

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY

Журнал “Нефрология”

Входит в “Перечень периодических научных и научно-технических изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук”.

SAINT PETERSBURG PAVLOV STATE
MEDICAL UNIVERSITY

NORTH-WEST NEPHROLOGY
AND DIALYSIS ASSOCIATION

«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 • № 3 • 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.Есаян, 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 • № 3 • 2004

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

ВЫШЛО В СВЕТ РУКОВОДСТВО “НАСТОЛЬНАЯ КНИГА ПО ПИТАНИЮ ДЛЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ”

Авторы: А.Г. Кучер, И.Г. Каюков, А.М. Есаян, Ю.А. Ермаков. Под редакцией профессора
А.В. Смирнова. – СПб: Знание, 2004. – 189 с. ISBN 5-7320-0732-6.

В книге, написанной ведущими специалистами Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, рассмотрены особенности лечебных диет для больных с хронической почечной недостаточностью в том числе получающим заместительную почечную терапию: гемодиализ и перитонеальный диализ нефротическим синдромом, диабетической нефропатией и после трансплантации почки. Значительное внимание уделено способам практического контроля за состоянием питания пациентов с хронической почечной недостаточностью. Даны конкретные рекомендации по организации питания больных. В книге приведено большое количество меню-раскладок соответствующих лечебных диет с рецептурой блюд.

Издание рассчитано в основном на пациентов с хронической почечной недостаточностью и их близких. Оно также может быть полезным для нефрологов, эндокринологов, диетологов, врачей общей практики, врачей-интернов и студентов старших курсов медицинских вузов.

Стоимость книги вместе с пересылкой – 120 руб. Для приобретения необходимо перевести указанную сумму почтовым переводом по адресу: 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17, НИИ Нефрологии, Вещевой Людмиле Юрьевне.

Возможны оптовые поставки.

Дополнительную информацию можно получить:

Телефон (812) - 234 - 35 - 20

Факс (812) - 234 - 91 - 91

E-mail: kaukov@pochtamt.ru

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

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации
по печати. Свидетельство № 016290 от 30.06.97.
Сдан в набор 28.06.2004. Подписан в печать 05.08.2004.
Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 7,25. 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

СМИРНОВ А.В., КАЮКОВ И.Г., ЕСАЯН А.М.,
ДОБРОНРАВОВ В.А., КУЧЕР А.Г., ТУГУШЕВА Ф.А.
Превентивный подход в современной нефрологии

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

КУЗЬМИН О.Б., ПУГАЕВА М.О., ЧУБ С.В.
Легкая дисфункция почек у больных с эссенциальной
гипертонией: клинические проявления
и лекарственная терапия

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

СПИРИДОНОВ В.Н., БОРИСОВ Ю.А., ЛЕВЫКИНА Е.Н.,
СУГЛОБОВА Е.Д.
Кислотная, осмотическая и ультразвуковая
резистентность эритроцитов больных, получающих
лечение регулярным гемодиализом

ВАСИЛЬЕВА И.А., БАБАРЫКИНА Е.В.,
ДОБРОНРАВОВ В.А.
Возрастные аспекты качества жизни у пациентов
на хроническом гемодиализе

МОИСЕЕВА С.Л., ИЕЖИЦА И.Н., СПАСОВ А.А.,
ЛЕДЯЕВ М.Я.
Новое в диагностике хронического пиелонефрита
у девочек

ФЕТИСОВА Н.В., ЛУКИЧЕВ Б.Г.
Роль модифицируемых факторов в развитии
труднокорректируемой артериальной гипертензии
при хронической почечной недостаточности

ЖДАНОВА Т.В., НАЗАРОВ А.В., ШАЛАЕВ В.А.,
МЕЛЯХ С.Ф.
Влияние показателей липидного спектра на эндотелий-
зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию
у больных с различной стадией хронической
почечной недостаточности

ИВАНОВ И.Г., ШИШКИН А.Н., ПЕТРОВА Н.Н.
Качество жизни и тип отношения к болезни у пациентов
с тяжелой сердечной недостаточностью
и микроальбуминурией на фоне терапии
ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента

МЕНШУТИНА М.А.
Сравнительная оценка реактивности сосудов,
как формы дисфункции эндотелия, у больных
атеросклерозом и хронической болезнью почек

МОСИНА Н.В., ЕСАЯН А.М., РУМЯНЦЕВ А.Ш.
Суточные ритмы артериального давления у больных
хроническим гломерулонефритом и диабетической
нефропатией в стадии хронической почечной
недостаточности

АМЕЛЕХИНА О.Е., БАБАХАНЫЯН Р.В., САФРАЙ А.Е.
Морфологическая оценка острых отравлений
бледной поганкой

Экспериментальные исследования

КИРИЛЛОВА Н.В., ДЕБЕЛЬ М.М.
Обмен каталазы у крыс при хроническом
гломерулонефрите

LEADING ARTICLE

7 SMIRNOV A.V., KAYUKOV I.G., ESSAIAN A.M.,
DOBRONRAVOV V.A., KUCHER A.G., TUGUSHEVA F.A.
Preventive approach in nephrology

REVIEWS AND LECTURES

15 KUZMIN O.B., PUGAEVA M.O., CHUB S.V.
Mild renal dysfunction in patients
with essential hypertension: clinical signs
and drug therapy

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

22 SPIRIDONOV V.N., BORISOV Yu.A., LEVYKINA E.N.,
SUGLOBOVA E.D.
Acidic, osmotic and ultrasonic resistance
of erythrocytes in regular hemodialysis
patients

32 VASILIEVA I.A., BABARYKINA E.V.,
DOBRONRAVOV V.A.
Age-related aspects of quality of life in patients
undergoing chronic hemodialysis treatment

37 MOISEEVA S.L., IEZHITSA I.N., SPASOVA A.A.,
LEDYAEV M.Ya.
The new in diagnostics of chronic
pyelonephritis in girls

42 FETISOVA N.V., LUKICHEV B.G.
Role of modifiable factors in the development
of difficult to correct arterial hypertension
in chronic renal failure

48 ZHDANOVA T.V., NAZAROV A.V., SHALAEV V.A.,
MELYAKH S.F.
The influence of lipid spectrum indices on the
endothelium-dependent and endothelium-independent
vasodilatation in patients with different stages of chronic
renal failure

52 IVANOV I.G., SHISHKIN A.N., PETROVA N.N.
The indices of life quality and patterns of attitude to
disease in patients with severe heart failure and
microalbuminuria against the background of treatment
with inhibitors of angiotensin converting enzyme

56 MENSHTUTINA M.A.
Comparative assessment of reactivity of the vessels
as a form of endothelial dysfunction in patients with
atherosclerosis and chronic kidney disease

62 MOSINA N.V., ESSAIAN A.M., RUMYANTSEVA A.Sh.
Circadian rhythms of arterial pressure in patients
with chronic glomerulonephritis and diabetic
nephropathy in the stage of
chronic renal failure

67 AMELEKHINA O.E., BABAKHANYAN R.V., SAFRAJ A.E.
Morphological assessment of acute poisonings with
pallid toadstool

Experimental investigations

70 KIRILLOVA N.V., DEBEL M.M.
Catalase metabolism in rats with chronic
glomerulonephritis

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ**Актуальные проблемы урологии**

БОРОВЕЦ С.Ю.

Влияние радикальной простатэктомии на функциональную активность почек у больных раком предстательной железы

КОРНЕЕВ И.А.

Активность ядрышковых организаторов и клиническое течение переходноклеточного рака мочевого пузыря

НОСКОВ Н.Ю.

Применение вобэнзима в комплексной терапии больных хроническим простатитом

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

КОНОШКОВА Р.Л., СМІРНОВ А.В., АЗОВЦЕВ Р.А., БОРОВСКАЯ Е.А., ВЛАДИМИРОВА Ю.Ф.

Случай кардиохирургического лечения ишемической болезни сердца у больного на хроническом гемодиализе

**ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПО НЕФРОЛОГИИ**

СМІРНОВ А.В., ЕСАЯН А.М., КАЮКОВ И.Г., КУЧЕР А.Г., ДОБРОНРАВОВ В.А., ТУГУШЕВА Ф.А.
Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек

ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

ШУЛУТКО Б.И.

Если существует почечная симптоматическая гипертензия, то каковы особенности ее лечения?

ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

ЕСАЯН А.М.

Оценка выраженности протеинурии

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

ЛАШУТИН С.В.

Мировая история гемодиализа

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

BOROVETSS.S.Yu.

Effects of radical prostatectomy on functional activity of the kidneys in patients with carcinoma of the prostate

KORNEEV I.A.

Activity of nucleolar organizers and clinical course of transitional cell carcinoma of the bladder

NOSKOV N.Yu.

Use of Vobenzyme in complex therapy of patients with chronic prostatitis

PRACTICAL NOTES

KONOSHKOVA R.L., SMIRNOV A.V., AZOVTSSEV R.A., BOROVSKAYA E.A., VLADIMIROVA Yu.F.

A case of cardiosurgical treatment of ischemic heart disease in patient on chronic hemodialysis

**PROGRAM OF CONTINUOUS
POSTGRADUATE EDUCATION ON
NEPHROLOGY**

SMIRNOV A.V., ESSAIA N.A.M., KAYUKOV I.G., KUCHER A.G., DOBRONRAVOV V.A., TUGUSHEVA F.A.
Current approaches to retarded progression of chronic kidney disease

DISCUSSION AND INFORMATION

SHULUTKO B.I.

If there is renal symptomatic hypertension - what are specific methods of its treatment?

QUESTIONS AND ANSWERS

ESSAIA N.A.M.

Assessment of the degree of proteinuria

HISTORY OF MEDICINE

LASHUTIN S.V.

World history of hemodialysis

© А.В.Смирнов, И.Г.Каюков, А.М.Есаян, В.А.Добронравов, А.Г.Кучер, Ф.А.Тугушева, 2004
УДК 616.613-084

*А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, А.М. Есаян, В.А. Добронравов, А.Г. Кучер,
Ф.А. Тугушева*

ПРЕВЕНТИВНЫЙ ПОДХОД В СОВРЕМЕННОЙ НЕФРОЛОГИИ

*A.V. Smirnov, I.G. Kayukov, A.M. Essaian, V.A. Dobronravov, A.G. Kucher,
F.A. Tugusheva*

PREVENTIVE APPROACH IN NEPHROLOGY

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

Ключевые слова: нефрология, превентивный подход, хроническая болезнь почек.

Key words: nephrology, preventive approach, chronic kidney disease.

Современная нефрология сталкивается, по крайней мере, с тремя очень важными проблемами. Во-первых, наблюдается фактическое увеличение количества больных с хронической почечной патологией. Это прежде всего определяется нарастанием заболеваемости сахарным диабетом, старением населения и, соответственно, ростом числа пациентов с повреждениями почек сосудистой природы [1]. Некоторые авторы уже расценивают прогрессивный рост числа таких пациентов как пандемию [2]. Во-вторых, результаты «этиологического» и «патогенетического» лечения большинства хронических болезней почек остаются неудовлетворительными. Несмотря на определенные успехи в этой области терапии, например хронического гломерулонефрита, все равно базируется на использовании тех же групп препаратов (кортикостероиды и цитостатики), которые известны более четырех десятков лет. Введение в практику некоторых новых представителей этих же фармакологических классов лекарств, например, циклоспорина А и новых схем применения уже известных препаратов кардинально не решило проблему [3]. Наконец, в-третьих, оба перечисленных выше фактора привели к нарастанию числа пациентов, которым требовалась заместительная почечная терапия (ЗПТ). Следует, однако, признать, что росту числа пациентов на ЗПТ способствовал и существовавший долгое время подход к вторичной профилактике терминальной почечной недостаточности у больных с хронической почечной патологией. Считалось, что поскольку рано или поздно применение ЗПТ все равно потребуется, то с достижением определенной степени снижения функции почек прибегать к каким-либо специаль-

ным методам замедления прогрессирования патологического процесса в почечной ткани нет необходимости. Кроме того, на протяжении последних десятилетий непрерывно улучшалось качество технологий ЗПТ, что вызвало резкое увеличение продолжительности жизни больных, получающих такие методы лечения. Все это привело к тому, что требовалось все больше и больше диализных мест или органов для трансплантации, катастрофически росли расходы. Достаточно сказать, что в США и Японии, количество пациентов, получающих ЗПТ, в настоящее время составляет более 1400 человек на 1 миллион населения. [1]. Организационные и финансовые проблемы, связанные с этим, начали превышать возможности даже высокоразвитых богатых стран. Проблема практически становилась тупиковой.

Выходу из сложившейся ситуации способствуют два момента. К настоящему времени достигнуты огромные успехи в раскрытии патогенетических механизмов прогрессирования хронических заболеваний почек. При этом особое внимание уделяется так называемым «неиммунным» факторам (функционально-адаптивным, метаболическим и др.). Такие механизмы в той или иной степени действуют при хронических поражениях почек любой этиологии, значимость их возрастает по мере уменьшения количества действующих нефронов и именно эти факторы во многом определяют скорость прогрессирования и исход заболевания [4–7].

Механизмы прогрессирования хронических заболеваний почек

Функционально-адаптивные механизмы

- Гиперперфузия и гиперфилтрация в клубочках

- Внутриклубочковая гипертензия
- Гипоперфузия почек
- Гипоксия интерстиция
- Нарушения почечного транспорта белка (протеинурия)

Структурно-клеточные адаптивные механизмы

- Увеличение диаметра капилляров клубочка
- Гипертрофия структур почек
- Дисбаланс между синтезом и деградацией матрикса соединительной ткани почек

- Гломерулосклероз
- Тубуло-интерстициальный склероз

Изменения экспрессии медиаторов клеточного и структурного повреждения

- Цитокины
- Факторы роста
- Пептиды (макромолекулы)

Метаболические и эндокринные механизмы

- Высокое потребление белка
- Дислиппротеидемия
- Нарушения минерального обмена
- Гиперпаратиреоидизм
- Гиперурикемия
- Анемия

Врожденные и генетические факторы

- Врожденное уменьшение количества нефронов
- Полиморфизм генов, контролирующих экспрессию нефротропных биологически активных веществ.

Не менее существенное значение имело выявление факторов риска развития и прогрессирования хронического патологического процесса в почечной ткани. Только при учете таких факторов, оценки их значимости и возможности воздействия на данный конкретный фактор (модифицируемости) можно эффективно осуществлять меры первичной и вторичной профилактики хронических заболеваний почек (схема 1).

Уточнение механизмов патогенеза и факторов риска дало возможность разработать вполне обоснованные схемы консервативной терапии и подходы к профилактике, позволяющие в какой-то мере предупреждать и достаточно эффективно контролировать течение болезни, реально отдалять начало ЗПТ, уменьшать количество летальных осложнений [4, 9–18 и мн. др.]. Сейчас появились и несомненные доказательства того, что адекватная терапия нефропротекторами у некоторых категорий больных заметно снижает расходы из-за отдаления начала ЗПТ [9].

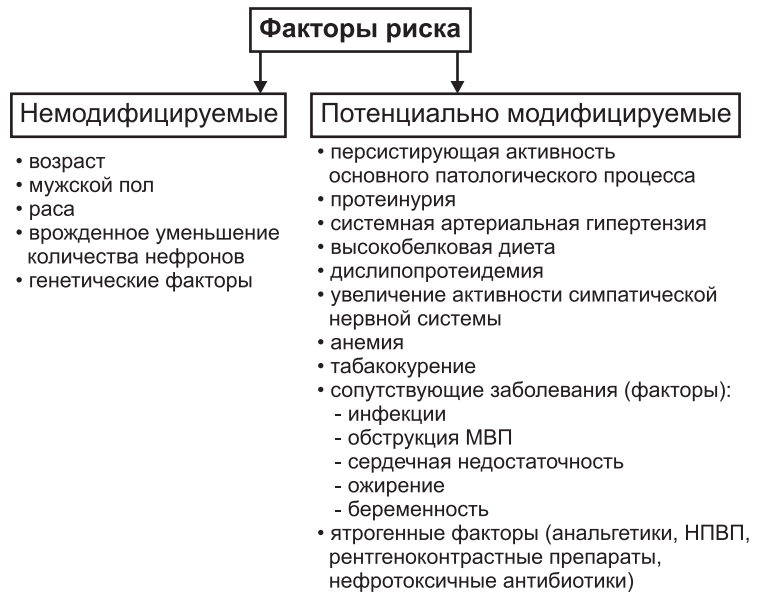


Схема 1. Факторы риска развития и прогрессирования хронических болезней почек [8].

Очевидно, что подход, направленный на предупреждение каких-либо негативных последствий любой патологии, является, по сути, превентивным подходом. В этом смысле современную нефрологию в значительной ее части можно считать нефрологией превентивной. Важно отметить, что принципы превентивной нефрологии (кроме нефропротекции) в своей большей части справедливы и для пациентов, получающих ЗПТ.

Превентивный подход может быть реализован по трем основным направлениям.

Основные направления превентивной нефрологии

- Нефропротекция
- Кардиопротекция
- Ранняя коррекция метаболических нарушений, возникающих при снижении функции почек

Нефропротекция, естественно, занимает одно из важнейших мест в современной превентивной нефрологии. Существующие на сегодняшний день подходы к нефропротекции хорошо известны. При этом эффективность части из них может считаться полностью подтвержденной с позиций современной доказательной медицины. Надежность же других нуждается пока в дополнительной проверке. Хотя есть достаточно оснований полагать, что они имеют серьезные шансы занять свое место в нефрологической практике. К первым относятся контроль уровня гипертензии с достижением целевых форм артериального давления (130/80 мм рт. ст. для большинства больных), применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов AT_1 -рецепторов к ангиотензину (AT_{1p} A) II, строгий контроль гликемии у паци-

ентов с СД и диабетической нефропатией [19]. Ко вторым – малобелковая диета и, возможно, неди-гидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов [20]. Последние, однако, вряд ли могут стать средством нефропротекции в виде монотерапии и скорее имеют перспективу при комбинированном использовании с ингибиторами АПФ или АТ₁Р. Заслуживает внимания, хотя и нуждается в дополнительной проверке эффективность сулодексида, гиполипидемических препаратов, применения активных форм витамина D₃ или эритропоэтина на преддиализных стадиях хронических заболеваний почек.

Особо следует подчеркнуть значимость кардиопротекции в современной превентивной нефрологии. Результаты многочисленных исследований и анализ существующих регистров пациентов с патологией почек четко свидетельствуют о том, что частота сердечно-сосудистых осложнений и летальность от них у таких больных намного выше, чем в общей популяции [21, 22].

С другой стороны, некоторые предварительные данные, полученные в нашей клинике Ю.А. Ермаковым, наводят на мысль о том, что у пациентов с почечной патологией чаще встречаются заболевания не только сердечно-сосудистой, но и других органов и систем. Это в частности касается органов дыхания или опухолей. Если такие результаты получают подтверждение, то не исключено, что список основных направлений превентивной нефрологии через некоторое время может быть расширен.

В теоретическом плане интересен еще один вопрос: о причинно-следственных связях между заболеваниями почек и патологией других органов и систем, в частности – сердечно-сосудистой. Далеко не всегда можно понять, то ли заболевание почек способствует развитию какой-либо другой патологии, то ли наоборот. С практической точки

зрения в большинстве случаев этот вопрос не столь важен. Пациент, безусловно, должен наблюдаться теми специалистами, профилю которых соответствует большая тяжесть той или иной патологии. Однако отсюда следует необходимость повышения квалификации врачей-нефрологов в смежных дисциплинах, а также врачей других специальностей в области нефрологии. Еще одним решением данной задачи может быть формирование новых специальностей, например, диабетолог-нефролог.

