражения связано, в частности, с применением антибиотиков широкого спектра действия, ГКС, противоопухолевых средств, иммунодепрессивных препаратов и с катетеризацией мочевого пузыря. Сопутствующие заболевания (например, СД) также могут предрасполагать к кандидозу. У больных с грибковой инфекцией мочевых путей *Candida albicans* выявляется в 48–59% случаев, *Torulopsis glabrata* – в 25–33%, другие представители *Candida* – в 8–28%.

Патогенез. Важнейшим патогенетическим механизмом можно считать инфицирование мочевых путей при нарушении уродинамики любого происхождения. Известно, что ширина пузырно-мочеточникового отверстия после рождения довольно быстро увеличивается и растет длина мочеточника, отсюда – пузырно-мочеточниковые рефлюксы. Этот фактор играет существенную роль в инфицировании мочевого тракта. Высока вероятность возникновения ИМП при катетеризации мочеточников, особенно у детей до 1 года. Велик риск развития ИМП у детей с ущемлением головки полового члена крайней плотью.

Клиническая картина. Все проявления хорошо известны. Учащенное, возможно болезненное мочеиспускание. Часты лихорадка, ознобы. Мочевой синдром стереотипен: лейкоцитурия, бактериурия. Их выраженность может быть весьма значительной и часто превосходить пиелонефрит. Возможны изменения крови – все признаки воспаления. Инструментальное исследование подтверждает интактность почек.

Клиническая картина инфекции мочевых путей выявлена у 27,9% женщин. Клинические проявления мочевой инфекции обнаружались при детальном исследовании у 70% лиц, имевших бактериурию, против 18% в контрольной группе.

ИМП постоянно чревата рефлюксом. Последний может быть на любом уровне: от мочевого пузыря до лоханки и даже почек (в последнем случае это будет уже не ИМП, а рефлюкс-нефропатия). Распространение инфекции вверх по мочевой системе возможно благодаря особому механизму интрамуральных туннелей, имеющих специальные клапаноподобные образования, расположенные в слизистой мочеточников. Важными способствующими факторами являются беременность, любая форма обструкции, ингибирующее перистальтику действие бактериального эндотоксина.

Особенно часта ИМП у пожилых, ее отличает частое бессимптомное развитие. Бессимптомная ИМП является серьезным фактором риска (особенно при возникновении обструкции) бактериемии, септического шока, респираторного дистресс-синдрома и смерти. Все это разворачивается в условиях больших трудностей дифференциальной диагностики.

ИМП при СД отличается упорством течения, зависимостью от уровня гликемии, преобладанием *E.coli* в посевах мочи, но обычно в сочетании с другой флорой.

Истинная ИМП никогда не приводит к рубцеванию почечной ткани. Последнее – прерогатива рефлюкс-нефропатии (РН), обструктивной уропатии, нефролитиаза, пиелонефрита. В целом риск рубцевания почек не превышает 10%.

Пионефроз – одно из серьезных осложнений бактериального поражения почек. Клиническая картина пионефроза довольно полиморфна. Считаемся обязательными симптомы, такие как боли в пояснице, лихорадка и лейкоцитоз, встречаются далеко не у каждого больного. Наиболее постоянный симптом – стойкая бактериурия, у 1/3 больных – сочетанная флора. Уросепсис, также считающийся характерным признаком, достаточно вариабелен (вплоть до полного отсутствия). Заболеванию предшествуют стойкая ИМП, АГ, злокачественные опухоли.

Диагностика. Важным представляется выявление в клинической картине разнообразных дизурических расстройств. Исключительное значение имеет обнаружение бактериурии. Значимой бактериурией называют обнаружение тех или иных микроорганизмов в числе более 100 тыс. колоний в 1 мл мочи. Вторым составляющим является лейкоцитурия.

Диагностика грибковой инфекции мочевого тракта не имеет таких четких критериев, как воспалительный процесс бактериального происхождения.

Лечение. Целесообразно использование только коротких курсов антибактериальной терапии, поскольку продолжительные мало что меняют в течении этого заболевания, давая осложнения. При неосложненной ИМП рекомендуется не более трех дней орального приема комбинации антибиотиков разных групп, и только при длительной и тяжелой лихорадке или других осложнениях заболевания показано парентеральное введение в течение 7–10 дней антибиотиков или сульфаниламидов. При ИМП достаточно трехдневного курса котримоксазола, то же – и для острого пиелонефрита.

Схемы лечения грибковой ИМП пока не разработаны. Наиболее распространено промывание мочевого пузыря амфотерицином В. Применяют и другие противогрибковые средства, в частности, производные имидазола-сетоконазол и миконазол. Длительное промывание мочевого пузыря с использованием 50 мг миконазола, растворенного в 1 л изотонического раствора хлорида натрия, проводимое ежедневно на протяжении 5 дней, приводит к подавлению грибковой ИМП. Возможно пероральное назначение флюцитозина по 200 мг/кг в день на протяжении 21–28 дней. Этот препарат эффективен при лечении системных грибковых инфекций, вызываемых *Candida* и *Torulopsis glabrata*. Флюцитозин хорошо абсорбируется при приеме внутрь, около 90% дозы препарата выводится в неизменном виде с мочой.

При бессимптомной кандидурии и наличии таких факторов риска, как СД или обструктивная уропатия, а также у больных, перенесших трансплантацию почки, профилактическая терапия безусловно показана.

ИМП вполне самоизлечима, необходимо лишь обеспечить хороший отток мочи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Tierney L, McPhee S. *Current medical diagnosis and treatment*. 2002; 1857
2. Park Ch, You H, Kim Y et al. Chronic tubulointerstitial nephritis and distal renal tubular acidosis in a patient with furosemide abuse. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 867–869.
3. Тареева ИЕ (ред.). *Нефрология*. Медицина, М., 2000; 688
4. Шулушко БИ. *Нефрология*. Ренкор, СПб., 2002; 780

Поступила в редакцию 08.12.2003 г.

© Ю.С.Михеева, О.В.Захарова, М.В.Бутенко, 2004
УДК [616.61-008.64-036.12-085.38+616-006.6]-07-08

Ю.С. Михеева, О.В. Захарова, М.В. Бутенко

СЛУЧАИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА У БОЛЬНЫХ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Yu.S. Mikheeva, O.V. Zakharova, M.V. Butenko

CASES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CANCER IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

Отделение гемодиализа Республиканской больницы, г. Петрозаводск, Карелия, Россия

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, злокачественные опухоли.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, malignant tumors.

В настоящее время заместительное лечение хроническим гемодиализом (ГД) на многие годы продлевает жизнь пациентам с терминальной почечной недостаточностью. Частота онкопатологии у больных, получающих диализное лечение, в 7 раз выше, чем в общей популяции [1]. Наиболее часто описывают рак щитовидной и паращитовидных желез [2,3], почки [4,5], гепатоцеллюлярную карциному [6], реже поражение желудочно-кишечного тракта [7,8] и рак уrogenитальной локализации [9, 10].

Особенности злокачественных опухолей при хронической почечной недостаточности (ХПН) определяются тяжестью уремического иммунодефицита, провоцируются уремическими гормональными нарушениями, такими как гиперпаратиреоз, гиперэстрогемия, гипогонадизм [1]. Приводим два случая успешного оперативного лечения больных с онкопатологией, получающих гемодиализ в Республиканской больнице г. Петрозаводска.

Больная Р., 54 лет, находилась на лечении хроническим бикарбонатным ГД в течение 2 лет. Причина почечной патологии, приведшая к терминальной ХПН, – поликистоз почек. Диализная программа 4 часа 3 раза в неделю (диализатор F7), КТ/V 1,2. Артериальная гипертензия контролировалась ультрафильтрацией. Анемия прогрессировала медленно (средний уровень гемоглобина 80 г/л), редкие гемотранфузии. Иммунодефицит не выявлен. Уровень паратиреоидного гормона 84,9 пг/мл. В феврале 2001 года при плановой фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) впервые диагностировано подслизистое образование антрального отдела желудка, рефлюкс-эзофагит. При гистологическом исследовании биоптата, обнаружены фрагменты гиперпластического полипа. В дальнейшем частые эпизоды кардиоэзофагита, эрозивного эзофагита, требовавшие курсов H_2 -гистаминоблокаторов, омепразола с быстрым положительным эффектом. ФГДС проводились ежеквартально, при оче-

редном исследовании 31.01.02 впервые диагностирована язва тела желудка по большой кривизне 1,5х1,5 и 1,0х1,0 см под светлым фибрином, с отечным основанием. Гистологически – анапластический рак с большой примесью перстневидных клеток. Предоперационная подготовка включала в/в капельные введения альбумина с целью коррекции гипоальбуминемии (общий белок 61,1 г/л, альбумин 28,1 г/л), перевод на эритропозтин в поддерживающей дозе 4000 ЕД/неделю подкожно. Перед операцией уровень гемоглобина 90 г/л, калий сыворотки 4,8 ммоль/л. Последний сеанс бикарбонатного ГД за 24 часа до операции с достаточным уровнем дегидратации, с концентрацией бикарбоната в диализирующем растворе 33 ммоль/л. В связи с наличием гипокоагуляции (АЧТВ 66 сек) гепаринизация не производилась.

Операция субтотальной резекции желудка по Бильрот-I выполнена 18.02.02 в хирургическом отделении Республиканской больницы г. Петрозаводска. Основной наркоз – нейролептанальгезия с использованием миорефлексантов (дитилин и ардуан в редуцированных дозах). Кровопотеря во время операции минимальная. Продолжительность операции 1 час 40 минут. Экстубирована через 7 часов. Сеанс ГД проведен на следующие сутки после операции без гепаринизации. Уровень гемоглобина 80 г/л, гематокрит 26%. Уровень калия сыворотки в норме. Особенностью послеоперационного периода был умеренно выраженный анастомозит. С целью профилактики инфекционных осложнений вводился цефазолин 2,0 г/сутки. Параметры гемостаза при контрольном обследовании в пределах нормы. Швы сняты на 8-е сутки. На 18-е сутки пациентка выписана на амбулаторное лечение.

В настоящее время спустя 8 месяцев после операции состояние удовлетворительное. ФГДС-контроль 16.07.02 – без особенностей, анастомоз свободно проходим. Данных за метастазирование нет.

Больная П., 44 лет, на хроническом бикарбонатном ГД в течение 3,5 лет. Основная почечная патология, приведшая к развитию ХПН, – хронический гломерулонефрит. Получала 3 сеанса ГД в неделю по 4 часа, КТ/V 1,23. Артериальная гипертензия контролировалась ультрафильтрацией и содержанием натрия в диализирующем

растворе 135 ммоль/л, без гипотензивных препаратов. С февраля 2002 года получает эритропоэтин в дозе 4000 Ед в неделю подкожно. На этом фоне уровень гемоглобина 82–90 г/л. Иммунный статус без особенностей. Уровень паратиреоидного гормона 211,3 пг/мл. Основная сопутствующая патология – бронхиальная астма средней степени тяжести. В 1969 году выполнена резекция нижней доли правого легкого в связи с бронхоэктатической болезнью. Базисная ингаляторная терапия включала сальбутамол и будесонид. Приступов бронхообструкции практически не было.