С практических позиций необходимость коррекции метаболических нарушений, неизбежно развивающихся при заболеваниях почек, никогда не вызывала сомнений. Например, любому нефрологу с мало-мальским опытом приходилось использовать бикарбонат натрия для уменьшения проявлений метаболического ацидоза у больных в сравнительно поздних стадиях патологии почек, прибегать к гемотрансфузиям при нефрогенной анемии, проводить заместительную терапию солями кальция в случае нередкой в этой ситуации гипокальциемии и т.д. Однако такая терапия рассматривалась в качестве симптоматической, хотя и позволяла несколько отдалить летальный исход от тех или иных осложнений почечной недостаточности. В настоящее время эти представления пересмотрены по двум причинам. Во-первых, широкое применение ЗПТ поставило вопрос о том, что пациент на диализ должен поступить максимально «сохранным», поскольку только в этом случае может быть получен должный эффект от применения заместительных методов лечения в плане физической, социальной реабилитации и качества жизни [23]. Достичь удовлетворительного состояния больного при начале ЗПТ можно в значительной степени при адекватной и своевременной коррекции нарушений метаболизма. Во-вторых, метаболические сдвиги, возникающие у пациентов с

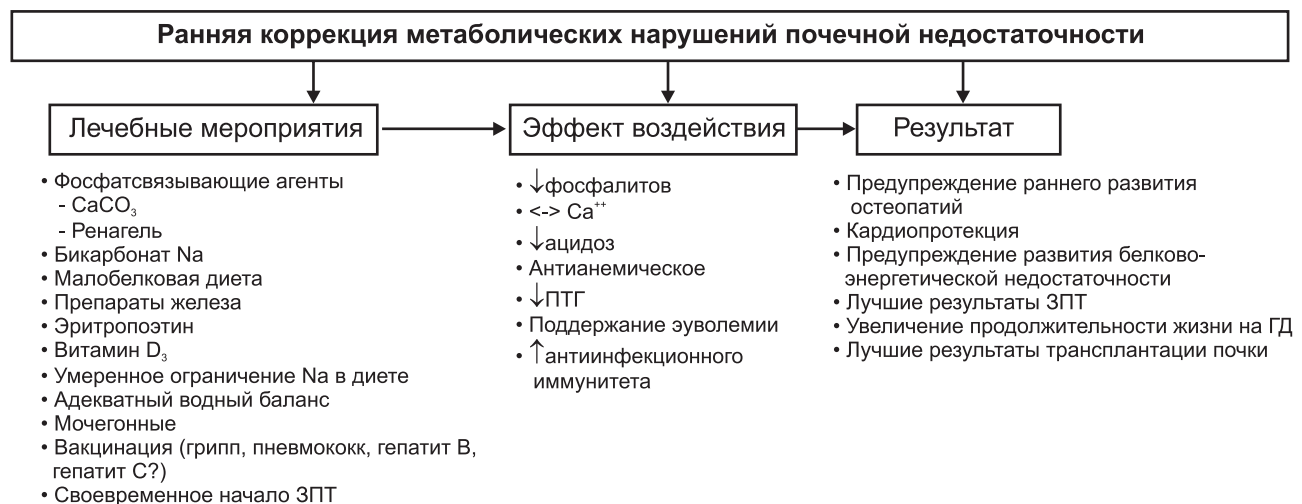


Схема 2. Коррекция метаболических нарушений.

хронической почечной патологией (например нарушения метаболизма липидов [6] или вторичный гиперпаратиреоз [8]) сами могут становиться причиной дальнейшего повреждения почечной ткани. Все это и перевело вопрос о ранней коррекции метаболических нарушений на новый уровень (схема 2).

Тем не менее непреодолимой границы между различными направлениями превентивной нефрологии не существует. Например, назначение ингибиторов АПФ является мощным средством не только нефропротекции, но и кардиопротекции. В свою очередь, коррекция нарушений метаболизма липидов будет приводить не только к профилактике атерогенеза у пациентов с хроническими заболеваниями почек (кардиопротекция), но, возможно и к уменьшению скорости нарастания склерозирования ткани почек (нефропротекция) и т.д. Движение по путям превентивной нефрологии, скорее, напоминает путешествие по лесным тропинкам, которые сходятся, пересекаются, потом разбегаются, чтобы сойтись вновь. Как бы то ни было, двигаясь по этим непростым дорогам необходимо прийти к конкретным целям.

Основные цели превентивной нефрологии

- Замедление темпов прогрессирования почечной недостаточности и отдаление времени начала ЗПТ

- Снижение смертности от сердечно-сосудистых причин на этапе лечения ЗПТ

- Улучшение качества жизни пациентов (социальная реабилитация)

- Улучшение результатов трансплантации почки.

Достижение этих целей, естественно, требует проведения целого комплекса мероприятий, которые не исчерпываются исключительно выполнением каких-либо обследований, назначением лекарственных препаратов или проведением тех или иных медицинских манипуляций. По сути, все эти меры – меры первичной и вторичной профилактики различных заболеваний соответствующих органов или систем, тесно связанных между собой по этиологии или патогенезу.

Первичная и вторичная профилактика заболеваний предусматривает:

- Патофизиологический подход на основе общности механизмов при различных нозологических формах заболевания

- Выделение факторов риска на основании популяционных и рандомизированных исследований

- Стратификацию факторов риска возникновения и прогрессирования заболеваний

- Мероприятия по ликвидации или коррекции факторов риска.

Здесь вновь уместно вернуться к проблеме понятия «фактор риска» в современной нефрологии. Один и тот же фактор может выступать в нескольких ипостасях. Самым ярким примером в данном плане является системная артериальная гипертензия. Высокий уровень АД может быть как причиной, так и осложнением развития патологического процесса в почечной ткани. При этом повышение системного артериального давления очень часто определяет не только скорость прогрессирования почечной патологии, но и большую вероятность появления кардиоваскулярных осложнений [19].

Помимо создания целого комплекса мер превентивный подход потребовал от нефрологов выработки и новых ориентиров, которые позволяли бы правильно выбирать те или иные вмешательства соответственно этапу развития заболевания. Как мы уже писали ранее [8], все это требовало выработки если не «единого языка», то хотя бы элементов «энциклопедического словаря медицинских терминов», в котором давались бы принятые всем нефрологическим сообществом единые трактовки самых основополагающих понятий клинической нефрологии.

Однако до последнего времени отсутствовали не только общепринятые рубрики различных стадий прогрессирования патологического процесса в почках, приводящего к тем или иным нарушениям их функции, но и одинаково понимаемая терминология в данной области. Особенно актуальной эта проблема была для зарубежных (англоязычных) нефрологов, которые для обозначения понятий, связанных с незначительным или умеренным снижением функции почек использовали около двух десятков терминов.

Некоторые термины, используемые для обозначения состояний со снижением СКФ:

- Chronic renal failure
- Chronic renal insufficiency
- Mild renal insufficiency
- Moderate chronic renal insufficiency
- Moderate or advanced renal insufficiency
- Severe renal insufficiency
- Renal dysfunction
- Renal failure
- Renal disease
- Renal insufficiency
- Predialysis
- Mildly elevated serum creatinine
- Chronic renal failure patients not on dialysis
- Pre-end-stage chronic renal failure

В любом случае оставался актуальным вопрос о выделении критериев, позволяющих по еди-

Таблица 1

Критерии определения хронической болезни почек

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

Примечание. СКФ - скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2

Классификация хронической болезни почек (NKF, USA)

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

ным принципам оценивать тяжесть заболевания почек, его прогноз, необходимость и целесообразность использования тех или иных терапевтических воздействий на определенных этапах развития болезни.

Наконец единая трактовка требовалась и для решения медико-социальных и медико-экономических проблем. Только на основе единых подходов и единой терминологии можно проводить адекватную оценку заболеваемости и распространенности тех или иных болезней, составлять соответствующие региональные и национальные регистры пациентов и на этой основе рассчитывать потребность в соответствующих методах лечения, а также планировать необходимые затраты.

Решение этих проблем предложил Национальный Почечный Фонд США (National Kidney Foundation – NKF). Для их разработки была создана группа экспертов, включая специалистов в области нефрологии, детской нефрологии, эпидемиологии, клинической лабораторной диагностики, диетологии, социальной деятельности, геронтологии, а также семейной медицины. В результате анализа многих публикаций по вопросам диагностики и лечения, оценки значимости ряда показателей в детерминации скорости прогрессирования заболеваний почек, терминологических понятий и согласований с представителями администрации было предложено понятие *хронической болезни почек* (ХБП – chronic kidney disease – CKD). Вводя концепцию ХБП эксперты рабочей группы NKF

преследовали ряд целей.

Основные цели рабочей группы по созданию концепции ХБП:

- Определение понятия ХБП и ее стадий вне зависимости от причины (этиологии) почечной недостаточности (заболевания).
- Выбор лабораторных показателей (методов исследования) адекватно характеризующих течение ХБП.
- Определение (изучение) связи между степенью нарушения функции почек и осложнениями ХБП.
- Стратификация факторов риска прогрессирования ХБП и возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

Экспертами NKF было предложено определение ХБП, которое основано на ряде критериев (табл. 1) [19].

Другими словами, хроническая болезнь почек может быть определена как «наличие повреждения почек или снижения уровня функции почек в течение трех месяцев или более, независимо от диагноза» [19].

Экспертами NKF была также предложена классификация ХБП, которая разделена на пять стадий в зависимости от выраженности снижения функции почек (табл. 2).

Вновь подчеркнем очень существенную, на наш взгляд, позицию, что отдельной строкой были выделены факторы риска развития и прогрессирования ХБП (см. табл. 2).

Поскольку концепция ХБП детально рассматривалась нами в одном из недавних сообщений [8], отметим здесь только несколько моментов, которые, по нашему мнению, наиболее важны с позиции превентивной нефрологии.

Понятие ХБП, не связанное с нозологическим диагнозом, не только не отменяет нозологического подхода к диагностике конкретного заболевания почек, но в ряде случаев подчеркивает его значимость. Последнее положение нашло подтверждение, например, в том, что группа разработчиков NKF сочла необходимым рекомендовать выработку отдельных рекомендаций ведения больных с диабетической нефропатией (ДН) [19]. Это, в частности, связано с тем, что существенной особенностью данной патологии является необходимость строжайшего контроля гликемии. Только при таком условии можно добиться эффекта от терапевтических воздействий, направленных на замедление снижения функции почек.

С другой стороны, ХБП не является формальным объединением хронических повреждений почек различной природы, как нередко полагают некоторые критики данной концепции. Причины выделения этого понятия гораздо глубже. Они базируются на единстве основных патогенетических механизмов прогрессирования патологического процесса в почечной ткани, общности многих факторов риска развития и прогрессирования заболевания и вытекающего отсюда способа терапии, первичной и вторичной профилактики. В этом смысле представление о ХБП сближается с такими общепризнанными сейчас понятиями, как ишемическая болезнь сердца или хроническая обструктивная болезнь легких [8].

Оценка тяжести (стадия) ХБП в классификации NKF оценивается по величине снижения уровня СКФ. Эксперты NKF справедливо сочли последний параметр (СКФ) наиболее полно и просто (в виде одного конкретного числового значения) отражающим функциональное состояние почек. Кроме того, он доступен для понимания, если не всех, то большинства практических врачей разных специальностей. Наконец, проведя весьма глубокое изучение литературных источников, разработчики из NKF показали, что именно между уровнем СКФ и наличием тех или иных проявлений или осложнений хронических заболеваний почек существуют наиболее тесные связи.

Для измерения СКФ предлагается использования наиболее простых способов, в том числе позволяющих обходиться без сбора мочи.

Обоснованным считается применение формулы D. W. Cockcroft и M. H. Gault [24]. Рекоменду-

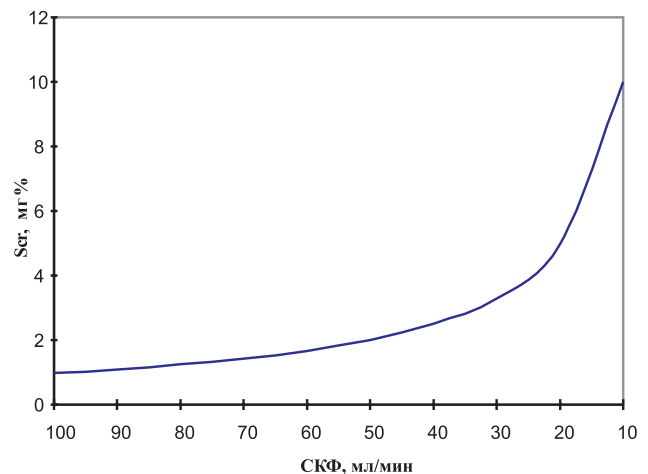


Рис. 1. Взаимоотношения между СКФ и концентрацией креатинина в сыворотке крови.

ется также использование полусуммы клиренсов креатинина и мочевины. Однако наилучшие результаты, о чем свидетельствуют и данные наших предварительных исследований, по-видимому, дает седьмой вариант из уравнений, выведенных в ходе контролируемого мультицентрового исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [25]. Эта формула позволяет оценивать величину СКФ исходя из концентраций креатинина, мочевины и альбумина в сыворотке крови, возраста пола и расы пациента. Предложен и упрощенный вариант уравнения MDRD, который требует знания только концентрации сывороточного креатинина, возраста, пола и расы больного. Последний способ по своим достоинствам мало отличается от MDRD, и очень удобен при массовых эпидемиологических исследованиях.

Следует заметить, что использование именно величины СКФ, как основной меры тяжести ХБП, а не, скажем, более привычного многим практическим врачам сывороточного креатинина имеет под собой еще ряд оснований. Здесь нет возможности рассматривать все ограничения концентрации сывороточного креатинина, как оценки СКФ. Отметим только один факт. Взаимоотношения между концентрацией креатинина и СКФ не линейны (рис. 1). Поэтому на ранних стадиях хронических заболеваний почек, при очень близких значениях уровней сывороточного креатинина величины СКФ могут различаться почти в два раза. В данной связи СКФ следует рассматривать как гораздо более чувствительный показатель функционального состояния почек [26].

Завершая обсуждение концепции ХБП в контексте принципов превентивной нефрологии, остановимся еще на одном вопросе, который уже поднимался одним из нас [27]. Речь идет о переводе английского термина *chronic kidney disease*



Рис.2. Современная стратегия превентивной нефрологии.

на русский язык. Дело в том, что многие отечественные нефрологи, в той или иной мере, приняв концепцию ХБП, применяют названия «хроническое почечное заболевание» или «хроническое заболевание почек», иногда используя даже эти термины во множественном числе. На наш взгляд данная проблема является отнюдь не праздной. Действительно, два русских однокоренных слова «болезнь» и «заболевание» иногда воспринимаются одинаково. Однако 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, как минимум, два фактора: во-первых, единые неиммунные механизмы прогрессирования процесса и, во-вторых, однотипные подходы к нефропротекции. Следовательно, правильнее будет «болезнь», а не «заболевание». Кроме того, в словарях, включая специальные, английское слово «*disease*» переводится как «болезнь» и не случайно. Слово состоит из приставки «*dis*», означающей «нарушение» и «*ease*», которое можно перевести как «покой», «свобода», «непринужденность». 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. В связи с этим понятие *chronic kidney disease* – хроническая болезнь почек сходно по значению с терминами: *ischemic heart disease* – ишемическая болезнь сердца; *coronary heart disease* – коронарная болезнь сердца, *chronic*

obstructive pulmonary disease – хроническая обструктивная болезнь легких.

Как бы то ни было, представление о ХБП весьма благожелательно воспринято мировым нефрологическим сообществом. Достаточно бегло просмотреть основные базы текущей мировой нефрологической литературы, чтобы убедиться в том, что словосочетание *chronic kidney disease* встречается в названии едва ли не каждой десятой статьи, посвященной различным проблемам клинической нефрологии. Представляется, что при реализации принципов превентивной нефрологии концепция ХБП также должна занять свое достойное место.

В заключение отметим, что внедрение в нефрологию принципов превентивного подхода требует целого ряда перемен связанных с организационными и финансовыми проблемами, переобучением специалистов, освоением новых технологий и, возможно, самое главное – с изменением «общественного сознания» многих врачей. Тем не менее современная стратегия превентивной нефрологии представляется достаточно разработанной (рис. 2) и есть надежда, что ее реализация окажет существенное положительное влияние на судьбу пациентов с такими тяжелыми заболеваниями, как заболевания почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17[Suppl 11]: 2-7
2. Norris K, Vaughn C. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1(1): 51-63
3. Goumenos DS, Kalliakmani P, Tsakas S et al. The remission of nephrotic syndrome with cyclosporin treatment does not attenuate the progression of idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 2004; 61(1):17-24
4. Есаян АМ. Тканевая ренин-ангиотензиновая система

почки. Новая стратегия нефропротекции. *Нефрология* 2002; 6(3): 8-16

5. Каюков ИГ, Есаян АМ, Кучер АГ, Ермаков ЮА. Роль функционально-гемодинамических механизмов в прогрессировании хронического гломерулонефрита. *Нефрология* 1998; 2(1): 7-13

6. Смирнов АВ. Дислипотеидемии и проблемы нефропротекции. *Нефрология* 2002; 6(2): 8-14

7. Рентц Дун Б, Андерсон Ш, Бреннер Б. Гемодинамические основы прогрессирования почечных болезней. Современная нефрология. II международный нефрологический семинар. М., 1997; 162-172

8. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17

9. Burgess ED, Carides GW, Gerth WC et al. Losartan reduces the costs associated with nephropathy and end-stage renal disease from type 2 diabetes: Economic evaluation of the RENAAL study from Canadian perspective. *Can J Cardiol* 2004; 20(6): 613-618

10. 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. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869

11. Ruilope LM, Segura J. Losartan and other angiotensin II antagonists for nephropathy in type 2 diabetes mellitus: a review of the clinical trial evidence. *Clin Ther* 2003; 25(12): 3044-3064

12. Fouque D, Wang P, Laville M, Boissel JP. Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1986-1992

13. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 250-256

14. Jafar TH, Schmid CH, Landa M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87

15. 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

16. Locatelli F, Del Vecchio L. How long can dialysis be postponed by low protein diet and ACE inhibitors? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 1360-1364

17. Locatelli F, Del Vecchio L, D'Amico M, Andrulli S. Is it the agent or the pressure level that matters for renal protection in chronic nephropathies? *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 [Suppl. 3]: S196-S201

18. Portoles J, Torralbo A, Martin P et al. Cardiovascular effect recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 541-548

19. Anonymous. Part 1. Executive summary. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [Suppl 1]: S17-S31

20. Добронравов ВА, Царькова ОВ. Блокаторы кальциевых каналов в нефропротекции. *Нефрология* 2004; 8(1): 7-21

21. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J et al. Cardiovascular risk in patients with early renal insufficiency: implications for the use of ACE inhibitors. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 2(3): 157-162

22. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM et al. Longitudinal follow-up study outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164(6): 659-653

23. Ravani P, Marinangeli G, Tancredi M, Malberti F. Multidisciplinary chronic kidney disease management improves survival on dialysis. *J Nephrol* 2003; 16(6): 870-877

24. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31-41

25. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction indication. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6): 471

26. Frequently asked questions about GFR estimation. <http://www.kidney.org>

27. Смирнов АВ. Хроническая болезнь почек или хроническое заболевание почек? *Нефрология* 2004; 8(1): 101-102

Поступила в редакцию 22.05.2004 г.

© О.Б.Кузьмин, М.О.Пугаева, С.В.Чуб, 2004
УДК [616.12-008.331.1:616.613]-08

О.Б. Кузьмин, М.О. Пугаева, С.В. Чуб

ЛЕГКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

O.B.Kuzmin, M.O.Pugaeva, S.V.Chub

MILD RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION: CLINICAL SIGNS AND DRUG THERAPY

Кафедра фармакологии Оренбургской государственной медицинской академии, Россия

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, легкая дисфункция почек, клинические проявления, лекарственная терапия.

Key words: essential hypertension, mild renal dysfunction, clinical signs, drug therapeutics.

Прогноз жизни больных с эссенциальной гипертензией во многом зависит от повреждения и нарушения функции внутренних органов: сердца, коронарных артерий, церебральных сосудов и почек. В связи с этим особо важное значение приобретает выявление ранних признаков дисфункции этих органов-мишеней, которые имеют не только прогностическое значение, но в значительной степени и определяют подходы к лекарственной терапии этого заболевания. Признаками легкой дисфункции почек являются микроальбуминурия (МА), снижение клиренса креатинина ниже 60–70 мл/мин и/или повышение его содержания в сыворотке крови более 132 мкмоль/л (1,5 мг/л) у мужчин и 124 мкмоль/л (1,4 мкмоль/л) у женщин [1–3]. Длительные контролируемые исследования, выполненные в последнее время, свидетельствуют о том, что МА, и особенно признаки легкой почечной недостаточности не только указывают на опасность дальнейшего прогрессирования гипертонической нефропатии, но и одновременно являются самостоятельными, прогностически неблагоприятными факторами повышенного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, которые необходимо учитывать при проведении антигипертензивной терапии больных с эссенциальной гипертензией.

Микроальбуминурия

МА является самым ранним доклиническим признаком повреждения почек. Она выявляется у 8–15% нелеченных больных с эссенциальной гипертензией [4, 5], хотя эти цифры могут варьировать в зависимости от критериев отбора пациентов, методики определения и оценки ее конечных показателей.