Ухудшение состояния с 10.06.2002 года и связано с возникшими метроррагиями. Проводилась терапия метилэргометрином (5 инъекций). Диализное лечение с редуцированной дозой гепарина 1000 Ед на сеанс. Эффект от лечения незначительный. При УЗИ органов малого таза выявлен кровотокающий полип эндометрия. 29.07.02 произведено лечебно-диагностическое выскабливание полости матки, удален полип. Результат гистологического исследования: железистый полип полости матки – картина железисто-кистозной гиперплазии; соскоб из полости матки – на фоне резко выраженной железистой гиперплазии участки тубулярно-сосочковой аденокарциномы эндометрия. Осмотрена онкогинекологом, диагностирован рак тела матки I стадии. Установлены показания к радикальной экстирпации матки с придатками.

В качестве предоперационной подготовки доза эритропоэтина увеличена до 6000 Ед в неделю, дополнительно проводились гемотрансфузии. Уровень гемоглобина накануне операции 112 г/л, гематокрит 31%, калий сыворотки крови 3,5 ммоль/л, натрий 135 ммоль/л, общий белок крови 78 г/л, альбумин 31,2 г/л. При исследовании гемостаза – умеренная гиперкоагуляция (АЧТВ 32 сек), анти-тромбин III 90%. За 12 часов до операции проведен сеанс ГД с форсированной ультрафильтрацией и переливанием эритроцитарной массы при концентрации бикарбоната диализирующего раствора 32 ммоль/л. В предоперационный и послеоперационный периоды диализ осуществлялся на фраксипарине в редуцированной дозе 0,3.

Осмотрена и обсуждена с анестезиологом. Решено вести пациентку на фторотановом наркозе с интубацией трахеи без использования деполаризующих миорелаксантов (в связи с риском возникновения гиперкалиемии) и ограничением объема инфузий до 500 мл.

16.08.2002 года на отделении гинекологии Республиканской больницы г.Петрозаводска выполнена нижнесрединная лапаротомия под эндотрахеальным фторотановым наркозом. Матка и придатки визуально не изменены. Выполнена типичная экстирпация матки с придатками. Операция прошла без осложнений. Кровопотеря 50 мл. Продолжительность операции 50 минут. После операции введен метронидазол 100,0, цефазолин 2,0 в/в. Экстубация через 2 часа 20 минут после завершения операции.

В послеоперационном периоде обращала на себя внимание гиперкалиемия: 16.08. уровень калия 6,0 ммоль/л, 17.08. – 7,8 ммоль/л. Артериальная гипертензия до 190/100, в связи с чем проводилась инфузия перлинганита, что позволило стабилизировать артериальное давление до 140/80 мм рт.ст. Показатели гемограммы: гемоглобин 104 г/л, гематокрит 29%.

Сеанс ГД 17.08. на фраксипарине 0,3, перелита эритроцитарная масса. Купирована гиперкалиемия (калий

после ГД 3,64 ммоль/л). На вторые сутки артериальное давление нормализовалось (130-140/80-90 мм рт.ст.) без приема гипотензивных препаратов.

Швы сняты на 10-е сутки. В течение всего послеоперационного периода получала антибактериальную терапию цефтриаксоном 2,0 г/сутки. Выписана в удовлетворительном состоянии на 14-е сутки после оперативного лечения. Диализное лечение продолжено в амбулаторных условиях.

Таким образом, диагностика и показания для оперативного лечения онкопатологии у больных, получающих ГД, не отличаются от ведения пациентов без почечной недостаточности. Хронический ГД не является противопоказанием для проведения радикальных оперативных вмешательств, однако требует соблюдения ряда правил предоперационной подготовки, анестезиологического пособия и послеоперационной тактики ведения пациентов [11]. Подготовка к операции включает в себя проведение сеанса ГД накануне, достаточную дегидратацию, предпочтительно использование низкомолекулярных гепаринов в связи с их легкой дозируемостью и меньшим влиянием на параметры гемостаза, коррекцию гипопроотеинемии, снижение дозы бикарбоната во время процедуры диализа во избежание возникновения алкалоза (опасность аритмий, прогрессирование дыхательной недостаточности), нормализация уровня калия сыворотки. Важным моментом является коррекция анемии, использование препаратов эритропоэтина (уровень гемоглобина 100–110 г/л, гематокрит 30–35%). При необходимости гемотрансфузии должны проводиться во время сеанса ГД. Избегать переливания эритроцитарной массы во время операции (опасность развития гиперкалиемии). Анестезиологическое пособие должно учитывать влияние медикаментов на уровень калия крови (деполяризующие миорелаксанты вызывают гиперкалиемию), минимизировать инфузии. Фторотан применяется в обычной дозировке.

В послеоперационном периоде необходим строгий контроль уровня калия крови из-за опасности гиперкалиемии вследствие травмы тканей, всасывания гематом и гиперкатаболизма. Очередной сеанс ГД целесообразно осуществлять на следующие сутки после операции.

Таким образом, при правильных предоперационной подготовке, анестезиологическом пособии и послеоперационном ведении больных на хроническом ГД риск и результаты радикального лечения онкопатологии не отличаются от общей популяции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Николаев ЮА, Милованов ЮС. *Лечение хронической почечной недостаточности*. МИА, М., 1999
2. Jimenez RG, Moreno AS, Gonzalez EN et al. Iodine-131

treatment of thyroid papillary carcinoma in patients undergoing dialysis for chronic renal failure: a dosimetric method. *Thyroid* 2001; 11(11): 1031-1034

3. Toubert ME, Michel C, Metivier F et al. Iodine-131 ablation therapy for a patient receiving peritoneal dialysis. *Clin Nucl Med* 2001; 26 (4): 302-305

4. Endo K, Okano R, Kuroda Y et al. Renal cell carcinoma with skull base metastasis preceded by paraneoplastic signs in a chronic hemodialysis patient. *Intern Med* 2001; 40 (9): 924-930

5. Ikeda R, Tanaka T, Moriyama MT et al. Proliferative activity of renal cell carcinoma associated with acquired cystic disease of the kidney: comparison with typical renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2002; 33 (2): 230-235

6. Cheng SB, Wu CC, Shu KH et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with end-stage renal

failure. *J Surg Oncol* 2001;78 (4): 241-246; discussion 246-247

7. Matsumura M, Michisita Y, Yoshida I et al. Calcified carcinoma of the stomach in a hemodialysis patient. *Nephron* 1999; 82 (1): 84

8. Rota S. Uremic cirrhotic CAPD patient with gastric carcinoma. *Perit Dial Int* 1999;19(1): 85

9. Hayakawa K, Matsumoto M, Aoyagi T et al. Prostate cancer with multiple lung metastases in a hemodialysis patient. *Int J Urol* 2000; 7(12): 464-466

10. Tomita M, Kurata H, Aoki Y. Pharmacokinetics of paclitaxel and cisplatin in a hemodialysis patient with recurrent ovarian cancer. *Anticancer Drugs* 2001; 12(5): 485-487

11. Чупрасов ВБ. Программный гемодиализ. Фолиант, СПб., 2001

Поступила в редакцию 19.03.2003 г.

© А.В.Смирнов, 2004
УДК 616.61-036(012)

А.В. Смирнов

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК ИЛИ ХРОНИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПОЧЕК?

A. V. Smirnov

HOW MAY ENGLISH TERM «CHRONIC KIDNEY DISEASE» BE TRANSLATED INTO RUSSIAN?

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

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, терминология.

Key words: chronic kidney disease, terminology.

Вопрос

Спрашивает врач-нефролог, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней Ставропольской государственной медицинской академии С.А. Кнышова.

В последнее время в нефрологию вошел термин «хроническая болезнь почек», основанием чему послужила новая классификация Национального Почечного Фонда (NKF) США. С инициативой его внедрения в отечественную нефрологическую практику выступили некоторые известные нефрологи нашей страны. Однако, как нам кажется, возник абсолютно непринципиальный спор между учеными в отношении самого термина. Так, одни считают необходимым говорить о хроническом заболевании почек, а другие настаивают на названии хроническая болезнь почек. Мы считаем, что амбициозность в данном случае не служит формированию единства представлений в отечественной нефрологии и затрудняет работу практического врача.

Ответ

Отвечает директор Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор **А.В. Смирнов**.

Глубокоуважаемая Светлана Александровна!

Ваш вопрос считаем своевременным и выражаем признательность за тот интерес, который Вы проявили к проблеме в целом. В то же время, считаем необходимым подчеркнуть, что дискуссия, возникшая вокруг перевода английского термина

chronic kidney disease на русский язык, не является праздной, отражающей амбициозность отдельных ученых-переводчиков.

Пользуясь случаем, постараемся аргументировать свою точку зрения.

Думается, излишне останавливаться на классификации NKF и говорить о необходимости использования термина «хроническая болезнь почек», тем более, что мы подробно об этом писали в нашем журнале [1] и неоднократно докладывали соответствующие материалы на собраниях нефрологов.

Действительно, два русских однокоренных слова «болезнь» и «заболевание» иногда воспринимаются одинаково. Однако по сути это не совсем так. С точки зрения русского языка «заболевание» – это болезнь у конкретного индивидуума. Говоря же о хронической болезни почек (ХБП), мы имеем в виду разные по этиологии и патогенезу заболевания почек (например, гломерулонефрит и диабетическая нефропатия), которые объединяют 2 фактора: во-первых, единые неиммунные механизмы прогрессирования процесса и, во-вторых, однотипные подходы к нефропротекции (ингибиторы ангиотензин I превращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты АТ₁ рецепторов ангиотензина II и др.). Следовательно, с этой точки зрения нужно говорить о «болезни», а не о «заболевании». И, наконец, обратимся к правилам перевода. В англо-русских словарях, включая специальные, английское слово «*disease*» переводится как «болезнь» и не случайно [2–4]. Слово состоит из приставки «*dis*», означающей «нарушение» и «*ease*», которое можно перевести как «по-

кой», «свобода», «непринужденность» [2]. Читателю, изучавшему английский язык, хорошо известно наречие «easy» – легко. То есть в дословном переводе слово «disease» может означать «несвободу», и такой перевод напоминает нам определение болезни классиками марксизма-ленинизма. В английском языке существует и другое слово – «illness», именно оно и означает заболевание, то есть болезнь у конкретного индивидуума [3]. Приведем сходные по значению термины с их переводом: *ischemic heart disease* – ишемическая болезнь сердца; *coronary heart disease* – коронарная болезнь сердца, *chronic obstructive pulmonary disease* – хроническая обструктивная болезнь легких. Мы думаем, уважаемая Светлана Александровна, те-

перь Вы сами с легкостью («easy») справитесь с переводом такого английского термина, как *chronic kidney disease* и в этом отношении, надеюсь, примете нашу точку зрения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17
2. *The new century dictionary of the English language*. Vol. 1. HG Emery, KG Brewster, eds, New York, 1946; 430
3. *Англо-русский медицинский энциклопедический словарь (Stedman's medical dictionary)*. ГОЭТАР Медицина, М., 2000; 182
4. Мюллер ВК. *Новый англо-русский словарь*. «Русский язык», М., 1999; 202

Поступила в редакцию 11.01.2004 г.