Развитие МА связано с нарушением обработки почками белков, циркулирующих в крови. У здорового человека в течение суток с мочой выделяется 50–80 мг белка, около 25% которого составляет альбумин. Главной причиной такой незначительной потери белка является функциональная избирательность клубочкового фильтра в отношении заряда и размера фильтруемых частиц. Прохождение через этот фильтр отрицательно заряженных молекул альбумина, имеющих диаметр всего около 3,6 нм, затруднено из-за наличия фиксированных отрицательных зарядов на поверхности эндотелия клубочковых капилляров, базальной мембраны и ножек подоцитов. Основная масса альбумина, прошедших клубочковый фильтр, реабсорбируется затем в проксимальных канальцах, где в течение нескольких минут метаболизируется протеолитическими ферментами в клеточных лизосомах и поступает обратно в мочу в виде продуктов пептидного распада, которые не фиксируются лабораторными методами исследования. В итоге почки экскретируют не более 5% профильтровавшихся в клубочках альбумина, который и определяет величину экскреции этого белка с мочой [6]. Первоначально возникающий дефект клубочкового фильтра в виде нарушения способности задерживать отрицательно заряженные молекулы сопровождается селективной потерей альбумина до уровня 200 мг/сут. Дальнейшее нарастание выделения белков с мочой происходит уже в основном за счет снижения способности клеток проксимальных канальцев реабсорбировать и метаболизировать микроглобулины, лизоцим и другие более крупные белки. Величина протеинурии

Таблица 1

Клинические показатели микроальбуминурии и явной протеинурии

Показатель	Единица измерения	Норма	Микроальбуминурия	Явная протеинурия
24-часовая экскреция альбуминов с мочой	мг / сут	< 30	30 -300	> 300
Скорость экскреции альбуминов с мочой	мкг / мин	< 20	20 -200	> 200
Отношение альбумин / креатинин в моче	мг / ммоль	< 3,5	3,5 -35	> 35 ^a
		< 2,5	10 - 25	> 25 ^b

^a - K. Wachtell et al., 2002 [7], ^b - R. Donnelly, R. Rea, 2003 [8].

Таблица 2

Частота выявления легкой почечной недостаточности у больных с артериальной гипертензией [18]

Клиническое исследование	Количество больных	C _{cr} < 60 – 70 мл/мин (%)	P _{cr} > 132 мкмоль/л у мужчин и 124 мкмоль/л у женщин (%)
HOT	18790	12,3	2,5
INSIGHT	6321	29,3	3,1
Обследование в 47 госпиталях Испании	3822	24,6	12,1
HOPE	9173	36,4	10,5

C_{cr} - клиренс креатинина, рассчитанный по формуле D.W. Cockcroft, M.H. Gault [19], P_{cr} - концентрация креатинина в сыворотке крови.

поэтому адекватно отражает тяжесть нефропатии, формирующейся при гипертоническом нефросклерозе и других поражениях почек. Для ее оценки, помимо определения 24-часовой экскреции альбумина, сейчас широко применяются упрощенные лабораторные тесты, основанные на изучении содержания белка в первой утренней порции мочи. Результаты этих тестов равнозначны данным, выявляемым при обычном анализе суточной мочи (табл.1).

Между МА и ранними признаками поражения внутренних органов у больных с эссенциальной гипертензией имеется тесная связь. Существование ее впервые было установлено при обследовании относительно небольших групп пациентов, в которых проводились скрининговые исследования МА и сопутствующих ей изменений геометрии и сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) сердца и субклинических проявлений атеросклеротического повреждения коронарных, сонных и бедренных артерий [9, 10]. Аналогичные данные были выявлены и в более масштабном исследовании LIFE, в одном из фрагментов которого анализировались взаимоотношения МА с нарушениями геометрии ЛЖ, известными как факторы риска повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В него были включены 833 пациента с артериальной гипертензией, среди которых у 279 лиц была обнаружена МА, а 49 имели явную протеинурию. При обследовании этих больных выяснилось, что эксцентрическая и концентрическая гипертрофия ЛЖ встречается у 28% лиц с МА и 6,5% пациентов с явной протеинурией, в то время как значения этого показателя в группах сравнения составляли соответственно всего 9% и 1% [11].

Существование связи между МА, гипертрофией ЛЖ и другими ранними проявлениями поражения сердца и сосудов уже предполагает возможность использования ее исходных показателей для прогноза жизни у лиц с артериальной гипертензией. В последнее время это предположение получило прямое подтверждение в длительных контролируемых исследованиях, проведенных для выяснения прогностического значения МА в этой категории больных.

Одним из них стало проспективное исследование MONICA, выполненное на 2085 больных с артериальной гипертензией без первоначальных признаков ишемического повреждения сердца и нарушения функции почек, которое продолжалось около 9 лет и показало, что в группе лиц с МА риск клинических проявлений ИБС возрастает в 3,5 раза и не зависит от пола, возраста, величины АД, содержания липидов в крови, курения или применения статинов в качестве антиатеросклеротических средств [12].

В другом клиническом наблюдении, длившемся 8 лет и включавшем 144 пожилых больных без предшествующих сердечно-сосудистых осложнений, было установлено, что, несмотря на адекватный лекарственный контроль уровня АД, нарушения мозгового кровообращения и другие проявления сердечно-сосудистых осложнений отмечаются у 18% пациентов с МА, в то время как величина этого показателя в группе больных с нормоальбуминурией не превышает 7,2% [13].

Неблагоприятные для прогноза жизни результаты были получены и в полномасштабном исследовании LIFE при 4-летнем наблюдении за динамикой альбуминурии и показателями сердеч-

но-сосудистой заболеваемости и смертности у 8206 больных с гипертрофией ЛЖ, обусловленной артериальной гипертензией диабетического и недиабетического происхождения. Для оценки микроальбуминурии использовалось отношение альбумин / креатинин в моче, с помощью которого МА была выявлена у 23%, а явная протеинурия у 4% всех обследованных лиц. Проведенный в конце наблюдения анализ показал, что в группе больных с гипертензией II-III стадии, несмотря на проводимую антигипертензивную терапию, риск инфаркта миокарда возрастает на 45%, инсульта на 51%, общей смертности на 75,2% и смерти от сердечно-сосудистых причин на 97,7% при каждом 10-кратном приросте величины этого показателя [14].

О тесной корреляции МА с динамикой общей смертности свидетельствуют также результаты продолжавшегося 4,3 года исследования HUNT, в котором участвовало 2037 мужчин и 3062 женщины с леченной артериальной гипертензией. Выявление у таких больных МА сопровождалось достоверным увеличением риска смерти от всех причин в 1,6 раза у мужчин и в 1,5 раза у женщин, что указывает на существование половых различий во влиянии МА на прогноз жизни больных с эссенциальной гипертензией [15].

Легкая почечная недостаточность

Клиническими признаками легкой почечной недостаточности являются снижение клиренса креатинина менее 60-70 мл/мин и/или увеличение его уровня в сыворотке крови более 132 мкмоль/л (1,5 мг/дл) у мужчин и 124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) у женщин [1-3]. В табл. 2 суммированы данные о частоте ее выявления в популяции больных с артериальной гипертензией, включавшей незначительное количество пациентов с сахарным диабетом, в крупномасштабных исследованиях HOT [1], INSIGHT [16] и обследовании, проведенном в 47 госпиталях Испании [17]. Выявленные цифры достаточно красноречивы, если учесть, что в исследовании HOT участвовали больные, у которых благодаря предшествующей антигипертензивной терапии поддерживался адекватный контроль уровня АД. Для сравнения приведены сведения о числе случаев легкой почечной недостаточности в исследовании HOPE, в которое были включены 9173 в основном нормотензивных лиц, среди которых было около 37% больных сахарным диабетом [3]. Еще более впечатляющими оказались результаты обсервационного исследования PHENOMEN, посвященного верификации предшествующей врачебной оценки функции почек у 8650 больных с леченной и нелеченной артериальной гипертензией.

Если лечащие врачи определили функцию почек как нормальную у 87% пациентов, то их более целенаправленное обследование в течение ближайших 12 месяцев показало, что в действительности 51% из них имеет недостаточность почек разной степени тяжести. У 28% из них была выявлена легкая ($C_{cr} = 60-80$ мл/мин), у 22% – средняя ($C_{cr} = 30-60$ мл/мин) и у 1% – тяжелая ($C_{cr} < 30$ мл/мин) почечная недостаточность [20].

Для легкой почечной недостаточности характерна еще более тесная связь дисфункции почек с ранними признаками поражения сердечно-сосудистой системы и смертностью от сердечно-сосудистых причин. Это было достаточно убедительно продемонстрировано в ряде недавних клинических исследований, проведенных в популяции больных с легкой и умеренной артериальной гипертензией.

В одном из них изучалось соотношение легкой дисфункции почек, оцениваемой по снижению клиренса креатинина ниже 60-70 мл/мин и/или повышению выделения белка с мочой до уровня МА, с частотой выявления у 934 больных с артериальной гипертензией ранних проявлений поражения сердца и сосудов. У 18% из них была обнаружена легкая почечная недостаточность, у 49% – гипертрофия ЛЖ и у 26% – утолщение интимы и меди сонных артерий. В группе из 168 лиц с нарушенной функцией почек отмечалось более значительное увеличение массы ЛЖ с одновременным достоверным приростом толщины интимы и меди каротидных сосудов. Проведенный расчет показал, что у таких больных риск повреждения этих органов-мишеней возрастает на 20% при уменьшении объема клубочковой фильтрации на каждые 10 мл/мин и на 30% при увеличении на 0,2 мг/ммоль логарифма отношения альбумин / креатинин в моче [21].

В исследовании HOT, продолжавшемся 3,8 года, участвовало 18 790 лиц с артериальной гипертензией, которые были разделены на две группы сравнения с учетом исходного уровня клубочковой фильтрации и содержания креатинина в крови. Всем больным проводилась антигипертензивная терапия антагонистом кальция фелодипином, к которому при необходимости достижения целевого значения АД добавлялись ингибиторы АПФ, I-адреноблокаторы и диуретики. Несмотря на адекватный контроль уровня АД ($< 140/85$ мм рт. ст.), между группами пациентов с нормальной и нарушенной функцией почек были обнаружены существенные различия как в частоте сердечно-сосудистых осложнений, так и в показателях сердечно-сосудистой и общей смертности (табл. 3). Наиболее неблагоприятным признаком дисфункции почек у больных оказалось повышенное (> 132 мкмоль/л) содержание в крови

Таблица 3

Влияние исходного уровня скорости клубочковой фильтрации и концентрации креатинина в сыворотке крови на частоту сердечно-сосудистых осложнений и смертность больных с артериальной гипертензией в исследовании HOT [1]

Показатель	C _{cr} мл/мин		Относительный риск	P _{cr} мкмоль/л		Относительный риск
	> 60 n = 15770	< 60 n = 2821		≤ 132 n = 18128	≥ 132 n = 470	
Инфаркт миокарда и другие сердечно-сосудистые осложнения	8,5 ^a	16,0	1,58 ^b	9,2	27,0	2,05 ^b
Сердечно-сосудистая смертность	3,2	7,3	1,80 ^b	3,5	16,4	3,24 ^b
Общая смертность	7,1	14,9	1,65 ^b	7,8	29,3	2,86 ^b

C_{cr} - клиренс креатинина, P_{cr} - концентрация креатинина в сыворотке крови, ^a - число случаев на 1000 больных в год, ^b - p < 0,001.

креатинина, при котором риск смерти от сердечно-сосудистых причин и общей смертности увеличивается соответственно в 3,24 и 2,86 раза [1].

В исследовании Syst-Eur trial, включавшем 4695 пожилых лиц с изолированной систолической гипертензией, оценивалось влияние скрытой дисфункции почек на исходы болезни за 2-летний период наблюдения. Больные были рандомизированы по величине концентрации креатинина в крови на 5 групп со средними значениями этого показателя от 68,9 до 115,4 мкмоль/л и по уровню протеинурии на 3 группы, состоявшие из пациентов с нормальбуминурией, МА и явной протеинурией. Динамическое наблюдение за этими группами больных показало, что по мере нарастания содержания креатинина в крови происходит постепенное увеличение, а затем резкий и достоверный прирост сердечно-сосудистой и общей смертности. Так, если при концентрации креатинина в крови 96,1 мкмоль/л смертность от сердечно-сосудистых причин и общая смертность составили 25 и 49 случаев на 1000 больных в год, то при его содержании 115,4 мкмоль/л величина этих показателей достоверно возросла соответственно в 2,0 и 1,86 раза. Достаточно чувствительным индикатором повышенного риска оказалась также потеря белка с мочой, превышающая его нормальные величины. Если сердечно-сосудистая и общая смертность в контрольной группе из 4222 лиц к концу наблюдения была 2,8 и 5,5%, то в группе из 433 пациентов с МА и явной протеинурией ее значения составили соответственно 5,5% и 10,8% [22].

В связи с этим становится очевидным, что легкая дисфункция почек, клинически проявляющаяся в МА, снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 60-70 мл/мин и/или превышении верхней границы физиологических колебаний концентрации креатинина в крови, является у больных с эссенциальной гипертензией не только признаком формирующейся

нефропатии, но и прогностически неблагоприятным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и повышенной смертности. Эти положения нашли отражение в последних рекомендациях по ведению больных с артериальной гипертензией, опубликованных в 2003 г. Эксперты, подготовившие 7-й доклад Объединенного комитета по профилактике, распознаванию, оценке и лечению повышенного АД (США), включили МА и скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин в перечень основных факторов сердечно-сосудистого риска наряду с высоким АД, курением, дислипидемией, возрастом, ожирением, сахарным диабетом и другими [23]. В европейских рекомендациях по ведению гипертензии МА (30-300 мг/сут, отношение альбумин / креатинин в моче ≥ 2,5 мг/ммоль для мужчин или ≥ 3,5 мг/ммоль для женщин) и содержание креатинина в крови более 115 мкмоль/л (1,3 мг/дл) у мужчин и 106 мкмоль/л (1,2 мг/дл) у женщин рассматриваются как неблагоприятные факторы, способные ухудшить прогноз жизни больных с артериальной гипертензией. Выявление у таких больных явной протеинурии (> 300 мг/сут) и/или концентрации креатинина в крови выше 132 мкмоль/л (1,5 мг/дл) для мужчин и 124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) для женщин рассценивается уже как проявление хронического почечного заболевания, имеющего высокий риск сердечно-сосудистой смертности и требующего дополнительной лекарственной коррекции [24].

Механизмы связи легкой дисфункции почек с повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности

Выяснение этого вопроса прямо связано с определением роли почек в механизмах сердечно-сосудистого континуума (непрерывного развития сердечно-сосудистых заболеваний), патогенетической основой которого является нарастающий нейрогуморальный дисбаланс, проявляющийся в

преобладании избыточной активности симпатической (СНС), ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и других сосудосуживающих нейрогуморальных систем, регулирующих сердечно-сосудистый гомеостаз организма. Почки являются при этом одним из основных органов-мишеней, которые наряду с сердцем и сосудами непосредственно вовлекаются в патогенез сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и других заболеваний сердечно-сосудистой системы [25–27].

В повреждении сердца и других органов при эссенциальной гипертензии ведущее значение имеют системная гипертензия и дисбаланс нейрогуморальных систем, которые ведут к их структурно-функциональной перестройке, проявляющейся первоначально в гипертрофии ЛЖ и других ранних клинических симптомах. Избыточная активность локальной почечной РАС у таких больных уже на ранних этапах заболевания вызывает увеличение давления в клубочковых капиллярах, которое выявляется еще до повышения системного АД [28]. Внутриклубочковая гипертензия сопровождается механическим повреждением фенестрированного эндотелия, подоцитов, покрывающих наружную поверхность базальной мембраны, и мезангиальных клеток клубочков. В результате в подоцитах угнетается синтез ДНК и развиваются процессы апоптоза, снижающие количество этих клеток в структуре клубочкового фильтра [29]. Одновременно в мезангиальных клетках возрастает продукция аутокринно действующих хемокинов и факторов роста, включая MCP-1 и TGF- β_1 , которые ускоряют процессы их пролиферации и избыточной аккумуляции мезангиального матрикса [30]. Ближайшим следствием этих процессов является нарушение проницаемости клубочкового фильтра для макромолекул с увеличением потери с мочой альбуминов и других плазменных белков. В связи с этим МА, так же как и другие ранние признаки повреждения органов-мишеней, можно рассматривать у больных с эссенциальной гипертензией как клинические проявления неблагоприятного сочетания выраженного нейрогуморального дисбаланса с повышенным АД, которое ускоряет развитие фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. Связующим звеном между МА и повышенным сердечно-сосудистым риском у таких больных может быть избыточная продукция VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста), который не только увеличивает проницаемость стенки сосудов, способствуя геморагическим и атеросклеротическим процессам, но и повышает в почках проницаемость клубочкового фильтра [31].

Дальнейшее прогрессирование гипертонической нефропатии ведет к появлению признаков почечной недостаточности, которая уже сама по себе оказывает неблагоприятное влияние на нейрогуморальный статус больных, способствуя повышению АД и увеличению риска смерти от сердечно-сосудистых причин. Сейчас установлено, что почки являются не только объектом воздействия СНС, но и сенсорным органом, который с помощью афферентной импульсации изменяет функциональную активность ее центральных структур. Благодаря этому по мере нарастания почечной недостаточности в почках снижается чувствительность хемотрансдукторов, контролирующих состав и гидростатическое давление интерстициальной жидкости, которая сопровождается рефлекторным усилением симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему и почки, осложняющим течение основного заболевания [32, 33].

Таким образом, повреждение почек при эссенциальной гипертензии способствует более значительному нарушению нейрогуморального баланса, которое ускоряет процессы развития сердечно-сосудистых осложнений и повышает риск смерти от сердечно-сосудистых причин. В связи с этим следует говорить о существовании кардиоренального континуума, обеспечивающего патогенетическое взаимодействие сердца, сосудов и почек в ходе непрерывного развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Особенности антигипертензивной терапии больных с легкой дисфункцией почек

Выявление ранних признаков повреждения почек указывает на необходимость их дополнительной лекарственной коррекции для снижения риска прогрессирования почечной недостаточности, развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшения прогноза жизни больных. Подобный подход к лечению эссенциальной гипертензии представляется вполне оправданным, так как применение антигипертензивных средств без учета их влияния на почки не всегда приводит к желаемым результатам. Главными целями нефропротективной терапии являются при этом устранение внутриклубочковой гипертензии и ослабление неблагоприятного влияния на почки дисбаланса нейрогуморальных систем, который может существенно отличаться у пациентов с солерезистентной и солечувствительной формами заболевания [27].

Для достижения первой цели необходим прежде всего строгий контроль уровня АД, который в значительной степени определяет выраженность

нефропротективного действия проводимой лекарственной терапии. Если целевым уровнем для большинства пациентов с артериальной гипертензией является АД менее 140/90 мм рт. ст., то у больных с явными признаками легкой почечной недостаточности его необходимо снижать ниже 130/80 мм рт. ст., а при наличии протеинурии более 1 г/сут – менее 125/75 мм рт. ст. Практически всем больным требуется комбинация антигипертензивных средств, при которой в качестве препарата второго ряда обычно рекомендуется тиазидный диуретик, хотя могут быть использованы и другие лекарственные средства, включая блокаторы кальциевых каналов. Петлевые диуретики назначают, если уровень креатинина в крови превышает 176 мкмоль/л (2 мг/дл) [23, 24].

Важным условием эффективной нефропротекции у больных с эссенциальной гипертензией является также подавление избыточной активности почечной РАС, которая непосредственно участвует в развитии и прогрессировании гипертонической нефропатии при всех формах заболевания. В связи с этим в комбинацию препаратов обязательно должны включаться ингибиторы АПФ, которые обладают выраженными нефропротективными свойствами и способны при длительном применении эффективно снижать МА, явную протеинурию и другие проявления почечной недостаточности не только у гипертензивных больных с сахарным диабетом I типа, но и у пациентов с гипертоническим нефросклерозом [34–36].

Современные рекомендации по ведению больных с артериальной гипертензией, имеющих поражение почек, основаны главным образом на данных, полученных в популяции гипертензивных больных с диабетической нефропатией. Между тем механизм формирования гипертонической нефропатии имеет ряд существенных отличий, включая явную неоднородность нейрогуморального статуса у пациентов с солерезистентным и солечувствительным фенотипами заболевания. Поэтому у больных с эссенциальной гипертензией необходимы дальнейшие клинические исследования для оценки нефропротективных свойств различных групп нейрогуморальных модуляторов и определения новых подходов к лекарственной коррекции легкой почечной недостаточности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in the hypertensive subjects of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (2): 218-225
2. Ruilope LM, Palmer C, de Leeuw P et al. Evaluation of different parameters of renal function as a predictors of primary outcome in the INSIGHT study. *J Hypertens* 2001; 12 [Suppl 2]: 223

3. Mann JFE, Gerstein HC, Poque J et al. Renal insufficiency as predictor of cardio-vascular outcomes and impact of ramipril: The HOPE randomization trial. *Ann Intern Med* 2001; 134 (8): 629-636
4. Palatini P, Graniero GR, Mormino P et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in stage I hypertension. Results from Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study (HARVEST). *Am J Hypertens* 1996; 9 (4): 334-341
5. Pontremoli R, Sofia A, Ravera M et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension: The MAGIC Study. Microalbuminuria: A Genoa Investigation on Complication. *Hypertension* 1997; 30 (5): 1135-1143
6. Osicka TM, Comper WD. Protein degradation during renal passage in normal kidney is inhibited in experimental albuminuria. *Clin Sci* 1997; 93 (1): 65-72
7. Wachtell K, Olsen MH, Dahlöf B et al. Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hypertens* 2001; 20 (3): 353-355
8. Donnelly R, Rea R. Microalbuminuria: how informative and reliable are individual measurements? *J Hypertens* 2003; 21 (7): 1229-1233
9. Pontremoli R, Ravera M, Bezante GP et al. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hypertens* 1999; 17 (7): 993-1000
10. Terpstra WF, May JF, Smit AJ et al. Microalbuminuria is related to marked end organ damage in previously untreated elderly hypertensive patients. *Blood Press* 2002; 11 (2): 84-90
11. Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH et al. Urine albumin / creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. Losartan Intervention for Endpoint Reduction. *Am Heart J* 2002; 143 (2): 319-326
12. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S et al. Arterial hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35 (4): 898-903
13. Nakamura S, Kawano Y, Inenaga I et al. Microalbuminuria and cardiovascular events in elderly hypertensive patients without previous cardiovascular implications. *Hypertens Res* 2003; 26 (8): 603-608
14. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003; 139 (11): 901-906
15. Romundstad S, Holmen J, Hallan H et al. Microalbuminuria and all-cause mortality in treated hypertensive individuals: does sex matter? The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Circulation* 2003; 108 (22): 2783-2789
16. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in International Nifedipine GITS study: Intervention as a goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356 (9228): 366-372
17. Luque V, Garsia-Robles R, Tamargo J, Ruilope LM. Blood pressure control in hospital located hypertension units [Abstract]. *Hypertension* 2001; 37: 1030.
18. Ruilope LM. The kidney as a sensor of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 [Suppl 3]: S165-S168
19. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16 (1): 31-41
20. Vounier-Vehier C, Amah G, Duquenoy S et al. Is assessment of kidney involvement in patients with essential hypertension satisfactory? General medical observation results of national study (PHENOMEN). *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003; 96 (7-8): 792-799
21. Leoncini G, Viazzi F, Parodi D et al. Mild renal dysfunction and cardiovascular risk in hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 [Suppl 1]: S88-S90
22. de Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur Trial. *J Am*

Soc Nephrol 2002; 13 (9): 2213-2222

23. Chobanian A, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42 (6): 1206-1252

24. Guidelines Committee. 2003 European Society of hypertension / European Society of cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21 (6): 1011-1053

25. Кузьмин ОБ, Пугаева МО. Дисфункция почки при хронической сердечной недостаточности: теоретические и клинические аспекты. *Нефрология* 2003; 7 (2): 31-37

26. Кузьмин ОБ. Дисфункция почек при сердечной недостаточности и ее лекарственная коррекция. Медицина, М., 2003; 152

27. Кузьмин ОБ, Пугаева МО. Нейрогуморальный дисбаланс как причина дисфункции почек при первичной артериальной гипертензии. *Нефрология* 2004; 8 (1): 19-25

28. 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

29. Durvasula RV, Petermann AT, Hiromura K et al. Activation of local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain. *Kidney Int* 2004; 65 (1): 30-39

30. Gruden G, Zonca S, Hayward A et al. Mechanical stretch induced fibronectin and TGF- β_1 in human mesangial cells is p38 mitogen-activated protein kinase dependent. *Diabetes* 2000; 49 (4): 655-661

31. Asselbergs FW, de Boer RA, Diercks GF et al. Vascular endothelial growth factor: the link between cardiovascular risk factors and microalbuminuria? *Int J Cardiol* 2004; 93 (2-3): 211-215

32. Ciriello J, de Oliveira CV. Renal afferents and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4 (2): 136-142

33. Augustyniak RA, Tuncel M, Zhang W et al. Sympathetic overactivity as a cause of hypertension in chronic renal failure. *J Hypertens* 2002; 20 (1): 3-9

34. Арутюнов ГП, Чернявская ТК, Лукичева ТИ. Микроальбуминурия: клинические аспекты и пути медикаментозной коррекции. *Клин фарм тер* 1999; 8 (3): 23-28

35. Douglas J G, Agodoa L. ACE inhibition is effective and renoprotective in hypertensive nephrosclerosis: the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) trial. *Kidney Int* 2003; 83 (Suppl): S74-S76

36. Ruilope LM. New European guidelines for the management of hypertension: what is relevant for the nephrologists? *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (3): 524-528

Поступила в редакцию 17.04.2004 г.

© В.Н.Спиридонов, Ю.А.Борисов, Е.Н.Левыкина, Е.Д.Суглобова, 2004
УДК [616.61-008.64-036.12-085.38:612.11.6]:612.014.462.1+616-073.4

В.Н. Спиридонов, Ю.А. Борисов, Е.Н. Левыкина, Е.Д. Суглобова

КИСЛОТНАЯ, ОСМОТИЧЕСКАЯ И УЛЬТРАЗВУКОВАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ РЕГУЛЯРНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

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

ACIDIC, OSMOTIC AND ULTRASONIC RESISTANCE OF ERYTHROCYTES IN REGULAR HEMODIALYSIS PATIENTS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Целью настоящего исследования являлась попытка оценить реакцию эритроцитов на уремию и лечение гемодиализом на основе многолетнего изучения различных типов гемолиза. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 108 больных с хронической почечной недостаточностью (66 мужчин и 42 женщин; средний возраст равнялся $43,29 \pm 1,22$ года.). Больные получили 200 сеансов стандартного бикарбонатного диализа. Контрольную группу образовали здоровые люди в количестве 27 человек (мужчин – 17, женщин – 12), средний возраст которых составил $46,2 \pm 3,1$ года. Изучено время кислотного, осмотического и ультразвукового гемолиза, а также осмотическая резистентность эритроцитов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Время кислотного гемолиза у больных до начала сеанса гемодиализа удлинено на 33,8% по сравнению с этим же показателем для контрольной группы ($t=12,4$; $p<0,001$). Несмотря на то, что в результате сеанса гемодиализа время кислотного гемолиза сократилось на 11,8%, оно продолжало превышать показатель контрольной группы на 18% ($t=7,3$; $p<0,001$). Осмотическая резистентность у больных перед диализом на 6,5% превышала норму ($t=2,35$; $p<0,05$), а после диализа она достоверно увеличилась на 9,23% ($t=5,04$; $p<0,001$). Длительность осмотического и ультразвукового гемолиза до и после диализа достоверно не отличалась от аналогичных показателей контрольной группы. Выявлена слабая отрицательная связь между временем кислотного гемолиза и содержанием кальция и альбумина в плазме крови пациентов после сеанса гемодиализа. Коэффициенты корреляции составили $-0,206 \pm 0,070$ ($t=2,96$; $p<0,01$) и $-0,216 \pm 0,069$ ($t=3,11$; $p<0,001$) соответственно. В первый фактор с наибольшим весом вошли показатели артериального давления до и после сеанса гемодиализа, отражающие состояние сердечно-сосудистой системы пациентов. Вторая компонента с удельным весом чуть более 8% характеризует эффективность сеанса гемодиализа. В третий фактор вошли концентрации альбумина и холестерина в плазме крови. Четвертый фактор скомпонован из показателей, связанных исключительно с кислотной и ультразвуковой резистентностью эритроцитов. Лишь в девятый фактор вошли показатели осмотической резистентности. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При анализе полученных данных о резистентности эритроцитов к кислотному и осмотическому гемолизу, отражающих функциональное состояние красных кровяных клеток в целом и, в частности, их плазматических мембран, выявлено достоверное позитивное влияние процедуры гемодиализа на клеточный сектор организма пациентов, получающих диализную терапию. Показано, что в ходе сеанса гемодиализа снижается время кислотного гемолиза и значительно возрастает осмотическая стойкость эритроцитов. Результаты корреляционного и факторного анализа полученных данных подтверждают высокую степень автономности эритроцитов. При этом показатели разных типов гемолиза, несколько уступая по своей информативности главным клиническим и биохимическим показателям, все же несут достаточно высокую факторную нагрузку.

Ключевые слова: кислотный, осмотический, ультразвуковой лизис эритроцитов, регулярный гемодиализ.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess the reaction of erythrocytes to uremia and hemodialysis treatment based on many years of studying different types of hemolysis. **PATIENTS AND METHODS.** The examination included 108 patients with chronic renal failure (66 men and 42 women; mean age 43.29 ± 1.22 years). The patients received 200 sessions of standard bicarbonate dialysis. The control group consisted of 27 healthy subjects (17 men and 12 women; mean age 46.2 ± 3.1 years). The time of acidic, osmotic and ultrasonic hemolysis was studied as well as the osmotic resistance of erythrocytes. **RESULTS.** The time of acidic hemolysis in patients before the beginning of the hemodialysis session was 33.8% longer as compared with the same index for the control group ($t=12.4$; $p<0.001$). Although the time of acidic hemolysis was 11.8% shorter due to the hemodialysis session, it was still 18% higher ($t=7.3$; $p<0.001$). The osmotic resistance in patients before dialysis was 6.5% higher than normal ($t=2.35$; $p<0.05$), and after dialysis it was 9.23% reliably higher ($t=5.04$; $p<0.001$). The duration of osmotic and ultrasonic hemolysis before and after dialysis did not reliably differ from the similar indices of the control group. Weak negative correlation was revealed between the time of acidic hemolysis and content of calcium and albumin in the patients' blood plasma after hemodialysis session. The correlation coefficients were -0.206 ± 0.070 ($t=2.96$; $p<0.01$) and -0.216 ± 0.069 ($t=3.11$; $p<0.001$) respectively. The first factor with the greatest weight included the indices of arterial pressure before and after the hemodialysis session showing the state of the patients' cardiovascular system. The second component with the relative weight a little more than 8% characterized the effectiveness of the hemodialysis session. The third factor included the concentration of albumine and cholesterol in blood plasma. The fourth factor consisted of the indices associated exclusively with the acidic and ultrasonic resistance of erythrocytes. The indices of osmotic resistance were included but in the ninth factor. **CONCLUSION.** An analysis of the data on the erythrocyte resistance to acidic and osmotic hemolysis showing the functional state of red blood cells as a whole and, in particular, their

plasmatic membranes, has revealed a reliably positive influence of the hemodialysis procedure on the cellular sector of organism of the dialysis treated patients. It was shown that in the course of the hemodialysis session the acidic hemolysis time shortened and the osmotic resistance of erythrocytes considerably increased. The correlation and factor analysis of the data obtained has confirmed high degree of autonomy of erythrocytes. For all this, the indices of different types of hemolysis, being somewhat inferior by their informative value to clinical and biochemical indices, nevertheless have sufficiently high factor significance.

Key words: acidic, osmotic, ultrasonic lysis of erythrocytes, regular hemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

Давно известно, что прогрессирующая почечная дисфункция губительно сказывается на мембранных структурах организма в целом. Расплывчатость термина «уремическая интоксикация» не мешает ему, однако, оставаться широко употребляемым при описании патологического действия внеклеточной среды на клеточные системы. Уже многие годы продолжается поиск конкретных повреждающих факторов, возможно, ответственных за радикальные изменения и в продукции клеточных популяций, и в функционировании клеток. Считают, что таким действием прежде всего обладают молекулы средней молекулярной массы, то есть продукты катаболизма и/или субстраты минорных, либо угнетенных анаболических систем [1], а также пептиды небольших размеров. В последнее время взгляд на степень выраженности токсического действия в отношении отдельных эффекторов несколько изменился. Так, по предположению Ю.В. Наточина, одним из ведущих повреждающих факторов является повышение осмоляльности плазмы крови при развитии почечной недостаточности и неадекватная и, возможно, слишком медленная приспособительная реакция мембранных систем к новым условиям существования. Вполне понятно, что сами структурные изменения мембран, затрагивающие как фосфолипидные слои, так и белковые компоненты, замыкающие порочный круг «клетка-уремия-клетка», трудно поддаются дифференциальному определению. Клиницисту важнее иметь какой-либо интегральный показатель, характеризующий систему в целом и позволявший ее оценить при различных степенях выраженности патологии. В качестве критериев тяжести эндогенной интоксикации предлагается оценивать реакцию эритроцитов на тесты проницаемости и сорбционной способности их плазматических мембран [2, 3]. При таком подходе у лабораторного диагноста возникают два основных вопроса. Первый – об адекватности отражения комплекса свойств, присущих именно красной кровяной клетке, и характеристик всего возможного клеточного набора. Второй – об оптимальном соотношении достаточности и простоты в экспериментальном подходе к оценке проницаемости и резистентности мембраны.

В отношении первого из указанных вопросов

следует заметить, что, несмотря на особенности строения цитоскелета эритроцита, позволяющие, наоборот, иногда эффектно отгнать отличительные черты механизмов проницаемости, достаточно давно приведены убедительные корреляции между изменением свойств мембран красных кровяных клеток и клеточных мембран внутренних органов [4, 5]. Что же касается второго вопроса, разнообразие подходов к экспериментальному его решению очень велико, а сами данные, получаемые в ходе этих исследований, иногда противоречивы.

Методические приемы, применяемые для оценки химической (кислотной) резистентности и осмотической резистентности эритроцитов, в основном, базируются на классических исследованиях кислотного гемолиза [6–8]. Хрупкость клеток, характеризующая состояние их «упруго-эластического каркаса» [9], как клинический показатель фигурирует при обследовании пациентов со злокачественными новообразованиями [10, 11], с микроэлементозами [12], сахарным диабетом [13], гломерулонефритом [14], и больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих лечение регулярным гемодиализом [15, 16] и т.д.

Сами по себе механизмы всех типов лизиса эритроцитов до сих пор также во многом остаются неясными. Так, например, кислотный лизис эритроцитов представляется многостадийным процессом, но конкретное содержание этих стадий остается дискуссионным. В работе [8] указывается, что на первом этапе происходит проникновение протонов через плазматическую мембрану, затем протонируется гемоглобин на фоне нарастающей гидратации, и в конечном итоге наступает осмотическое разрушение клетки. Другие авторы [17, 18] рассматривают первую стадию как конформационные изменения интегральных мембранных и примембранных белковых структур, возникающие при контакте с кислой внеклеточной средой. Денатурация гемоглобина отнесена ими к концу второго или даже к третьему этапу, который характеризуется как «период глубокого разрушения мембранной целостности кровяных клеток с дальнейшим нарушением белково-липидных, липид-липидных взаимодействий на больших участках мембраны». Что же касается осмотического гемолиза (в гипоосмоляльной среде), то он представляется одноэтапным процессом, сопровожда-

ющимся быстрым изменением формы клетки с параллельным уменьшением ее деформируемости и последующим разрывом мембраны с истечением гемоглобина.

Следует отметить, что и в случае кислотного, и в случае осмотического лизиса эритроцитов воздействию самого «лизирующего агента» на каркасные элементы цитоскелета предшествует транспорт этого агента внутрь клетки. И если транспорт универсального растворителя – воды – осуществляется в соответствии с градиентом концентрации этого неэлектролита по вполне определенным транспортным системам – аквапоринам [19, 20], то пути переноса протонов внутрь эритроцита не столь очевидны. Возможно, при увеличении концентрации H^+ во внеклеточной среде происходит изменение конформации интегральных мембранных белков, таких, как белок полосы 3, гидрофильный якорный белок анкирин [21], для протонов при этом образуются транспортные тоннели. С другой стороны, благодаря небольшим размерам и малой степени гидратации наряду с денатурацией внешних (по отношению к клетке) частей мембранных белков нельзя исключить вероятную экспансию протонов и внутрь клетки по существующим порам в билипидных слоях. По оценкам, приведенным в [22, 23], если область разрыва фосфолипидного бислоя находится на плоской части мембраны эритроцита, критический радиус поры составляет 50–70 нм, что примерно соответствует размерам ячейки спектрин-актиновой сети. Таким образом, физико-химические и биофизические свойства мембраны клетки зависят именно от характера взаимодействия участков мембранного цитоскелета [24, 25]. Что же касается механической устойчивости эритроцитарной мембраны, то особенности, связанные именно с этой характеристикой, стоят несколько особняком. По оценкам И.Б. Заводника и соавт. [26], к механическому лизису приводят нарушения поверхности на одной элементарной ячейке. Такой вывод противоречит приведенным выше расчетным и экспериментальным данным о возможности самозалечивания пор относительно небольшого диаметра. Вероятно, механическая прочность определяется не только состоянием белкового каркаса, но и билипидным слоем, его упругостью и вязкостью. Так, например, именно с понижением вязкости фосфолипидного слоя связывается уменьшение механической резистентности при действии на мембрану эритроцита жирных кислот и спиртов. Возможность облегченного латерального перемещения и даже флип-флоп переносов в данном случае лишь только стабилизирует взаимодействие двойного слоя с цитоскелетом.

Несмотря на широкое использование показателей гемолиза как критериев для оценки состояния клеточных мембран [15, 27, 28], систематических исследований резистентности эритроцитов пациентов хронического гемодиализа в доступной нам литературе не имеется. С другой стороны, выявление закономерностей в функционировании мембранных структур при терминальных стадиях хронической болезни почек необходимо в условиях продолжающегося поиска условий адекватного, а затем и оптимального гемодиализа [29]. Именно поэтому мы посчитали необходимым в данной работе свести воедино многолетние исследования различных характеристик мембранных компонентов эритроцитов.

Развитие уремии вызывает генерализованные метаболические нарушения, достаточно хорошо отражаемые изменениями показателей плазмы крови, лишь косвенно свидетельствующими о состоянии форменных элементов.

Целью настоящего исследования являлась попытка оценить реакцию эритроцитов на уремию и лечение гемодиализом. Методы исследования включали в себя некоторые виды гемолиза. Как было отмечено выше, эритроциты – довольно специфические форменные элементы, но в целом они сохраняют закономерности жизнедеятельности, присущие клеткам других органов и тканей, а их доступность придает им особенную ценность как объекту исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 108 больных с ХПН, которые получили 200 сеансов регулярного гемодиализа. Группа состояла из 66 мужчин и 42 женщин в возрасте от 17 до 69 лет. Средний возраст равнялся $43,29 \pm 1,22$ года. У 94 больных был диагностирован хронический гломерулонефрит, у 2 больных – хронический пиелонефрит, у 5 – поликистоз почек и вторичный пиелонефрит, у 3 больных – сахарный диабет, диабетическая нефропатия, у 2 больных – мочекаменная болезнь и вторичный пиелонефрит, и у 2 больных – прочие заболевания почек.

Все больные получали сеансы стандартного гемодиализа (бикарбонатный, 3 раза в неделю по 4 часа, Na^+ – 138 ммоль/л, K^+ – 2 ммоль/л, Ca^{2+} – 1,75 ммоль/л, Mg^{2+} – 0,5 ммоль/л, Cl^- – 105 ммоль/л, CH_3COOH – 3 ммоль/л, HCO_3^- – 35 ммоль/л). Количество сеансов гемодиализа у больных колебалось в пределах от 3 до 2580, составляя в среднем 587 ± 42 . Измерения производились до и после сеанса. У 39 больных исследования повторялись от 2 до 5 раз в зависимости от срока получения заместительной почечной терапии.

Достоверность различия данных ($p < 0,05$) до и после сеанса гемодиализа оценивалась по величине коэффициента Стьюдента.

Контрольную группу образовали здоровые люди в количестве 27 человек (мужчин – 17 и женщин – 12) в возрасте от 17 до 67 лет, средний возраст которых составил $46,2 \pm 3,1$ лет. Половозрастные показатели для пациентов контрольной группы были идентичными.