© Е.А.Стецюк, 2004
УДК 615.857:547.96

Е.А. Стецюк

МАЛОБЕЛКОВАЯ ДИЕТА ПРИКАЗЫВАЕТ ДОЛГО ЖИТЬ

Е.А. Stetsyuk

LOW PROTEIN DIET IS GOING TO DIE OUT

Медицинский центр Центрального Банка России, Москва

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, малобелковая диета, гемодиализ.

Key words: chronic renal failure, low protein diet, hemodialysis.

Мне, узкому специалисту в области гемодиализа, удалось, наконец, осознать, что наши уважаемые нефрологи основным методом лечения хронической почечной недостаточности в преддиализном периоде считают малобелковую диету. По формальным признакам малобелковая диета вроде бы эффективна. В самом деле, снижается уровень мочевины и креатинина. Эти цифры обнадеживают больного и он еще более ограничивает себя в белковых продуктах, старательно налегая на овощи и фрукты. Так, на фоне пристойных цифр азотемии пациент худеет, теряет мышечную массу, уменьшаются гемоглобин и альбумин. И несмотря на снижение уровня азотемии, больному все равно плохо. Нефрологи изо всех сил стараются, чтобы оттянуть начало гемодиализа, считая это своей основной задачей. Пациент уже дышит на ладан, а уровень мочевины невысок. Появился перикардит – не беда, полечим стероидами или индометацином. К счастью, далеко не все одобряют такую тактику. Многие опытные клиницисты понимают страшный вред от ограничения белка, ведь природу не обманешь. Но стереотипы и традиции их подавляют. Ситуация очень схожа с гипоуглеводной диетой для больных с сахарным диабетом. Сейчас почти все понимают пагубность ограничения углеводов для диабетиков. А сколько народу погублено гипоуглеводной диетой?

Ранее я не имел формальных данных о губительных последствиях ограничения белка в додиализном периоде. Сейчас эти доказательства есть (рис. 1).

B.S. Barret и соавт. (1997) показали, что если уровень альбумина сыворотки крови в начале лечения гемодиализом менее 2,5 г%, то риск смерти у этих больных во время лечения гемодиализом более, чем в два раза превышает риск у больных, которые начали лечение гемодиализом при уровне альбумина более 3,0 г%.

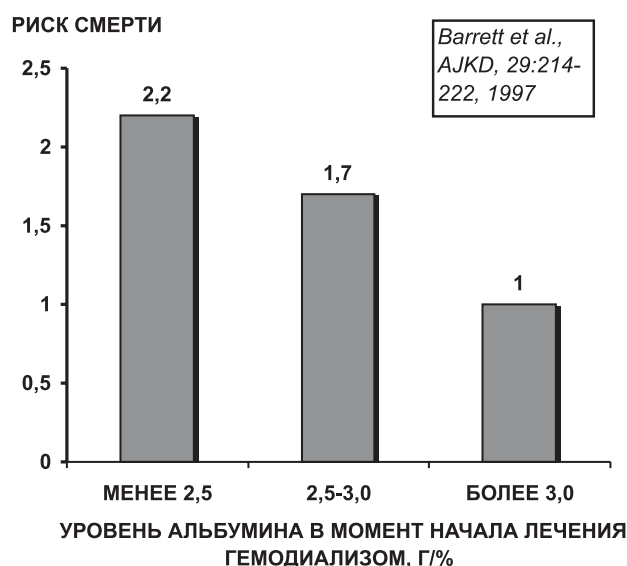


Рис. 1. Зависимость риска смерти от уровня альбумина в момент начала лечения гемодиализом.

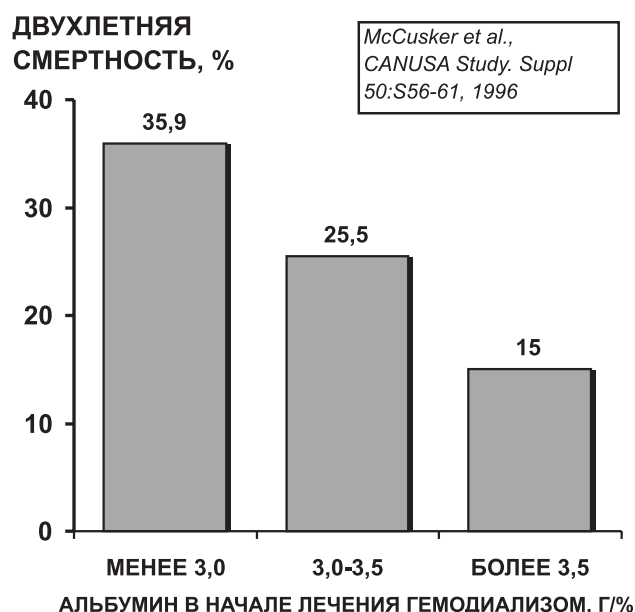


Рис. 2. Двухлетняя смертность в зависимости от уровня альбумина в начале лечения гемодиализом.