Измерения показателей резистентности производили с использованием концентрационного фотоэлектрического колориметра КФК – 2МП при $\lambda = 540$ нм. Для регистрации кислотного и осмотического гемолиза использовали кювету емкостью 2 мл, а для ультразвукового гемолиза – объемом 30 мл.

Забор крови от больного производили на входе в аппарат «Искусственная почка» до и после сеанса диализа в количестве 0,3 – 0,5 мл. Затем готовили разведение крови в физиологическом растворе с расчетом, чтобы поглощение светового потока находилось в пределах 0,8 – 1,0.

В работе применяли три типа гемолиза: кислотный, осмотический и ультразвуковой.

Кислотный гемолиз. Кислотный гемолиз производили по Терскову и Гительзону [7] 0,1N раствором соляной кислоты.

Перед измерением кювету емкостью 2 мл промывали физиологическим раствором. Затем в нее вносили 1 мл разведенной крови. Поверх образца крови наслаивали 0,1N раствор соляной кислоты того же объема, смесь перемешивали, и кювету помещали в КФК. Измеряли светопоглощение, временной интервал между измерениями составлял 10 секунд. Регистрацию гемолиза продолжали до момента прекращения процесса, то есть до получения постоянного значения светопоглощения, динамика которого представлена на рис.1.

В результате полного разрушения эритроцитов, наблюдающегося при кислотном гемолизе, светопоглощение не уменьшается до нуля, а имеет некое минимальное значение d . Для определения времени 50%-ного гемолиза из максимального значения светопоглощения h вычитали остаточное светопоглощение d , полученную разность делили пополам и к полученному результату, для возвращения в прежнюю систему координат, прибавляли остаточное светопоглощение d :

$$h\tau_{1/2} = (h-d)/2 + d = (h-d+2d)/2 = (h+d)/2$$

Точке $h\tau_{1/2}$ на оси ординат соответствует время 50%-ного гемолиза $\tau_{1/2}$ на оси абсцисс.

Ультразвуковой гемолиз. Ультразвуковой гемолиз производили с использованием аппарата для ультразвуковой терапии УЗТ-1.03 У в условиях,

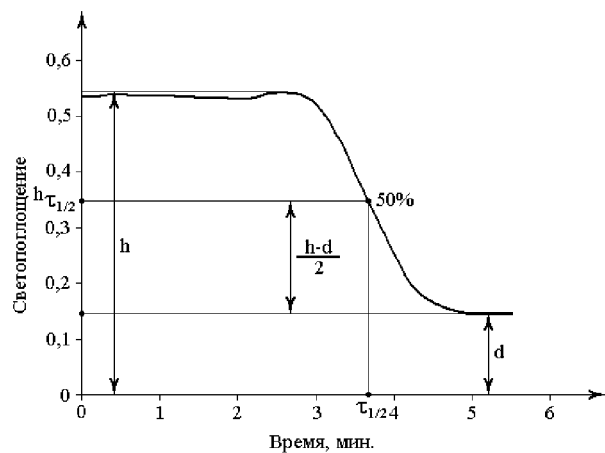


Рис. 1. Оценка динамики кислотного гемолиза: h – исходное светопоглощение; d – остаточное светопоглощение после кислотного гемолиза; $\tau_{1/2}$ – время 50%-го кислотного гемолиза.

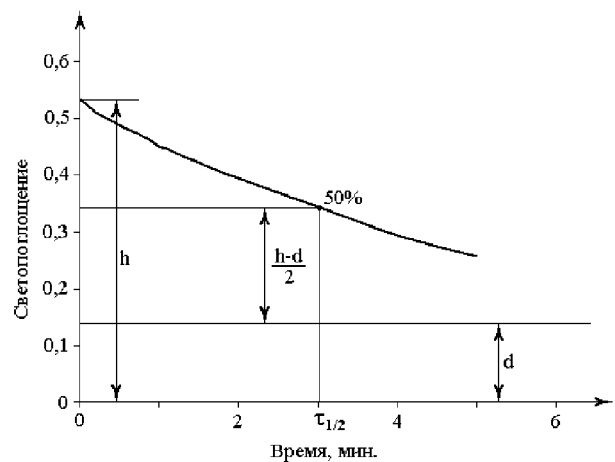


Рис. 2. Оценка ультразвукового гемолиза: h – исходное светопоглощение; d – остаточное светопоглощение после кислотного гемолиза; $\tau_{1/2}$ – время 50%-го ультразвукового гемолиза.

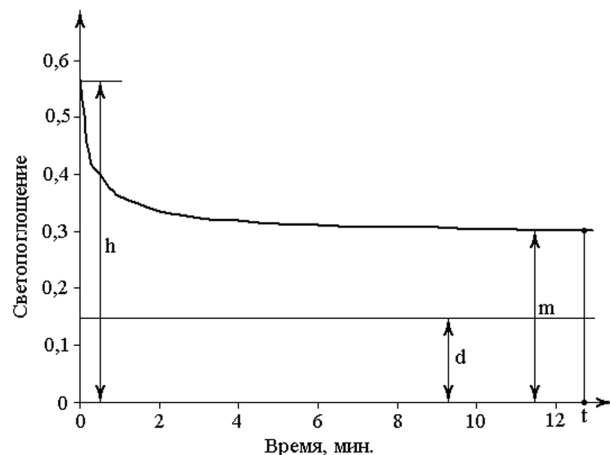


Рис. 3. Оценка динамики осмотического гемолиза: h – исходное светопоглощение; d – остаточное светопоглощение после кислотного гемолиза; m – остаточное светопоглощение осмотического гемолиза; t – время осмотического гемолиза.

оптимальных для регистрации динамики светопоглощения: излучатель 3, интенсивность излучения – $1,0 \text{ Вт/см}^2$, режим работы импульсный 2 мс. Регистрировали время 50%-ного ультразвукового

Таблица 1

Показатели гемолиза в норме и у больных до и после сеанса гемодиализа

Показатель	Норма	До диализа	После диализа
Время кислотного гемолиза (мин)	2,60 ± 0,05	3,48 ± 0,05*	3,07 ± 0,04**
Осмотическая резистентность эритроцитов (%)	23,45 ± 2,50	30,00 ± 1,19*	39,23 ± 1,39**
Время осмотического гемолиза (мин)	12,21 ± 0,40	12,65 ± 0,20	12,75 ± 0,22
Время ультразвукового гемолиза (мин)	2,64 ± 0,17	2,76 ± 0,06	2,69 ± 0,06

* - показатели для больных достоверно отличаются от соответствующих показателей для группы здоровых доноров;

** - показатели для больных до сеанса достоверно отличаются от соответствующих показателей после сеанса.

Таблица 2

Достоверные изменения клинических показателей в ходе диализной процедуры

Название показателя	До сеанса гемодиализа	После сеанса гемодиализа	% изменения	t	p
Гематокрит	0,250±0,004	0,270±0,005	8	6,8	<0,001
Артериальное систолическое давление, мм. рт. ст.	137,3±2,0	129,6±2,1	-5,6	5,4	<0,001
Артериальное диастолическое давление, мм. рт. ст.	84,2±1,2	79,4±1,2	-5,7	5,6	<0,001
Масса тела, кг.	65,2±0,9	62,3±0,9	-4,4	2,3	<0,001
Калий плазмы, ммоль/л.	5,46±0,05	3,96±0,03	-27,5	25,9	<0,001
Фосфат плазмы, ммоль/л	2,04±0,04	1,27±0,02	-37,7	17,1	<0,001
Общий кальций плазмы, ммоль/л	2,28±0,01	2,59±0,02	13,6	13,8	<0,001
Мочевина плазмы, ммоль/л	30,43±0,57	11,67±0,26	61,6	18,8	<0,001
Креатинин плазмы, ммоль/л	0,980±0,015	0,471±0,012	51,9	16,5	<0,001

гемолиза таким же образом, как и кислотного (рис. 2). Следует отметить, что ультразвуковой гемолиз является тотальным, и поэтому значение остаточного светопоглощения будет таким же, как и при кислотном гемолизе.

Осмотический гемолиз. В качестве гипотонического раствора использовали 0,45% раствор хлористого натрия, приготовленный из стандартного физиологического раствора путем смешивания его с деионизированной водой в соотношении 1:1.

В малую кювету вносили 1 мл разведенной крови, наслаивали на нее 1 мл стандартного физиологического раствора, и после перемешивания регистрировали исходное значение светопоглощения (h). Затем кювету промывали физиологическим раствором и вносили в нее последовательно 1 мл разведенной крови и 1 мл деионизированной воды. Смесь перемешивали, и регистрировали светопоглощение с интервалом 15 секунд до момента пятикратного повторения одного и того же значения, которое обозначали как длительность осмотического гемолиза t (рис. 3). Следует отметить, что в 0,45% растворе NaCl тотального гемолиза обычно не происходит, поэтому величина остаточного светопоглощения выше, чем значение d, что дает возможность оценить резистентность эритроцитов ($R_{эп}$) при их нахождении в гипотонической среде:

$$R_{эп} = (m-d)/(h-d) \cdot 100\%,$$

где:

R – резистентность эритроцитов к гипотонической среде в процентах;

m – остаточное светопоглощение осмотического гемолиза;

d – остаточное светопоглощение кислотного гемолиза;

h – исходное светопоглощение осмотического гемолиза

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительная характеристика показателей различного типа резистентности эритроцитов у контрольной группы и у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом, представлена в табл. 1.

Как видно из приведенных данных, время кислотного гемолиза у пациентов до начала сеанса гемодиализа возрастало на 33,8% по сравнению с этим же показателем у контрольной группы ($t=12,4$; $p<0,001$). Несмотря на то, что в результате сеанса гемодиализа время кислотного гемолиза сократилось на 11,8%, оно продолжало превышать показатель контрольной группы на 18% ($t=7,3$; $p<0,001$). Осмотическая резистентность у больных перед диализом на 6,5% превышала норму ($t=2,35$; $p<0,05$), а после диализа она достоверно увеличилась на 9,23% ($t = 5,04$; $p<0,001$). Длительность осмотического и ультразвукового гемолиза до и после диализа достоверно не отличалась от аналогичных показателей контрольной группы.

В табл. 2 приведен ряд клинических показателей, изменения которых в ходе сеанса гемодиализа оказались достоверными. Разумеется, в наибольшей степени указанные изменения коснулись концентраций мочевины и креатинина, а также концентраций фосфата и калия в плазме крови пациентов.

Следует отметить, что при проведении корре-

Таблица 3

Структура биохимических показателей и показателей гемолиза у больных, получающих лечение регулярным гемодиализом

№ фактора	Состав фактора	Факторная нагрузка	Вклад в структуру, %
1	АД систолическое до сеанса гемодиализа АД систолическое после сеанса гемодиализа АД диастолическое до сеанса гемодиализа АД диастолическое после сеанса гемодиализа	0,859 0,838 0,866 0,858	10,96
2	% удаления мочевины за сеанс гемодиализа % удаления креатинина за сеанс гемодиализа КТ/V	-0,814 -0,472 0,825	8,19
3	Альбумин плазмы Холестерин плазмы	0,900 0,360	7,17
4	Время кислотного гемолиза до сеанса гемодиализа Время кислотного гемолиза после сеанса гемодиализа Время ультразвукового гемолиза до сеанса гемодиализа Время ультразвукового гемолиза после сеанса гемодиализа	-0,749 -0,740 0,585 0,670	5,72
5	Гематокрит до сеанса гемодиализа Гематокрит после сеанса гемодиализа Эритроциты Гемоглобин СОЭ	0,772 0,782 0,871 0,876 -0,546	4,72
6	pH BE*	0,829 0,802	4,25
9	Осмотическая резистентность до сеанса гемодиализа, % Осмотическая резистентность после сеанса гемодиализа, % Время осмотического гемолиза до сеанса гемодиализа Время осмотического гемолиза после сеанса гемодиализа	0,726 0,667 0,522 0,380	3,76

* – резервная щелочность (показатель дефицита/избытка оснований).

ляционного анализа все связи между показателями гемолиза, а также все их связи с клиническими показателями оказались весьма слабыми. Так, коэффициент корреляции времени кислотного гемолиза со временем ультразвукового гемолиза до сеанса гемодиализа составил $-0,274 \pm 0,068$ ($t=4,0$; $p<0,001$), а после сеанса – $-0,314 \pm 0,067$ ($t=4,7$; $p<0,001$). Таким образом, чем ближе к норме находилось состояние поверхностных, гликокаликсных слоев мембраны эритроцита в отношении химической резистентности (в частности, степени протонирования локальных сайтов, несущих отрицательный поверхностный заряд), тем выше оказалась и ее механическая прочность.

Выявлена слабая отрицательная связь между временем кислотного гемолиза и содержанием кальция и альбумина в плазме крови пациентов после сеанса гемодиализа. Коэффициенты корреляции составили $-0,206 \pm 0,070$ ($t=2,96$; $p<0,01$) и $-0,216 \pm 0,069$ ($t=3,11$; $p<0,001$) соответственно.

Результаты факторного анализа представлены в табл. 3. Степень структурированности системы, включающей в себя двенадцать факторов, составляет 61%. Количество выбранных факторов соответствует критерию «каменистой осыпи» Кэттеля.

В первый фактор с наивысшим процентом общей дисперсии, составляющим примерно 11%, с наибольшим весом, в который вошли показатели

артериального давления до и после сеанса гемодиализа, отражающие состояние сердечно-сосудистой системы пациентов.

Вторая компонента с удельным весом чуть более 8% характеризует эффективность проводимого сеанса гемодиализа, поскольку в нее вошли проценты удаляемых за 1 сеанс мочевины и креатинина, а также расчетный показатель эффективности гемодиализа КТ/V.

В составе третьего фактора, вклад которого в общую структуру составляет 7,17 %, концентрации альбумина и холестерина в плазме крови, что отражает процессы метаболизма белков и липидов, а также в некоторой степени нутритивный статус пациентов.

Четвертый фактор скомпонован из показателей, связанных исключительно с кислотной и ультразвуковой резистентностью эритроцитов. Наибольшая отрицательная дисперсия характерна для входящего в его состав времени кислотного гемолиза до и после сеанса гемодиализа, а наибольшая положительная дисперсия – для времени ультразвукового гемолиза до и после сеанса гемодиализа.

Пятый и шестой факторы имеют относительно невысокую нагрузку. Пятый фактор характеризует состояние красной крови, шестой – кислотно-основное состояние пациентов. Лишь только девятый фактор объединил показатели ос-

мотической резистентности и длительности осмотического гемолиза эритроцитов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Систематический анализ экспериментального гемолиза прежде всего подтверждает ранее приведенное положение о несхожести механизмов различных его типов [17]. Если представить механизм кислотного гемолиза как процесс последовательной реализации диффузии протонов и денатурации белковых компонентов с соответствующим изменением их структуры и разрывом большого числа валентных неспецифических связей, то значимые отличия во времени гемолиза у контрольной группы и пациентов хронического гемодиализа, указывают на протонирование преимущественно поверхностных пептидных цепей, остатков сиаловых кислот и некоторых других компонентов плазматических мембран при относительном ацидозе пациентов. Только в этом случае скорость достижения протонами билипидного мембранного слоя с последующим формированием протонных каналов будет, в основном, определяться электростатическим взаимодействием свободно диффундирующих ионов водорода с фиксированными поверхностными зарядами. Известно, что проницаемость клеточной мембраны для протонов аномально высока – примерно на 4–5 порядков выше, чем для других простых ионов [30]. Возможно, это связано с наличием в составе мембран небольшого количества слабых кислот, которые и выступают в роли переносчиков протонов [31]. Однако при резком увеличении количества протонов в растворе, контактирующем с поверхностью клетки, как это происходит при кислотном лизисе, первым этапом на пути образования протонного тоннеля может стать появление гидрофильной поры критического размера, вероятность затекания которой мала. С другой стороны, согласно предложенной еще в 1989 г. Н.М. Митрохиным и М.В. Муниповым схеме [32], образованию подобной «дыры» в мембране предшествует многоступенчатое взаимодействие протонов с центрами связывания. Следует подчеркнуть, что центр связывания, по данной версии, находится «на мембране или в строме эритроцита». Результаты собственных экспериментов свидетельствуют об отсутствии выраженного эффекта стабилизации билипидного слоя эритроцитарной мембраны в ходе сеанса гемодиализа, некоторая стабилизация достигается лишь за счет изменения состава плазмы крови [33].

Сокращение времени кислотного гемолиза эритроцитов после сеанса гемодиализа, по всей види-

мости, является результатом ускорения диффузии протонов к центрам связывания после диализного депротонирования поверхности клетки. Таким образом, именно первый этап кислотного гемолиза является лимитирующим. В то же время, процесс изменения поверхностного заряда эритроцитов, по-видимому, является общим вне зависимости от типа интоксикационной модификации: воздействие химических токсинов, во всяком случае, также увеличивает кислотную резистентность эритроцитов [33]. Вполне возможно, что клетки могут адекватно метаболически реагировать на изменение внешних условий. В настоящее время обсуждается усиление экспрессии фосфатидилсерина («анионного липопротеина») эритроцитами при ХПН [34, 35]. В рамках обсуждаемого механизма сохранения поверхностного заряда такую экспрессию можно трактовать как компенсаторный механизм, направленный на противодействие патологическому протонированию при уремии.

В целом, динамика кислотного гемолиза у пациентов, представленная в табл. 1, показывает достоверное снижение его времени с приближением к соответствующему показателю у контрольной группы. Поэтому сокращение времени кислотного гемолиза, наряду со снижением концентрации креатинина и мочевины в плазме крови, можно рассматривать как показатель уменьшения уремической интоксикации в результате сеанса гемодиализа.

Таким образом, время кислотного гемолиза может косвенно характеризовать степень уремической интоксикации на клеточном уровне.

Механизм осмотического гемолиза иной. Результаты экспериментов по исследованию осмотической резистентности позволяют говорить об «одноэтапности» лизиса [17], а интенсивность самого процесса трактовать как характеристику «прочности линии белковых взаимодействий». Указанные взаимодействия, как правило, связаны с глубокими изменениями в структурных элементах цитоскелета. Как известно, мембранный скелет включает в себя около 50% всех белков, присутствующих в мембране. Периферические цитоскелетные белки достаточно легко сольбилируются и могут быть переведены в раствор в среде с низкой ионной силой [36], что говорит о решающей роли валентных взаимодействий при формировании двумерной цитоскелетной структуры. Именно поэтому интенсивная гидратация белков при снижении внеклеточной концентрации электролитов, вероятно, приводит к быстрой «поломке» сетчатого каркаса.

В серии работ М.В. Самойлова с соавторами [37, 38, 49] показано, что для уремической интоксикации при ХПН характерна стомацитарная

трансформация. Эти же авторы наблюдали значительное возрастание доли сфероэритроцитов на фоне нормализации общей картины красной крови при обратной трансформации в группах больных именно с диализным лечением. Мы предполагаем, что изменение формы эритроцитов вплоть до сфероцитов, происходящее в связи с поступлением дополнительных количеств воды внутрь клетки в междиализный период, приводит к уменьшению энергии связей белков цитоскелета с разрывом некоторых из них. В дальнейшем происходит быстрое образование пор критического радиуса, особенно на поверхности сферической формы. Образовавшиеся глубокие дефекты мембраны уже не могут быть «залечены», а размеры их вполне достаточны для истечения гемоглобина во внешнюю среду.

В доступной нам литературе сообщения об изменении осмотической стойкости эритроцитов во время сеанса гемодиализа носят весьма противоречивый характер. Так, в 1988 г. Е.А. Стецюк и соавт. выявили снижение осмотической стойкости эритроцитов к моменту окончания сеанса гемодиализа [40]. В более поздних работах других авторов показано, что осмотическая стойкость эритроцитов у пациентов до гемодиализа была ниже, чем у лиц контрольной группы, а к концу сеанса гемодиализа она достоверно не отличалась от аналогичного показателя у контрольной группы [41, 42].

Согласно результатам наших экспериментов, как это следует из табл. 1, получающих лечение регулярным гемодиализом, до сеанса при внеклеточной концентрации NaCl 0,045%, не подвергается лизису значительно большее число эритроцитов, чем у представителей контрольной группы. Более того, в ходе дегидратации эритроцитов как результата ультрафильтрации, в ходе сеанса гемодиализа у больных осмотическая резистентность продолжает интенсивно возрастать. Среди вероятных причин этого явления следует назвать происходящую при умеренной дегидратации стабилизацию спектрин-актиновой сети, а также увеличение отношения площади поверхности эритроцитарной мембраны к внутреннему объему клетки.