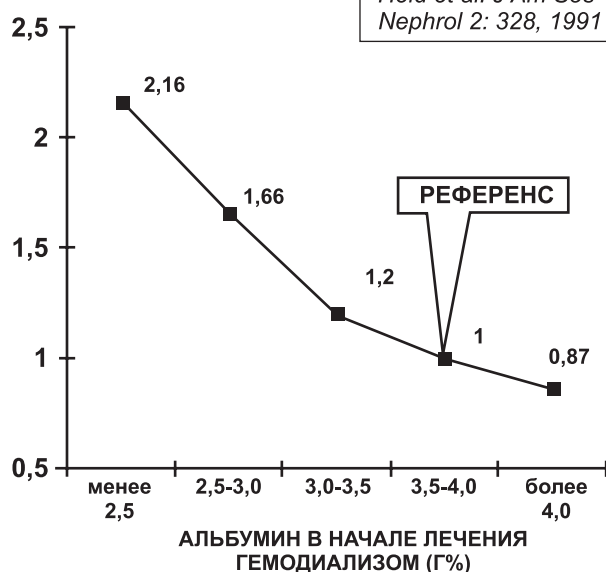
RELATIVE RISK OF DETH

Рис. 3. Относительный риск смерти в зависимости от концентрации альбумина в начале лечения гемодиализом.

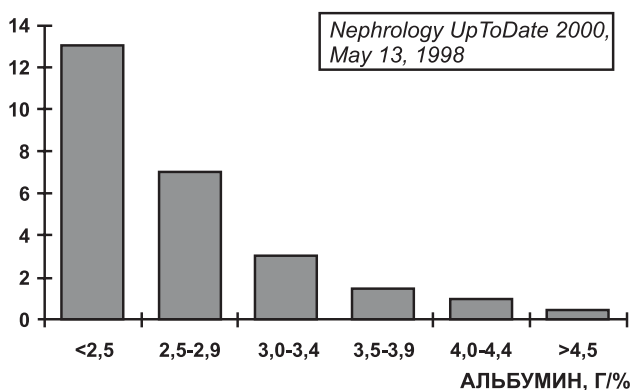
РИСК СМЕРТИ

Рис. 4. Риск смерти в зависимости от концентрации альбумина.

Ф. McCusker и соавт. (1996) сообщили, что у больных с альбумином более 3,5 г% в начале лечения гемодиализом двухлетняя смертность составила 15%. А у больных с альбумином менее 3,0 г% двухлетняя смертность составила 35,9% (рис. 2).

Аналогичные данные других авторов представлены на рисунках 3 и 4. Их комментировать я не буду.

Теперь полагаю, очевидно, что малобелковая диета не оставляет больному никаких шансов выжить на гемодиализе. Нужны ли ещё доказательства? Полагаю, нет. Малобелковая диета приказывает долго жить.

Будем и дальше упорствовать? Или начнем гемодиализ, не дожидаясь, когда больной уже не сможет участвовать в дискуссии о том, нужен ли ему гемодиализ или нет.

Любит наш народ инструкции. Ну, скажи ты ему точно, при каком уровне креатинина надо начинать гемодиализ. Будет вам инструкция, хотя

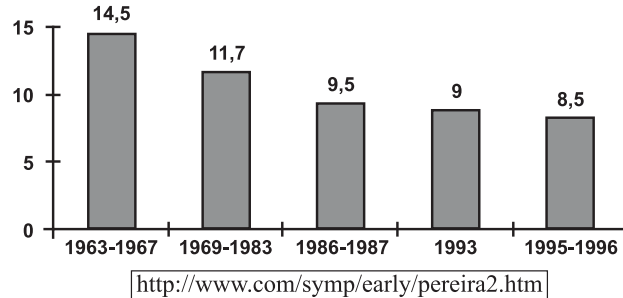
КРЕАТИНИН (МГ%)

Рис. 5. Средний уровень креатинина в момент начала лечения гемодиализом в США.

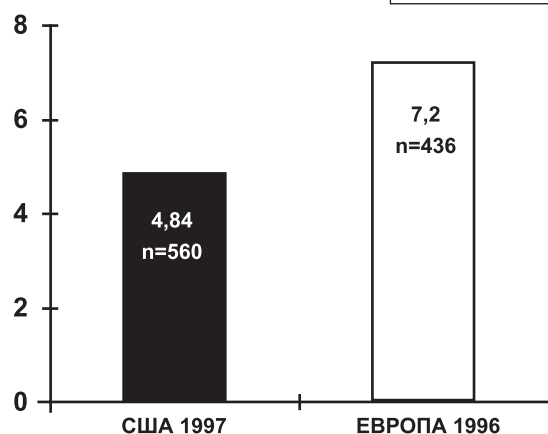
ОСТАТОЧНЫЙ КЛИРЕНС КРЕАТИНИНА (МЛ/МИН)

Рис. 6. Остаточный клиренс креатинина в момент начала лечения гемодиализом в Европе и США.

Рекомендации NKF-DOQI когда начинать диализ

- Почечный клиренс мочевины снизился до 7 мл/мин/1,73 м²;
- Почечный клиренс креатинина от 9 до 14 мл/мин/1,73 м²;
- Клубочковая фильтрация снизилась до 10,5 мл/мин/1,73 м².

Рис. 7. Рекомендации DOQI когда начинать гемодиализ.

толку от нее мало. В Америке, например, в 1963–1967 году начинали гемодиализ при среднем уровне креатинина 14,5 мг%, в 1995–1996 году при уровне 8,5 мг%. То есть гемодиализ начинают все раньше (рис. 5).

Но Америка нам не указ. В Европе начинали гемодиализ в 1996 году при среднем остаточном клиренсе креатинина 7,2 мл/мин, то есть гораздо раньше, чем в США (рис. 6).

Напоследок, вот вам инструкция (рис. 7).

Реальную практику в таблицы и инструкции не уложить. Вот и получается, что если вы предлагаете больному лечение гемодиализом и он отказывается, значит предложили вовремя. А если сразу соглашается, чувствуя, что дальше некуда, значит опоздали вы со своей рекомендацией.

Ну, а если вы обнаружили у себя какие-либо

внутренние борения о том – начинать диализ или нет, значит диализ надо начинать. Однозначно! Иное дело пациент. Он может от гемодиализа отказаться по своим собственным соображениям или ему неубедительно объяснили ситуацию. Тог-

да организуйте хотя бы установку фистулы. Этот больной все равно придет к вам, когда уремия достанет его смертельной хваткой.

Поступила в редакцию 10.02.2003 г.

© А.Г.Кучер, 2004
УДК 615.857:547.96

А.Г. Кучер

КОММЕНТАРИЙ: СЛУХИ О КОНЧИНЕ МАЛОБЕЛКОВОЙ ДИЕТЫ СИЛЬНО ПРЕУВЕЛИЧЕНЫ

A.G.Kucher

COMMENTS: RUMORS ABOUT THE DECEASE OF THE LOW PROTEIN DIET ARE GROSSLY EXAGGERATED

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, Россия

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, малобелковая диета.

Key words: chronic renal failure, low protein diet.

В своей работе «Малобелковая диета приказывает долго жить» Е.А.Стецюк утверждает, что использование малобелковой диеты (МБД) в додиализном периоде хронической почечной недостаточности (ХПН) приводит к развитию гипоальбуминемии, которая увеличивает риск смерти на гемодиализе. Автор ссылается на работы В. Barret и соавт. [1], F. McCusker и соавт. [2], P. Held и соавт. [3], в которых приводятся данные о взаимосвязи концентрации альбумина в сыворотке крови в начале гемодиализа и риском смерти для пациентов, получающих этот вид лечения. Следует, однако, заметить, что Е.А.Стецюк ни слова не говорит о том, что гипоальбуминемия развилась в результате использования малобелковой диеты в додиализном периоде. Нет таких данных и в вышеперечисленных статьях зарубежных авторов. Необходимо подчеркнуть, что в работе F. McCusker и соавт. [2] вообще идет речь о больных, получающих перитонеальный диализ. Не совсем понятно, почему автор ссылается на работу P. Held и соавт. [3], напечатанную в J. Am. Soc. Nephrol. в виде тезиса (стр.328), в то время как этими же исследователями опубликовано несколько работ с серьезным анализом проблемы выживания больных, подвергающихся лечению гемодиализом [4, 5].

Наверное, нельзя однозначно утверждать, что если концентрация альбумина в сыворотке крови низкая, то это обязательно связано с употребле-

ем недостаточного количества белка. Гипоальбуминемия, как известно, может быть связана со многими другими причинами (заболевания печени, коллагенозы, нефротический синдром и т.д.).

Касаясь вопроса о целесообразности использования малобелковой диеты в додиализном периоде в качестве метода лечения, нивелирующего симптомы уремии, а также замедляющего скорость прогрессирования ХПН, мы, ссылаясь на собственный опыт и данные зарубежных авторов, можем высказаться о положительном влиянии МБД на течение хронической почечной недостаточности. Многочисленные публикации также подтверждают эту точку зрения [6,7]. Последней работой из этой серии является труд D. Fouque и соавт. [8], в котором подтверждается благоприятное воздействие МБД на течение ХПН и скорость ее прогрессирования. В работе показано, что диета с содержанием белка в количестве 0,6 г на 1 кг массы тела в сутки замедляла скорость прогрессирования почечной недостаточности и не вызывала других побочных эффектов, в том числе и гипоальбуминемии. Особо хотелось бы заметить, что наряду с количеством и качеством белка необходимо очень строго контролировать уровень энергонасыщенности рациона. Он не должен быть ниже, чем 35 ккал на 1 кг массы тела в сутки. При дефиците калорий белок будет использоваться как «энергетический» материал, а не как пластичес-

кий. Кроме того, диета должна быть сбалансированной по основным ингредиентам (белкам, жирам, углеводам). Целесообразно также использование белковосодержащих и/или аминокислотных пищевых добавок. Важным является и то, что замена части животных белков на полноценные растительные (соевые) положительно сказывается на выраженности симптомов ХПН и скорости ее прогрессирования.

Крайне важным вопросом диетотерапии больных с ХПН в додиализном (и не только) периоде является дисциплинированность пациентов в отношении соблюдения требований к основным составляющим пищевого рациона. Огромную помощь в решении этого вопроса оказывают врачи-диетологи или врачи-нефрологи, серьезно знающие суть этой проблемы. К большому сожалению, отсутствие таких специалистов резко снижает эффективность данного вида лечения. Хочется отметить, что данная проблема является значимой не только для России, но и для стран Европы и Америки. Например, в США только треть больных, поступающих на заместительное лечение, в додиализном периоде получали консультации от квалифицированных врачей-диетологов [9,10].

Безусловно, использование малобелковой диеты в преддиализном периоде ХПН создает определенные трудности, но есть все основания считать, что слухи о ее кончине сильно преувеличены.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Barret BS, Parfrey PS, Morgan S et al. Prediction of early death in end-stage renal disease patients starting dialysis. *Am J Kidney Diseases* 1997; 29 (2): 214-222
2. McCusker F, Teehan BP, Thorpe KE et al. How much peritoneal dialysis is required for the maintenance of a good nutritional state? *Kidney Int* 1996; 50 [Suppl 56]: S56-S61
3. Held PJ, Port FK, Garcia JR et al. Hemodialysis prescription and delivery in the US. Results from the USRDS case mix study. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 328
4. Held PJ, Blagg CR, Liska DW et al. The dose of hemodialysis according to dialysis prescription in Europe and the United States. *Kidney Intl* 1992; 42 [Suppl 38]: S16-S21
5. Held PJ, Carrol CE, Liska DW et al. Hemodialysis therapy in the United States: What is the dose and does it matter? *Am J Kidney Diseases* 1994; 24(6): 974-980
6. Aparicio M, Chauveau, DePrecigout V et al. Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal treated by a supplemented very low protein diet. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 708-716
7. Kopple JD, Levey AS, Chumlea WC et al. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. *Kidney Int* 2000; 57: 1688-1703
8. Fouque D, Wang P, Laville M et al. Low protein diets for chronic renal failure in non-diabetic adults (Cochrane Review). In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Cochrane Library. 2003, Issue 1. Oxford: Update Software, CD 011892: 1-18.
9. United States Renal Data System: The USRDS Morbidity and Mortality Study Wave2. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 [Suppl 1]: S67-S85
10. Mehrotra R, Nolph KD. Treatment of advanced renal failure: low-protein diets optimely initiation of dialysis? *Kidney Intl* 2000; 58 (4): 1381-1388