Следует отметить, что рост осмотической резистентности, происходящий в ходе сеанса гемодиализа, в среднем составляет 31%, что значительно превышает показатели, приводимые в работе [42], в которой изучалась осмотическая стойкость эритроцитов у гемодиализных больных. Здесь изменение «медианы осмотической нестойкости», представляющей собой значение концентрации раствора NaCl, при котором подвергалось лизису 50% ресуспендированных клеток, достига-

ло лишь 5%. Безусловно, в качестве вероятных причин кардинального расхождения собственных экспериментальных данных, свидетельствующих о значительном возрастании осмотической резистентности эритроцитов при лечении хроническим гемодиализом, с имеющимися в литературе, можно привести и различия в использованных методических приемах, и разницу в состоянии самих эритроцитов разных групп больных на фоне несхожести схем применяемой терапии (например, применение алюминий-содержащих препаратов в тайваньской группе пациентов). Но рост данного показателя у гемодиализных больных, согласно нашим данным, столь значителен, что нуждается в дополнительном объяснении. Среди возможных причин столь своеобразной избирательности в отношении именно осмотической резистентности следует назвать упрочнение цитоскелета и стабилизацию связей между его белковыми структурами и мембранными белково-липидными комплексами эритроцитов гемодиализных больных по сравнению с нормой. Такую селективность, непосредственно связанную с массивированным трансмембранным перемещением воды и выраженной лабильностью связей между различными компонентами плазматической мембраны, можно трактовать как вариант приспособительной реакции эритроцитов к существованию в жестких условиях длительного контакта с системой экстракорпоральной детоксикации.

Что же касается резистентности эритроцитов по отношению к воздействию ультразвуком, то этот показатель оказался неожиданно маловариабельным при проведении гемодиализной процедуры и, более того, практически одинаковым как у пациентов хронического гемодиализа, так и у контрольной группы.

Вполне вероятно, что способность эритроцитов противостоять механическому воздействию не зависит от тех изменений, которые происходят с ними в ходе детоксикации. Косвенным подтверждением постоянства механических характеристик мембраны служит отсутствие выраженной деформируемости эритроцитов во время сеанса гемодиализа [43]. Однако неизменность механических свойств мембраны эритроцитов при длительном их пребывании в условиях уремического стресса в целом остается не вполне понятной.

Низкие значения коэффициентов корреляции при расчете корреляционных соотношений показателей различного типа гемолиза с биохимическими показателями свидетельствует о том, что эритроциты следует рассматривать как достаточно независимые объекты, целостность которых для организма представляет первостепенную важность. Их мем-

брана – это своеобразная последняя «линия обороны», стоящая на пути исчезновения индивидуальных свойств системы. Именно поэтому наиболее значимой из всех установленных слабых корреляционных связей кислотного гемолиза с остальными показателями оказалась связь с механической устойчивостью, и лишь на втором месте оказались корреляционные соотношения с белковым спектром плазмы крови и концентрацией в ней электролитов.

Результатом интерпретации данных, представленных в табл. 3, является уже упомянутая относительная независимость мембранных характеристик эритроцитов от наличия в плазме крови компонентов, элиминируемых в ходе сеанса гемодиализа. Поэтому данные параметры менее информативны по сравнению с классическими показателями, определяемыми обычно у пациентов хронического гемодиализа, такими, как артериальное давление и ряд характеристик процедуры диализа. Вместе с тем объединение в одной компоненте значений кислотной (химической) и ультразвуковой (механической) резистентности вполне закономерно и указывает на общность механизмов сохранения клеточной устойчивости в экстремальных внешних условиях. Отнесение величин, характеризующих осмотическую резистентность эритроцитов, лишь к 9-му фактору, скорее всего, говорит о хорошей адаптации клеточных систем пациентов к трансмембранным перемещениям больших объемов воды. Следовательно, риск дестабилизации мембранных структур при осмотических воздействиях на эритроциты не столь велик как при изменении поверхностного заряда, так и механических свойств мембраны, непосредственно связанных с ее деформируемостью и вязкостью.

Таким образом, приведенные результаты еще раз подчеркивают значимость показателей устойчивости клеточных систем для организма, подвергающегося интенсивным системным стрессам в ходе экстракорпоральной детоксикации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе полученных данных о резистентности эритроцитов к кислотному и осмотическому гемолизу, отражающих функциональное состояние красных кровяных клеток в целом и, в частности, их плазматических мембран, выявлено достоверное позитивное влияние процедуры гемодиализа на клеточный сектор организма пациентов, получающих диализную терапию.

Показано, что в ходе сеанса гемодиализа снижается время кислотного гемолиза и значительно возрастает осмотическая стойкость эритроцитов.

Результаты корреляционного и факторного ана-

лиза полученных данных подтверждают высокую степень автономности эритроцитов. При этом показатели разных типов гемолиза, несколько уступая по своей информативности главным клиническим и биохимическим показателям, все же несут достаточно высокую факторную нагрузку.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Румянцев АШ. Особенности катаболизма белков в процессе развития хронической почечной недостаточности. Автореф. на соиск.....д.м.н., СПб, 2000: 31
2. Михайлович ВА, Марусанов ВЕ, Бичун АБ, Доманская ИА. Проницаемость эритроцитарных мембран и сорбционная способность эритроцитов – оптимальные критерии тяжести эндогенной интоксикации. *Анестезиология и реаниматология* 1993; (5): 66-69
3. Петросян ЭА, Неделко НА, Кадо АХ и др. Диагностическая ценность оценки проницаемости мембран эритроцитов в качестве критерия интоксикационного синдрома. *Клин Лаб Диагн* 2001; (8): 5-8
4. Покровский АА. Липиды. Структура, биосинтез. Превращения и функции. Наука, М., 1977; 118
5. Черницкий ЕА, Воробей АВ. Структура и функции эритроцитарных мембран. Наука и техника, Минск, 1981; 216
6. Поэтова ВГ, Гительзон ИИ, Терсков ИА. Вопросы биофизики, биохимии и патологии эритроцитов. М., 1967; 81
7. Терсков ИА, Гительзон ИИ. Метод химических (кислотных) эритрограмм. *Биофизика* 1957; 2(2): 259-266
8. Трикуленко АВ, Пинишко УВ. Кинетика кислотного лизиса эритроцитов разновозрастных популяций в присутствии лигандов некоторых интегральных белков плазматических мембран. *Гематология и трансфузиология* 1999; 44(1): 16-18
9. Конев СВ. Структурная лабильность биологических мембран и регуляторные процессы. Наука и техника, Минск, 1987; 240
10. Kolanjiappan K, Manoharan S, Kayalvizhi M. Measurement of erythrocyte lipids, lipid peroxidation, antioxidants and osmotic fragility in cervical cancer patients. *Clin Chim Acta* 2002; 326 (1-2): 143-149
11. Abou-Seif MA, Rabia A, Nasr M. Antioxidant status, erythrocyte membrane lipid peroxidation and osmotic fragility in malignant lymphoma patients. *Clin Chim Lab Med* 2000; 38(8): 737-742
12. Candan F, Gultekin F. Effect of vitamin C and zinc on osmotic fragility and lipid peroxidation in zinc-deficient haemodialysis patients. *Cell Biochem Funct* 2002; 20(2): 95-98
13. Matteucci E, Giampietro O. Oxidative stress in families of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23(8): 1182-1186
14. Devasena T, Lalitha S, Padma K. Lipid peroxidation, osmotic fragility and antioxidant status in children with acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Clin Chim Acta* 2001; 308(1-2): 155-161
15. Ibrahim FF, Ghannam MM, Ali FM. Effect of dialysis on erythrocyte membrane of chronically hemodialyzed patients. *Ren Fail* 2002; 24(6): 779-790
16. Vlassopoulos DA, Hadjiyannakos DK, Anogiatis AG et al. Camitine action on red blood cell osmotic resistance in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2002; 15(1): 68-73
17. Морозова ТФ, Липина ОВ, Шраго МИ, Бредихина ЛП. Динамика кислотного и осмотического лизиса при различных воздействиях. *Криобиология* 1990; (4): 14-18
18. Заводник ИБ, Пилецкая ТП. Кислотный лизис эритроцитов человека. *Биофизика* 1997; 42(5): 1106-1112
19. Verkman AS, Van Hock AN, Ma T et al. Water transport across mammalian cell membranes. *Am J Physiol* 1996; (270): 2-30
20. Van Os CH, Deen PMT. Role of aquaporins in renal

water handling: physiology and pathophysiology. *Nephrol Dial Transplant* 1998; (13): 1645-1651

21. Сторожок СА, Соловьев СВ. Структурные и функциональные особенности цитоскелета мембраны эритроцита. *Вопр Мед Химии* 1992; 38 (2): 14-17

22. Антонов ВФ. Липидные поры: стабильность и проницаемость мембран. *Соросовский образовательный журнал* 1998; (10): 10-17

23. Козлов ММ, Черномордик ЛВ, Маркин ВС. Механизм образования безбелковых участков мембраны эритроцита: разрыв мембранного скелета. *Биологические мембраны* 1989; 6(6): 597- 611

24. Казеннов АМ, Маслова МН. Структурно-биохимические свойства мембраны безъядерных эритроцитов. *Физиол журн СССР им Сеченова* 1987; 73 (12): 1587-1598

25. Горбунов НВ. Влияние структурной модификации белков на липид-белковое взаимодействие в мембране эритроцитов человека. *Бюлл Эксперим Биол и Мед* 1993; 116 (11): 488-491

26. Заводник ИБ, Пилецкая ТП, Степура ИИ. Механический лизис эритроцитов человека. Стабилизация мембран белками плазмы. *Укр Биохим Журн* 1991; 63 (6): 72-78

27. Шакиров ДФ, Самсонов ВМ, Кудрявцев ВП, Гильманов АЖ. Исследование кислотной и осмотической резистентности эритроцитов у рабочих нефтехимического производства. *Клин Лаб Диагн* 2003; 3 (7): 21-23

28. Иванов ВИ, Голенда ИЛ. Возрастная динамика картины крови и кислотного гемолиза по данным автоматизированного экспресс-анализа в условиях г. Кемерово. *Физиология человека* 1996; 22 (6): 76-81

29. Twardowski ZJ. We should strive for optimal hemodialysis: a criticism of the hemodialysis adequacy concept. *Hemodial Int* 2003; 7 (1): 5-16

30. Gutknecht J. Proton/hydroxide conductance through lipid bilayer membranes. *J Membr Biol* 1984; 82 (4): 105-112

31. Gutknecht J. Proton conductance through phospholipid bilayers: water wires or weak acids? *J Bioenerg Biomembr* 1987; 19 (3): 427-442

32. Митрохин НМ, Мунипов МВ, Команов АВ. Влияние температуры на химическую резистентность эритроцитов. *Биофизика* 1989; 34 (5): 819 -825

33. Суглобова ЕД, Спиридонов ВН, Борисов ЮА и др. Биофизические характеристики мембран эритроцитов у больных, получающих лечение регулярным гемодиализом. 1. Резистентность к действию внешнего каналоформера. *Нефрология* 1998; 2 (4): 68-76

34. Bonomini M, Siroli V, Settefrati N et al. Increased erythrocyte phosphatidylserine exposure in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (9): 1982-1990

35. Bonomini M, Ballone E, Di Stante S et al. Removal of uraemic plasma factor (s) using different dialysis modalities reduces phosphatidylserine exposure in red blood cells. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (1): 68-74

36. Казеннов АМ, Маслова МН. Влияние мембранного скелета безъядерных эритроцитов на свойства транспортных АТФаз. *Цитология* 1991; (11): 32 -41

37. Самойлов МВ, Мишнев ОД, Кудрявцев ЮВ и др. Морфофункциональная характеристика эритроцитов при хронической почечной недостаточности и гнойной интоксикации. *Клин Лаб Диагн* 2002; 2 (6): 18 -23

38. Самойлов МВ, Мишнев ОД, Кудрявцев ЮВ и др. Морфофункциональная характеристика эритроцитов при экстракорпоральной эфферентной детоксикации. *Клин Лаб Диагн* 2002; 2 (8): 19-23

39. Самойлов МВ, Мишнев ОД, Кудрявцев ЮВ. Трансформированные и патологические эритроциты при эндогенной интоксикации и экстракорпоральной детоксикации. *Арх Патол* 2002; 64 (5): 36-40

40. Стецюк ЕА, Ярмолинский ИС, Александров Н.П. и др. Исследование реологических свойств крови во время гемодиализа. *Урология и нефрология* 1988; 1: 42-44

41. Jakic M, Rupcic V, Stipanac S, Slanjic V. Osmotic resistance in erythrocytes in patients with chronic kidney insufficiency. *Lijec Vjesn* 1990 Sep-Oct; 112(9-10): 284-7

42. Wu SG, Jeng FR, Wei SY et al. Red blood cell osmotic fragility in chronically hemodialyzed patients. *Nephron* 1998; 78 (1): 28 -32

43. Nowak E, Wyrwicz G, Dabrowski Z et al. Rheological properties of red blood cells (including reticulocytes) in patients with chronic renal disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999; 21 (2): 87- 94

Поступила в редакцию 14.05.2004 г.

© И.А.Васильева, Е.В.Бабарыкина, В.А.Добронравов, 2004
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-053:612.013

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

ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

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

AGE-RELATED ASPECTS OF QUALITY OF LIFE IN 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. Изучить влияние возраста на показатели качества жизни (КЖ) больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих лечение гемодиализом (ГД). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 142 больных, получавших лечение хроническим ГД. Из них 83 больных - в возрасте от 16 до 44 лет, 47 человек - от 45 до 59 лет и 12 - от 60 до 74 лет. У всех больных были определены параметры качества жизни по методике SF-36 и клиничко-лабораторные показатели с целью оценки влияния фактора возраста и объективных показателей соматического состояния пациентов на их КЖ. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показано, что с возрастом наблюдается значительное ухудшение большинства показателей физического функционирования ГД больных: устойчивости к физическим нагрузкам (PF), интенсивности боли (BP), общего состояния здоровья (GH), суммарного показателя физического здоровья. Что касается оценки психического здоровья, то, по данным ANOVA, возрастное снижение отмечается только по одному из пяти показателей психического функционирования - общей активности (V). Ранговый корреляционный анализ по Спирмену выявил наличие корреляций нескольких показателей психического здоровья с возрастом, но теснота этих связей существенно меньше, чем между возрастом и показателями физического функционирования. Мультивариантный регрессионный анализ показал, что возраст оказывает независимое влияние на интегральные показатели физического и психического здоровья. К другим предикторам величины суммарного показателя физического здоровья относятся уровень альбумина сыворотки крови и Ca-P произведение, а уровень гемоглобина и длительность лечения ГД позволяют предсказать величину суммарного показателя психического здоровья. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Возрастные изменения КЖ больных, получающих лечение ГД, характеризуются выраженным ухудшением с возрастом показателей физического функционирования. Снижение с возрастом субъективной оценки психического здоровья выражено в меньшей степени. Возраст пациентов является существенным фактором, влияющим на суммарные составляющие КЖ.

Ключевые слова: возраст, гемодиализ, качество жизни

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the influence of age on indices of quality of life (QL) of patients with chronic renal failure treated by hemodialysis (HD). **PATIENTS AND METHODS.** Among 142 examined patients treated by chronic HD there were 83 patients aged from 16 to 44, 47 patients aged from 45 to 59 and 12 - from 60 to 74 years. The parameters of quality of life were determined in all the patient by the SF-36 method. Clinico-laboratory indices were determined for the estimation of effects of age and of objective indices of the patients' somatic state on their QL. **RESULTS.** It was shown that most indices of physical functioning of HD patients such as resistance to physical loads (PF), intensity of pain (BP), general health (GH), total index of the physical state became worse with age. As for the assessment of mental health, the ANOVA data showed that age-related worsening was noted but in one of five indices of mental functioning - general activity (V). The range correlation analysis after Spirmen has detected a correlation of several indices of mental health with age, but the tightness of these bonds was substantially less than between age and indices of physical functioning. Multivariate regression analysis has shown that age has an independent effect on the integral indices of physical and mental health. The other predictors of the value of the total index of physical health are the level of blood serum albumin and Ca-P product, while the level of hemoglobin and duration of HD treatment allow prediction of the value of total index of mental health. **CONCLUSION.** Age-related changes of QL of HD patients are characterized by marked deterioration of the indices of physical functioning caused by age. The age-dependent lowering of subjective estimation of the mental state is less pronounced. The patients' age is a substantial factor influencing the total components of QL.

Key words: age, hemodialysis, quality of life.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время качество жизни (КЖ), связанное со здоровьем, является одним из важных критериев оценки эффективности лечения в нефрологии. КЖ больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящихся на лечении гемодиализом (ГД), подвержено влиянию различ-

ных соматических и психосоциальных факторов. К ним относятся длительность ГД терапии, выраженность сопутствующей патологии, уровни альбумина и гемоглобина, наличие депрессии, тревоги, астении, социальные характеристики (доход, образование, наличие семьи, работы, социальной поддержки) [1-6]. Успехи современной нефрологии

Таблица 1

Показатели качества жизни в разных возрастных группах больных на ГД ($\bar{X} \pm SD$)

Показатель качества жизни	Возрастные группы			F-критерий	p
	18-44 лет n=83	45-59 лет n=47	60-74 лет n=12		
PF	61,3 ± 25,3	63,9 ± 20,4	37,5 ± 36,7	4,683	0,011
RP	32,8 ± 44,5	19,5 ± 40,1	20,0 ± 42,2	1,491	НД
BP	52,1 ± 29,8	36,0 ± 20,9	44,9 ± 36,7	4,528	0,013
GH	38,9 ± 15,9	30,2 ± 14,6	27,0 ± 17,0	5,768	0,004
V	50,4 ± 21,3	40,8 ± 15,7	36,5 ± 22,2	4,561	0,012
SF	64,9 ± 28,2	59,4 ± 27,6	50,0 ± 43,7	1,397	НД
RE	44,2 ± 48,0	31,7 ± 47,1	50,0 ± 52,7	1,121	НД
MN	64,7 ± 18,3	60,1 ± 18,5	61,2 ± 16,4	0,938	НД
HT	3,3 ± 1,2	3,2 ± 1,4	3,2 ± 1,5	0,047	НД
СФП	185,2 ± 86,0	149,7 ± 65,2	129,4 ± 106,7	3,907	0,022
СПП	224,2 ± 93,1	192,1 ± 75,7	197,7 ± 124,0	1,861	НД

Примечание: PF – способность выдерживать физические нагрузки; RP – влияние физического состояния на повседневную деятельность; BP – чувствительность к боли; GH – общее состояние здоровья; V – общая активность, энергичность; SF – социальное функционирование; RE – влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность; MN – психическое здоровье; HT – изменение состояния здоровья за последний год; СФП – суммарный показатель физического здоровья; СПП – суммарный показатель психического здоровья. НД – различия недостоверны.

привели к изменению возрастного состава пациентов отделений ГД: вырос удельный вес больных старших возрастных групп [7–9]. В то же время доля пациентов молодого и зрелого возраста остается, по-прежнему, достаточно высокой. Таким образом, контингент больных, получающих лечение ГД, в настоящее время представлен лицами всех возрастных групп и охватывает диапазон от 16 до 90 лет. Знание различий по субъективной удовлетворенности жизнью между пожилыми и молодыми пациентами может способствовать повышению результативности психокоррекционных и лечебно-реабилитационных мероприятий. В связи с вышеизложенным целью исследования явилось изучение влияния возраста на КЖ больных с ХПН, получающих лечение ГД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 142 пациента, находящихся на лечении ГД. Из них 83 больных – в возрасте от 16 до 44 лет, 47 человек – от 45 до 59 лет и 12 – от 60 до 74 лет. Средний возраст больных составил $34,2 \pm 7,8$, $51,2 \pm 4,3$ и $65,1 \pm 3,7$ лет соответственно. Средняя длительность ГД – $62,7 \pm 55,5$ месяцев – для лиц младшей возрастной группы, $79,4 \pm 44,8$ – для пациентов средней возрастной группы и $90,0 \pm 60,0$ месяцев – для больных старшего возраста.

Клинические и анамнестические данные включали пол, возраст, наличие привычки к табакокурению, продолжительность и тип ГД, уровень систолического и диастолического артериального давления (АД), показатели ультразвукового исследования сердца, содержание гемоглобина, сывороточного железа, кальций-фосфатное (Ca-P) произведение, уровни креатинина, мочевины до и

после сеанса ГД, степень снижения мочевины (%), КТ/V, объем ультрафильтрации. Показатели нутриционного статуса включали индекс массы тела, альбумин сыворотки крови, абсолютное количество лимфоцитов, уровень общего холестерина. Фиксировалось наличие ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной и респираторной недостаточности, гепатита. Также регистрировали применение препаратов железа, эритропоэтина. Для всех динамически изменяющихся показателей анализировали исходный и средний уровень за 1 год от начала исследования.

У каждого больного были определены показатели качества жизни (КЖ). Для оценки связанного со здоровьем КЖ в исследовании использовали методику SF-36 Health Status Survey [10] 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 (MN). 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 MN).

При статистическом анализе для оценки междугрупповых различий применяли метод ANOVA. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и

Таблица 2

**Результаты множественного линейного пошагового регрессионного анализа влияния
клинико-лабораторных показателей и возраста на суммарный показатель
физического здоровья**

RI модели=0,207 F(3,98)=8,56 p<,00004

Переменные	BETA	SE (BETA)	B	SE (B)	t	p
Intercept			188,77	75,844	2,489	0,0145
Возраст	-0,3562	0,0901	-2,54	0,642	-3,953	0,0001
Средний уровень альбумина	0,1988	0,0903	3,67	1,664	2,203	0,0300
Са-Р произведение	-0,1861	0,0903	-11,69	5,671	-2,061	0,0419

Таблица 3

**Результаты множественного линейного пошагового регрессионного анализа влияния
клинико-лабораторных показателей и возраста на суммарный показатель
психического здоровья**

RI модели=0,120 F(3,98)=4,46 p<,00544

Переменные	BETA	SE (BETA)	B	SE (B)	t	p
Intercept			200,59	49,51	4,05	0,0001
Возраст	-0,218	0,098	-1,70	0,76	-2,22	0,0287
Средний уровень гемоглобина	0,229	0,100	1,29	0,56	2,29	0,0239
Длительность ГД	-0,215	0,101	-0,36	0,17	-2,13	0,0354

влияний) принимали равным 0,05. Характеристики выборки представлены в виде средних величин и стандартных отклонений. Использовали ранговый корреляционный анализ по Спирмену. Для уточнения влияния клинико-лабораторных переменных и возраста на показатели субъективной удовлетворенности жизнью проводился множественный линейный пошаговый регрессионный анализ. Для статистического анализа использовали стандартный пакет программ SPSS 12.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен сравнительный анализ показателей КЖ в трех возрастных группах. Выявлены достоверные тенденции в возрастной динамике ряда параметров (табл. 1). Отмечено достоверное снижение с возрастом субъективной оценки способности выдерживать физические нагрузки (PF) и общего состояния здоровья (GH). В группе больных молодого возраста степень выраженности болевого синдрома и ограничивающего влияния боли на повседневную деятельность (BP) ниже, чем у пациентов старших возрастных групп. Все эти показатели имеют отношение к суммарной оценке физического здоровья. Таким образом, по трем из четырех показателей физического функционирования наблюдалось достоверное ухудшение с возрастом. По четвертому параметру – влиянию физического состояния на повседневную деятельность – имела тенденция к возрастному снижению. Соответственно и суммарный индекс физического здоровья был наиболее высоким в группе лиц молодого возраста, имея затем отчетливую тенденцию к снижению. В то же время удов-

летворенность ГД-больных своим психическим здоровьем в меньшей степени подвержена возрастному изменению. Ухудшение с возрастом зарегистрировано лишь по показателю общей активности (V). Различий в субъективной оценке психического функционирования по таким показателям, как влияние эмоционального состояния на обыденную жизнь (RE), социальное функционирование (SF) и психическое здоровье (MH), в обследованных возрастных группах не было. Не различались три возрастные группы и по суммарному показателю психического здоровья. Не отмечалось различий и по НТ – показателю, отражающему изменение состояния здоровья за последний год.

Корреляционный анализ позволил установить, что в обследованной группе больных возраст имеет тесные, обратные и высоко достоверные связи практически со всеми показателями опросника SF-36: PF (R=-0,232, p=0,007), RP (R=-0,262, p=0,002), BP (R=-0,312, p=0,000), GH (R=-0,305, p=0,000), V (R=-0,388, p=0,000), SF (R=-0,185, p=0,033), MH (R=-0,240, p=0,005), СФП (R=-0,373, p=0,000), СПП (R=-0,225, p=0,009). Среди значительного количества клинико-лабораторных показателей лишь немногие имели существенную связь с параметрами КЖ. Длительность лечения ГД оказывала значимое негативное влияние на способность выдерживать физические нагрузки (R=-0,208, p=0,016), общую активность (R=-0,285, p=0,001), психическое здоровье (R=-0,213, p=0,013), а также суммарные показатели физического (R=-0,223, p=0,010) и психического функционирования (R=-0,201, p=0,020). Тип ГД (ацетатный, бикарбонатный), ку-

рение не были связаны с КЖ. С суммарным показателем физического здоровья прямо коррелировал уровень альбумина ($R=0,199$, $p=0,034$), а обратно – Са-Р произведение ($R=-0,189$, $p=0,038$), наличие внутрисердечной кальцификации ($R=-0,242$, $p=0,008$), гепатита ($R=-0,315$, $p=0,000$), сердечной ($R=-0,182$, $p=0,033$) и респираторной недостаточности ($R=-0,271$, $p=0,002$), ИБС ($R=-0,254$, $p=0,003$). Наличие ИБС негативно влияло и на большинство парциальных показателей КЖ: РР ($R=-0,194$, $p=0,025$), ВР ($R=-0,214$, $p=0,013$), ГН ($R=-0,213$, $p=0,014$), V ($R=-0,276$, $p=0,001$) и МН ($R=-0,181$, $p=0,036$). Кроме того, следует отметить, что ни параметры адекватности диализа (КТ/V, процент снижения мочевины), ни частота осложнений процедур ГД существенного влияния на КЖ не оказывали.

Для уточнения степени влияния возраста на субъективную удовлетворенность жизнью было проведено множественное регрессионное моделирование. Зависимыми переменными в регрессионном уравнении были суммарные показатели физического и психического здоровья, независимыми – возраст, пол, Са-Р произведение, длительность и тип ГД, уровни гемоглобина и альбумина, лечение эритропозтином, индекс массы тела, среднее АД, процент снижения мочевины, объем ультрафильтрации, наличие ИБС и сердечной недостаточности.

В число основных предикторов сохранности физического здоровья в результате пошагового включения независимых переменных в модель вошли возраст, альбумин сыворотки крови и Са-Р (табл. 2). Уровень альбумина влиял на интегральный показатель физического функционирования положительно, возраст и Са-Р произведение – отрицательно. Возраст также вошел в число основных предикторов суммарной субъективной оценки психического здоровья, наряду с длительностью диализной терапии и средним уровнем гемоглобина (табл. 3). Однако при сопоставлении результатов, представленных в таблицах 2 и 3, становится очевидным, что достоверность второй модели несколько ниже и степень влияния независимых переменных на суммарный показатель психического здоровья меньшая, нежели на интегральный показатель физического здоровья.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют, что у больных, находящихся на лечении ГД, наблюдается выраженное снижение с возрастом большинства парциальных показателей физического функционирования и суммарного субъективного индекса фи-

зического здоровья. Ряд зарубежных исследователей также отмечают, что с возрастом показатели физического здоровья ГД-больных ухудшаются [3, 11-13]. Что касается психологической составляющей КЖ, то здесь возрастное снижение выражено в меньшей степени. Удовлетворенность ГД-пациентов своим психическим состоянием и социальным функционированием является достаточно стабильной характеристикой и меняется с возрастом не столь значительно. Более того, индекс психического здоровья ГД-больных (МН) совпадает с нормативными данными, полученными на здоровых жителях Санкт-Петербурга соответствующих возрастных групп [14]. Таким образом, возрастное снижение касается, в основном, физической составляющей связанного со здоровьем КЖ; психическое здоровье в целом остается довольно стабильным, даже несмотря на наличие серьезных сопутствующих заболеваний и витальной угрозы в условиях заместительной почечной терапии.

Связь суммарного субъективного показателя физического здоровья с возрастом существенна также и в том аспекте, что, как нами было установлено ранее в отношении больных молодого возраста, этот интегральный показатель физического функционирования является одним из предикторов выживаемости больных на ГД [9].

В зарубежных работах связь показателей КЖ с возрастом изучалась изолированно от объективных клиничко-лабораторных показателей, либо с учетом только некоторых из них, выбранных, как правило, произвольно. В проведенном нами исследовании анализировалось значительное количество объективных показателей состояния больных. Мультивариантный регрессионный анализ с одновременным включением в модель этих объективных клинических параметров, наряду с показателем возраста, показал, что возраст является достоверным предиктором величины суммарного субъективного показателя физического здоровья и действует независимо от других факторов – уровня альбумина сыворотки крови и Са-Р произведения. По результатам множественного регрессионного анализа, возраст оказывает влияние и на суммарный показатель психического здоровья (наряду с уровнем гемоглобина и длительностью ГД), но степень этого влияния существенно меньше. Из большого числа анализировавшихся клиничко-лабораторных параметров только отдельные (по данным регрессионного анализа – лишь четыре) имели достоверное влияние на интегральные показатели КЖ.

По-видимому, это связано с тем, что влияние объективных показателей состояния здоровья на оценку КЖ в ситуации болезни опосредовано факторами психологического и социального характера.

Обращает на себя внимание высокая, не отличающаяся от здоровых лиц соответствующего возраста субъективная оценка своего психического здоровья больными на ГД. В проведенном нами ранее исследовании типов отношения к болезни по методике ТОБОЛ была выявлена аналогичная тенденция [15]. Варианты отношения к болезни, свойственные ГД-пациентам, сопоставлялись с характеристиками больных с другими соматическими заболеваниями, сопряженными с угрозой жизни (злокачественные новообразования) и с менее тяжелыми психосоматическими заболеваниями. Показано, что, хотя по тяжести соматического состояния, степени психотравмирующего влияния болезни на психику, больные на ГД близки пациентам с онкопатологией, выраженность и характер их личностного реагирования на заболевание соответствует скорее реакциям больных с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, язвенной болезнью, бронхиальной астмой. Несоответствие выраженности и характера реагирования на болезнь тяжести соматического состояния больных связано с преобладанием у ГД-пациентов механизмов психологической защиты по типу вытеснения отрицательных переживаний и переключения на доступные сферы деятельности, с наличием у них конструктивных способов совладания с трудностями. Это создает основу для достаточно успешной психической адаптации больных к заболеванию и лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возрастные изменения КЖ больных, получающих лечение ГД, характеризуются выраженным ухудшением с возрастом показателей физического функционирования при достаточной сохранности показателей психического здоровья. Возраст больных является существенным фактором, влияющим на суммарные составляющие КЖ. Знание

возрастной динамики КЖ позволит более целенаправленно осуществлять лечебно-реабилитационные и психокоррекционные мероприятия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Alvarez-Ude F, Fernandez-Reyes MJ, Vazquez A. et al. Sintomas fisicos y trastornos emocionales en pacientes en programa de hemodialisis periodicas. *Nefrologia* 2001; 21 (2): 191-199
2. Keogh AM, Feehally J. A quantitative study comparing adjustment and acceptance of illness in adults on renal replacement therapy. *ANNA J* 1999; 26 (5): 471-477, 505; discussion 478, 500
3. Niechzial M, Hampel E, Grobe T. et al. Determinanten der Lebensqualität bei chronischer Niereninsuffizienz. *Sozial- und Präventivmedizin* 1997; 42 (3): 162-174
4. Parkerson GR, Gutman RA. Health-related quality of life predictors of survival and hospital utilization. *Health Care Financing Review* 2000; 21 (3): 171-184
5. Parsons DS, Harris DC. A review of quality of life in chronic renal failure. *Pharmacoeconomics* 1997; 12 (2 Pt 1): 140-160
6. Valderrabano F, Jofre R, Lopez-Gomez JM. Quality of life in end-stage renal disease patients. *Amer J Kidney Dis* 2001; 38 (3): 443-464
7. Huisman RM. Dialyse bij ouderen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1997; 141 (5): 229-233
8. Latos DL. Chronic dialysis in patients over age 65 [editorial]. *J Amer Soc Nephrol* 1996; 7 (5): 637-646
9. 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
10. Ware JE, Snow KK, Kosinski M. et al. *SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide*. Boston, 1993: 1-22
11. 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
12. Mingardi G, Cornalba L, Cortinovis E. et al. Health-related quality of life in dialysis patients. A report from an Italian study using the SF-36 Health Survey. *DIA-QOL Group. Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (6): 1503-1510
13. Rebollo P, Ortega F, Vega FF. et al. Health-related quality of life (HRQOL) and erectile dysfunction in male renal transplant patients according to age. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17; Abstracts, [Suppl1]: 328
14. Новик АА, Ионова ТИ. *Руководство по исследованию качества жизни в медицине*. Издательский Дом «Нева», М.: «ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир», СПб., 2002; 118-124
15. Васильева ИА. Психическая адаптация больных с хронической почечной недостаточностью к лечению гемодиализом. *Автореф дисс канд психол наук*. СПб., 1992: 1-20

Поступила в редакцию 27.05.2004 г.

© С.Л.Моисеева, И.Н.Иежица, А.А.Спасов, М.Я.Ледяев, 2004
УДК 616.61-002.3-036.12-055.23-07

С.Л. Моисеева, И.Н. Иежица, А.А. Спасов, М.Я. Ледяев

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕВОЧЕК

S.L. Moiseeva, I.N. Iezhitsa, A.A. Spasov, M.Ya. Ledyayev

THE NEW IN DIAGNOSTICS OF CHRONIC PYELONEPHRITIS IN GIRLS

Кафедры детских болезней и фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение гомеостаза магния и суточного мониторирования артериального давления у девочек подросткового возраста при различных формах хронического пиелонефрита. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 126 девочек подросткового возраста. Контрольная группа-55 человек, с хроническим вторичным пиелонефритом в стадии клинко-лабораторной ремиссии-49, с хроническим вторичным пиелонефритом в стадии обострения-22. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациентов с хроническим пиелонефритом (ХП) в стадии клинко-лабораторной ремиссии в стадии обострения выявлены различные отклонения в обмене магния по сравнению с контрольной группой девочек. Кривые суточной экскреции магния с мочой у больных детей отличаются от контрольной. Уровни артериального давления (АД) и пульса по результатам суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у пациентов с различными формами пиелонефрита находятся в пределах нормы для данного пола и возраста, но в отдельные временные промежутки достоверно выше, чем в контрольной группе. Обнаружено появление достоверной корреляционной связи между средними значениями эритроцитарного магния и АД в группе с ХП в стадии клинко-лабораторной ремиссии по сравнению со здоровыми девочками. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В процессе работы сделаны выводы о том, что достоверное снижение эритроцитарного магния у пациентов с ХП в стадии клинко-лабораторной ремиссии может быть рассмотрен как критерий хронизации воспалительного процесса. Изменение формы кривой суточной экскреции магния с мочой у больных с ХП в стадии клинко-лабораторной ремиссии по сравнению с ХП в стадии обострения, можно рассматривать как критерий обострения воспалительного процесса. Выявленные изменения при изучении гомеостаза магния и проведении СМАД в группе с ХП в стадии клинко-лабораторной ремиссии еще раз подчеркивают необходимость отнесения этих пациентов в группу риска развития артериальной гипертензии.

Ключевые слова: магний, пиелонефрит, девочки, артериальное давление.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to study magnesium homeostasis and diurnal monitoring of arterial pressure in girls of juvenile age with different forms of chronic pyelonephritis. **PATIENTS AND METHODS.** 126 girls of juvenile age were examined. Control group consisted of 55 girls, besides there were 49 girls with chronic secondary pyelonephritis in the stage of clinico-laboratory remission, and 22 girls with chronic secondary pyelonephritis at the stage of exacerbation. **RESULTS.** Patients with chronic pyelonephritis (CP) at the stage of clinico-laboratory remission at the stage of exacerbation had different deviations in magnesium metabolism as compared with the girls from the control group. Curves of magnesium diurnal excretion with urine in sick girls differed from those of the control group. The arterial pressure (AP) levels and pulse by the results of diurnal monitoring of AP (DMAP) in patients with different forms of pyelonephritis were within normal for this gender and age, but in certain periods of time reliably higher than in the control group. There appeared a reliable correlation between mean values of erythrocyte magnesium and AD in the group of patients with CP at the stage of clinico-laboratory remission as compared with healthy girls. **CONCLUSION.** It was found that reliably decreased erythrocyte magnesium in CP patients in the stage of clinico-laboratory remission may be considered as a criterion of chronization of the inflammatory process. The change of the shape of diurnal magnesium excretion with urine in patients with CP at the stage of clinico-laboratory remission as compared with CP at the stage of exacerbation may be considered as a criterion of exacerbation of the inflammatory process. The changes revealed in studying magnesium homeostasis and DMAP in the group at the stage of clinico-laboratory remission show that these patients should be included in the group of risk of the development of arterial hypertension.

Key words: magnesium, pyelonephritis, girls, arterial pressure.

ВВЕДЕНИЕ

Среди биологически активных ионов магний занимает 4-е место в организме человека и 2-е место среди внутриклеточных ионов. Выделяют основные функции магния: 1) участие в метаболизме (входит в состав и является кофактором более 300 ферментов); 2) поддержание электрического равновесия клетки (необходим для нормального функционирования Na-K-АТФазы, влияет на транс-

мембранный поток кальция) [1]. За счет способности магния влиять на состояние электролитного состава клетки и модулирование чувствительности сосудов к вазоактивным веществам можно назвать магний природным регулятором сосудистого тонуса [2]. Основными факторами, определяющими баланс магния в организме, являются величины кишечной абсорбции и почечной экскреции. Почки – главный орган гомеостаза магния [3, 4]. Пие-

нефрит, вероятно, будет фактором риска развития нарушений гомеостаза магния за счет нарушения ионорегулирующей функции почек [5]. Больные хроническим пиелонефритом занимают значительный удельный вес среди пациентов из группы риска по развитию артериальной гипертензии [6]. Основным методом выявления артериальной гипертензии продолжает оставаться традиционное 3–4 кратное измерение артериального давления по методу Н.С. Короткова [7]. Однократные измерения артериального давления позволяют получить лишь дискретные значения артериального давления. Многие проблемы диагностики могут быть решены более адекватно с использованием суточного мониторинга артериального давления [8].

Цель исследования – изучение гомеостаза магния и суточного мониторинга артериального давления у девочек подросткового возраста при различных формах хронического пиелонефрита.

Новизна исследования состоит в том, что впервые 1) были определены уровни магния в эритроцитах, плазме, суточной моче и оценены результаты суточного мониторинга артериального давления и пульса у девочек подросткового возраста с различными формами хронического пиелонефрита; 2) рассчитаны корреляционные связи между содержанием магния в биологических средах и величинами артериального давления у здоровых и больных детей; 3) изучен суточный профиль экскреции магния с мочой у здоровых девочек и с хроническим пиелонефритом.

ПАЦИЕТЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены клинические наблюдения и исследования, выполненные на базе кафедры детских болезней, кафедры фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, нефрологического отделения детской клинической больницы N 8 г. Волгограда. Обследовано 126 девочек. Контрольная группа – 55 человек, с хроническим вторичным пиелонефритом в стадии клинко-лабораторной ремиссии – 49, с хроническим вторичным пиелонефритом в стадии обострения – 22.

Контрольная группа состояла из условно здоровых девочек-подростков в возрасте от 12 до 16 лет. Средний возраст 13,9 лет. Группа больных девочек-подростков 12–16 лет (средний возраст 13,5 лет). На основании клинических проявлений и данных лабораторной диагностики, в соответствии с принятой классификацией пиелонефрита (1980 – Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей, 2002) выставлялся диагноз заболевания.