Поступила в редакцию 08.10.2003 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 (TXT или DOC), в нем не должно быть переносов, имена файлов должны быть латинскими. Желательно не выравнивать правую границу текста, не делать в набранном тексте никаких выделений (полужирный шрифт, курсив и т.д.). Все выделения следует отмечать в распечатке. Не надо вводить нецифровые символы (квадраты, кружки и т. д.).

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) введение; 5) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); 6) результаты; 7) обсуждение; 8) заключение; 9) таблицы; 10) подписи к рисункам; 11) иллюстрации; 12) библиографический список; 13) сведения об авторах.

Для обзоров, лекций, дискуссионных статей наличие реферата не требуется. Рубрикация этих работ может быть произвольной.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10 – 15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6 – 8 страниц, лекций и обзоров – 20 – 25 страниц.

При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки

даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В библиографические списки не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Титульный лист должен содержать: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа (аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т. д., недопустимы).

Реферат печатается на отдельной странице, он должен быть структурированным и *включать четыре обязательные рубрики:* а) цель исследования; б) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); в) результаты; г) заключение. Объем реферата должен быть не более 200 – 250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывайте производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах.

Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в который помещается номер рисунка или таблицы.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей, не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы.

Объединение рубрик (например, «Результаты и обсуждение») недопустимо!

Таблицы. Каждая таблица печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упомина-

нию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При представлении на дискете таблицы следует записывать в отдельный файл (т.е. если статья содержит таблицы, желательно иметь два файла, текст без таблиц и отдельно таблицы). При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Подписи к иллюстрациям печатаются на отдельной странице через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в двух экземплярах (фотографии – на глянцева бумага). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации желательно продублировать на дискете в форматах *PCX, *TIF, *BMP, *JPG.

Библиографический список печатается на отдельном (ых) листе (ах) через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. Порядок составления библиографического списка следующий: а) автор (ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия – название издательства, после точки с запятой – год издания. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В» («In») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее.

В библиографическом описании статьи из журнала

(после ее названия) приводится сокращенное название журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов – № тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц. В описаниях статей из иностранных журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно.

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в рекомендованных Index Medicus.

Примеры:

КНИГИ

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5-17
2. Ноздрачев АД. *Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы*. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8-89
3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44-50
4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465-478

ЖУРНАЛЫ

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер Арх* 1999; (6): 45-49
2. Davis LK, Angus RM, Calverley MA. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonare disease. *Lancet* 1999; 354 (15): 456-460
3. Zucchelli P, Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 2-5

Сведения об авторах печатаются на отдельном листе. Включают: фамилию, имя, отчество (полностью), место работы, должность, ученую степень и звание, полный почтовый адрес, номер телефона (с указанием кода города и, если статья представляется не из России, то и страны) каждого автора. Следует указать, с кем из авторов редакция может вести переписку и по возможности указать номер его факса и E-mail.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».

Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45861**; для предприятий и организаций – **45860**; годовая подписка – **47959**.

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%; text-align: center;">Абонемент на гэсту журнал</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">45860 индекс издания</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">НЕФРОЛОГИЯ наименование издания</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">количество комплектов:</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Куда почтовый индекс</td> <td style="text-align: center;">адрес</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Кому фамилия, инициалы</td> </tr> </table>	Абонемент на гэсту журнал	45860 индекс издания	НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		количество комплектов:		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12		Куда почтовый индекс	адрес	Кому фамилия, инициалы		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%; text-align: center;">Доставочная карточка на гэсту журнал</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">45860 индекс издания</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">НЕФРОЛОГИЯ наименование издания</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Стоимость подписки руб. коп.</td> <td style="text-align: center;">Количество комплектов</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">на 200 год по месяцам</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Куда почтовый индекс</td> <td style="text-align: center;">адрес</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Кому фамилия, инициалы</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Телефон:</td> </tr> </table>	Доставочная карточка на гэсту журнал	45860 индекс издания	НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		Стоимость подписки руб. коп.	Количество комплектов	на 200 год по месяцам		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12		Куда почтовый индекс	адрес	Кому фамилия, инициалы		Телефон:	
Абонемент на гэсту журнал	45860 индекс издания																												
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания																													
количество комплектов:																													
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12																													
Куда почтовый индекс	адрес																												
Кому фамилия, инициалы																													
Доставочная карточка на гэсту журнал	45860 индекс издания																												
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания																													
Стоимость подписки руб. коп.	Количество комплектов																												
на 200 год по месяцам																													
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12																													
Куда почтовый индекс	адрес																												
Кому фамилия, инициалы																													
Телефон:																													

Абонемент на газету журнал 47959 индекс издания количество комплектов: НЕФРОЛОГИЯ наименование издания <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <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> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													Доставочная карточка на газету журнал 47959 индекс издания НЕФРОЛОГИЯ наименование издания Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов на 200 год по месяцам <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <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> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы Телефон:	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																																						