Гомеостаз магния был изучен у 12 человек контрольной группы, у 48 девочек с хроническим вторичным пиелонефритом в стадии клинко-лабораторной ремиссии, у 17 детей с хроническим вторичным пиелонефритом в обострении. Для оценки статуса магния желательнее определять его содержание в основных депо (интрацеллюлярно и в скелете). Это позволяют сделать либо прямые методы (биопсия), либо нагрузочный тест (внутривенная 24-часовая непрерывная инфузия сульфата магния). Но проведение их в педиатрии у детей с данной патологией не представляется возможным. Уровень плазматического магния не всегда отражает достоверно состояние гомеостаза магния, т.к. интрацеллюлярно и/или в скелете может иметься дефицит катиона. Поэтому наиболее информативными методами изучения гомеостаза магния в педиатрии у детей с данной патологией являются определение содержания магния эритроцитов (ммоль/л), плазмы (ммоль/л), суточной мочи (ммоль/24ч), с последующим расчетом фракционной экскреции магния (%) (FE(Mg)), которая представляет собой отношение клиренса магния к клиренсу эндогенного креатинина [9, 10]:

$$FE (Mg) = \frac{U (Mg) \times P (Cr)}{0,7 \times P (Mg) \times U (Cr)} \times 100 \quad ,$$

где, FE(Mg)–фракционная экскреция магния (%); U(Mg) и P(Mg)–концентрация магния в моче (ммоль/л) и плазме; U(Cr) и P(Cr)–концентрация креатинина в моче (мкмоль/л) и плазме; 0,7–поправка на свободно циркулирующий магний в плазме (70%), который фильтруется клубочками. Содержание магния в биологических средах определяли методом по цветной реакции с титановым желтым [11]. Креатинин плазмы и мочи определяли стандартными наборами фирмы LA-СНЕСА (Чехия). У пациентов с обострением процесса гомеостаз магния изучался на фоне антибактериальной терапии. Моча за сутки собиралась как для функциональной пробы по Зимницкому. В каждой пробе мочи определяли концентрацию магния (моль). Подростки контрольной группы и больные девочки ранее не имели указаний в анамнезе на колебания артериального давления, а в настоящий момент уровень артериального давления (по результатам случайных измерений) был в пределах 5–90 перцентилей для соответствующего пола, возраста и роста по номограммам, предложенным в методических рекомендациях «Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков» (2003) [12]. Всем девочкам было проведено суточное мониторирование артериального давления и пульса портативным переносным монитором АВРМ-04. Суточное

Таблица 1

Содержание магния в биологических средах ($\bar{X} \pm m$)

Параметр	Контрольная группа (n=12)	Хронический пиелонефрит, ремиссия (n=48)	Хронический пиелонефрит, обострение (n=17)
Содержание магния в эритроцитах, ммоль/л	2,05±0,07	1,88±0,02*	1,92±0,06
Содержание магния в плазме, ммоль/л	1,14±0,05	1,09±0,03	1,07±0,07
Содержание магния в моче, ммоль/л	1,01±0,04	1,12±0,02*	1,17±0,05*
Фракционная экскреция магния, %	3,1±0,4	4,17±0,2*	4,13±0,4
Экскреция магния с мочой, ммоль/сут	0,83±0,09	0,83±0,05	0,8±0,1

Примечание. *—достоверное различие по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Таблица 2

Корреляционные связи между содержанием магния в биологических средах и артериальным давлением

Параметр	Контрольная группа (n=12)		Хронический пиелонефрит, ремиссия (n=48)		Хронический пиелонефрит, обострение (n=17)	
	R	p	R	p	R	p
Эритроцитарный магний и САД	+0,17		+0,32	0,02	-0,47	
Эритроцитарный магний и ДАД	+0,37		+0,36	0,02	-0,37	
Эритроцитарный магний и СрАД	+0,37		+0,36	0,02	-0,46	
Эритроцитарный магний и фракционная экскреция магния	-0,8	0,05	-0,26		-0,48	0,05
Концентрация магния в моче (ммоль/л) и фракционная экскреция магния	+0,6	0,05	+0,32	0,02	+0,02	
Содержание магния в моче (ммоль/24) и ДАД	-0,59	0,05	-0,04		+0,55	0,05

Примечание. R-коэффициент корреляции; p-степень надежности коэффициента корреляции; САД-систолическое артериальное давление; ДАД-диастолическое артериальное давление; СрАД-среднее гемодинамическое артериальное давление.

мониторирование артериального давления проводилось в день сбора суточной мочи и забора крови. У пациентов с обострением процесса условиями мониторинга были отсутствие лихорадки и интоксикационного синдрома.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 6.0 с использованием однофакторного дисперсионного анализа и критерия Scheff'и, производили расчет коэффициента корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Содержание магния в биологических средах во всех трех группах представлено в табл. 1. Отмечается статистически достоверное снижение содержания магния эритроцитов на 8,2%, увеличение содержания в моче на 10,8% и FE(Mg) (на 34,4%) у пациентов с хроническим пиелонефритом в стадии клинико-лабораторной ремиссии; повышение содержания магния в моче на 15,1% у пациентов с хроническим пиелонефритом в обострении. Содержание магния в плазме у больных детей было в пределах физиологической нормы. Отдельные статистически достоверные корреляционные связи между содержанием магния в биологических средах и уровнями артериального давления представлены в табл. 2. Выявлена корреляционная связь между эритроцитарным магнием и систолическим

(САД) ($R=+0,32$, $p<0,02$), диастолическим (ДАД) ($R=+0,36$, $p<0,02$), средним гемодинамическим (СрАД) ($R=+0,36$, $p<0,02$) артериальным давлением в группе с хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии; между содержанием магния в моче (ммоль/л) и FE(Mg) в контроле ($R=+0,6$, $p<0,05$) и в группе с хроническим пиелонефритом в ремиссии ($R=+0,38$, $p<0,02$); в контрольной группе ($R=-0,8$, $p<0,05$) и в группе с хроническим пиелонефритом в обострении ($R=-0,48$, $p<0,05$) между эритроцитарным магнием и FE(Mg); в контроле ($R=-0,59$, $p<0,05$) и в группе с хроническим пиелонефритом в обострении ($R=+0,5$, $p<0,05$) между содержанием магния в моче (ммоль/24ч) и ДАД. Распределение величин артериального давления и пульса у подростков за 24-часовой период представлены в табл. 3. В различных группах, в отдельные временные промежутки, значения артериального давления и пульса статистически достоверно выше, чем в контрольной группе. Особенно эти изменения выражены у пациентов с хроническим пиелонефритом в стадии клинико-лабораторной ремиссии. Уровни артериального давления и пульса, по результатам мониторинга, в трех группах находятся в пределах нормы для данного пола, возраста. Были построены кривые суточного профиля экскреции магния с мочой во всех группах (рисунок). Для сглаживания случайных колебаний мы применили

Таблица 3

**Показатели суточного мониторирования артериального давления и пульса
у девочек-подростков ($\bar{X} \pm m$)**

Время	Параметры	Контрольная группа (n=55)	Хронический пиелонефрит, ремиссия (n=49)	Хронический пиелонефрит, обострение (n=18)
Сутки (24 ч)	САД	107,5±1,5	114,9±1,2*	117,5±3,3*
	ДАД	64,6±1,3	69,1±0,8*	67,4±2,2
	ЧСС	80,5±1,2	84,8±1,1*	83,7±2,6
	СрАД	78,8±1,6	83,4±1,1*	84,1±2,5
День (06.00–22.00)	САД	111,7±1,6	116,8±1,3*	119,9±3,3*
	ДАД	65,1±1,2	70,4±0,8*	69,9±2,4
	ЧСС	83±2,2	87,5±1,3	87,1±3,1
	СрАД	80,6±1,4	85,7±0,9*	86,6±2,6
Ночь (22.00–06.00)	САД	98,6±1,3	105±1,5*	106,2±3,7
	ДАД	54,5±1,3	59,2±1*	57,7±2,5
	ЧСС	67,6±2	72,7±1,4*	70,1±2
	СрАД	69,2±1,3	74,1±1,1*	73,1±3,2

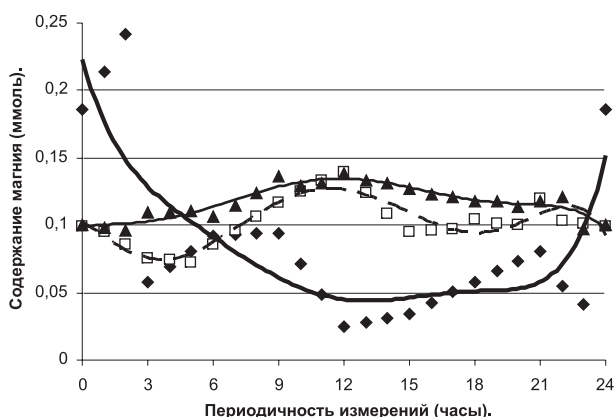
Примечание.*-достоверное различие по сравнению с контролем ($p < 0,05$). САД-систолическое артериальное давление; ДАД-диастолическое артериальное давление; СрАД-среднее гемодинамическое артериальное давление; ЧСС-частота сердечных сокращений.

полиномиальный анализ (полином шестой степени). В контроле кривая экскреции магния двухпиковая – первый пик в 11–12 часов, второй – в 22–23 часа. У пациентов с хроническим пиелонефритом в ремиссии первый пик экскреции в 12 часов, второй пик сглажен. У девочек с активным воспалительным процессом отмечается нарушение циркадного ритма экскреции магния с мочой – преобладание выделения катиона в ночные часы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено статистически достоверное снижение эритроцитарного магния у пациентов с хроническим пиелонефритом в ремиссии, по-видимому, за счет повышенных потерь катиона с мочой. У девочек с хроническим пиелонефритом в обострении также отмечается достоверное повышение

содержания магния в моче, что связано, по-видимому, с нарушением ионорегулирующей функции почек при пиелонефрите. По данным литературы, корреляционные связи между содержанием магния в биологических средах и величинами артериального давления изучались у взрослых пациентов с гипертонической болезнью и была обнаружена отрицательная корреляционная связь между САД, ДАД и уровнем плазматического магния [13], плазматическим магнием и СрАД, плазматическим магнием и суточной экскрецией магния с мочой [2]; внутриклеточным магнием и ДАД [14], эритроцитарным магнием и ДАД [15]. В нашей работе у здоровых девочек выявлена отрицательная связь между содержанием магния в эритроцитах и FE(Mg), содержанием магния в моче (ммоль/24ч) и ДАД, положительная – между содержанием магния в моче (ммоль/л) и FE(Mg). По результатам суточного мониторирования артериального давления, величины артериального давления у девочек с хроническим пиелонефритом в ремиссии находятся в пределах нормы. Отмечены положительные связи между эритроцитарным магнием и артериальным давлением и содержанием магния в моче (ммоль/л) и FE(Mg) в группе с хроническим пиелонефритом в ремиссии. В группе с хроническим пиелонефритом в обострении выявлена положительная связь между содержанием магния мочи (ммоль/24ч) и ДАД. При нормальной функции почек уровень магния мочи должен отражать пищевое поступление катиона [16]. Учитывая это, нам представляется наиболее важным обращать внимание на корреляционные связи не содержания магния в моче, а более постоянной величины [17] – внутриклеточного (эритроцитарного) магния. Следует отметить, что при хроническом пиелонефрите в ремиссии, в отличие от здоровых детей,



- ◆ Количество выделившегося магния с мочой в группе с хроническим пиелонефритом в обострении.
- Количество выделившегося магния с мочой в контроле.
- ▲ Количество выделившегося магния с мочой в группе с хроническим пиелонефритом в ремиссии.
- Полиномиальный (количество выделившегося магния с мочой в группе с хроническим пиелонефритом в обострении).
- Полиномиальный (количество выделившегося магния с мочой в группе с хроническим пиелонефритом в ремиссии).
- Полиномиальный (количество выделившегося магния с мочой в контроле.)

Профиль экскреции магния с мочой.

появляется связь эритроцитарного магния и артериального давления. Полиномиальный анализ выявил, что у здоровых девочек кривая экскреции магния двухпиковая. У пациентов с хроническим пиелонефритом в ремиссии – монопиковая (второй пик сглажен). В этих двух группах максимальная экскреция в дневные часы. У девочек с активным воспалительным процессом максимальное выделение в ночные часы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе работы были сделаны следующие выводы:

- у пациентов с хроническим пиелонефритом в стадии клинко-лабораторной ремиссии выявлено статистически достоверное снижение эритроцитарного магния по сравнению с контрольной группой, по-видимому, за счет повышенных потерь катиона с мочой. Данный показатель может быть рассмотрен как критерий хронизации воспалительного процесса в тубулоинтерстициальной ткани почек;
- нарушение циркадного ритма суточной экскреции магния с мочой у пациентов с хроническим пиелонефритом в стадии обострения по сравнению с кривой в группе с хроническим пиелонефритом в стадии клинко-лабораторной ремиссии можно рассматривать как критерий обострения хронического пиелонефрита;
- уровни артериального давления и пульса по результатам суточного мониторирования артериального давления у пациентов с различными формами хронического пиелонефрита находятся в пределах нормы для данного пола и возраста, но в отдельные временные промежутки статистически достоверно выше, чем в контрольной группе. Особенно эти изменения выражены у пациентов с хроническим пиелонефритом в стадии клинко-лабораторной ремиссии;
- выявлено появление достоверной корреляционной связи между средними значениями эритроцитарного магния и артериального давления в группе с хроническим пиелонефритом в стадии клинко-лабораторной ремиссии;
- выявленные изменения при изучении гомеостаза магния и проведении суточного мониторирования артериального давления у больных с

хроническим пиелонефритом в стадии клинко-лабораторной ремиссии еще раз подчеркивают необходимость отнесения этих пациентов в группу риска развития артериальной гипертензии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Спасов АА. *Магний в медицинской практике: Монография*. ООО «Отрок», Волгоград. 2000; 272
2. Durlach J, Durlach, V, Rayssiguier Y et al. Magnesium and blood pressure. II Clinical studies. *Magnes Res* 1992; 5(2): 147-153
3. Quamme GA. Control of magnesium transport in the thick ascending limb. *Am J Physiol* 1989; 256: F197-F210
4. Quamme GA, De Rouffignac C. Renal magnesium handling. In: Seldin DW, Giebisch G, eds. *The Kidney: Physiology and Pathophysiology, Third Edition*. Raven Press, New York: 2000; 375
5. Zaloga GP, Chernow B, Pock A et al. Hypomagnesemia is common complication of aminoglycoside therapy. *Surg Gynec Obstet* 1984; 158(6): 561-565
6. Анохина ОВ. *Состояние сердечно-сосудистой системы у детей с хроническим пиелонефритом*. Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 1999; 23
7. Ледяев МЯ. *Суточное мониторирование артериального давления в педиатрии: Методические рекомендации*. Волгоград, 1998; 20
8. Ратова ЛГ., Дмитриев ВВ, Толпыгина СН, Чазова ИЕ. Суточное мониторирование артериального давления в клинко-практике. *Consilium Medicum* 2001, (2): 3-14
9. Allegra A, Corica F, Ientile R et al. Plasma (total and ionized), erythrocyte and platelet magnesium levels in renal transplant recipients during cyclosporine and/or azathioprine treatment. *Magnes Res* 1998; 11(1): 11-18
10. Corica F, Corsonello A, Buemi M et al. Platelet magnesium depletion in normotensive and hypertensive obese subjects: the role of salt-regulating hormones and catecholamines. *Magnes Res* 1999 12 (4): 287-296
11. Меньшиков ВВ, Делекторская ЛН, Золотинская РМ и др. *Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник*. Медицина, М., 1987; 266-267
12. *Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Методические рекомендации*. М., 2003; 31
13. Purvis JR, Movahed A, Reinach SG. Magnesium disorders and cardiovascular diseases. *Clin Cardiol* 1992 (5): 558-568
14. Ruan MF, Barbour H. Magnesium measurement in routine clinical practice. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 449-459
15. Resnick LM, Gupta RM, Laragh J. Intracellular free magnesium in erythrocytes of essential hypertension: relation to blood pressure and serum bivalent cations. *Proc Natl Acad Sci* 1984, 81: 6511-6515
16. Андрианова МЮ, Дементьева ИИ, Мальцева АЮ. Магний и его баланс. *Анестезиология и реаниматология* 1995 (4): 73-75
17. Шевелев СЭ. *Особенности нарушений минерального обмена и возможные пути их коррекции у больных бронхиальной астмой*. Автореф. дис...канд. мед. наук. СПб., 1998; 27

Поступила в редакцию 07.04.2004 г.

© Н.В.Фетисова, Б.Г.Лукичев, 2004
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.12-008.331.1-036

Н.В. Фетисова, Б.Г. Лукичев

РОЛЬ МОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ТРУДНОКОРРЕГИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

N.V. Fetisova, B.G. Lukichev

ROLE OF MODIFIABLE FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF DIFFICULT TO CORRECT ARTERIAL HYPERTENSION IN CHRONIC RENAL FAILURE

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценка роли модифицируемых факторов в развитии устойчивости артериальной гипертензии (АГ) к гипотензивной терапии в целом и к терапии петлевыми диуретиками у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 103 пациента с ХПН и вторичной АГ. У 42 пациентов АГ легко корректировалась обычной гипотензивной терапией. У 61 пациента АГ не поддавалась коррекции, этим пациентам с целью нормализации артериального давления дополнительно к уже получаемой терапии вводили внутривенно фуросемид в дозе 80 мг (120 мг при СКФ < 30 мл/мин). У пациентов оценивали влияние на развитие АГ, устойчивой к терапии, возраста, пола, характера терапии, получаемой пациентом с момента обнаружения заболевания, соблюдения пациентом режима терапии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Пациенты, ограничивающие потребление соли, легче достигали нормального артериального давления как на фоне обычной гипотензивной терапии ($\chi^2=10,38$; $p<0,001$), так и под влиянием фуросемида ($\chi^2=9,35$; $p<0,004$), чем пациенты, потребляющие соль без ограничения. Избыточное потребление воды также способствовало развитию устойчивой АГ ($\chi^2=5,86$; $p<0,02$). Получены косвенные данные о способности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента предотвращать развитие устойчивой АГ. Непостоянный прием гипотензивных препаратов способствует формированию устойчивой гипертензии ($\chi^2=5,19$; $p<0,02$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Развитие труднокорректируемой АГ при патологии почек зависит от многих внешних модифицируемых факторов, что доказывает значимую роль действий пациентов и врача в предотвращении прогрессирования АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, устойчивость к терапии, модифицируемые факторы.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess the role of modifiable factors in the development of stability of arterial hypertension (AH) in relation to hypotensive therapy as a whole and to therapy with loop diuretics in patients with chronic renal failure (CRF). **PATIENTS AND METHODS.** Under examination there were 103 patients with CRF and secondary AH. In 42 patients AH could be easily corrected by standard hypotensive therapy. In 61 patients AH failed to be corrected, so in order to normalize arterial pressure these patients received injections of furosemid in dose of 80 mg (120 mg at GFR < 30 ml/min) in addition to their treatment. In these patients an assessment was made of the influence on the development of AH of such factors as age, gender, character of therapy received by the patients from the moment of diagnosis of the disease, keeping the regimen of treatment by the patient. **RESULTS.** Patients limiting consumption of salt could more easily reach normal arterial pressure both against the background of usual hypotensive therapy ($\chi^2=10.38$; $p<0.001$) and under effects of furosemid ($\chi^2=9.35$; $p<0.004$), than patients taking salt ad libitum. Excessive consumption of water also facilitated the development of stable AH ($\chi^2=5.86$; $p<0.02$). Indirect findings were obtained concerning the ability of the angiotensin-converting enzyme inhibitors to prevent the development of stable AH. Inconstant taking of hypotensive drugs facilitated the formation of stable hypertension ($\chi^2=5.19$; $p<0.02$). **CONCLUSION.** The development of difficult to correct AH in pathology of the kidneys depends on many external modifiable factors that proves the significant role of the patients and doctors in prevention of progression of AH.

Key words: arterial hypertension, resistance to therapy, modifiable factors.

ВВЕДЕНИЕ

Почти каждый третий человек на планете страдает артериальной гипертензией (АГ), из них 5% имеют вторичную гипертензию, развившуюся на фоне заболеваний почек [1,2], то есть патология почек является частой причиной АГ в популяции и относится к факторам высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Почечная гипертензия отличается устойчивостью к терапии

и прогрессирующим течением, усугубляет течение заболевания почек и способствует быстрому наступлению и прогрессированию хронической почечной недостаточности (ХПН).

На сегодняшний день основными причинами формирования трудно корректируемой АГ при патологии почек считают изменение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и выработки депрессорных гормонов [3].

Таблица 1

Структура патологии почек у обследованных пациентов

Диагноз	Число пациентов
ХГН	72
Хронический пиелонефрит	16
Нефросклероз вследствие гипертонической болезни	6
Поликистоз почек	6
Амилоидоз почек	3

Помимо этого, L.J. Appel [4] и J.M. Flack и соавт. [5] обращают внимание на необходимость изменения образа жизни для успешной коррекции высокого артериального давления (АД), а именно увеличение физической активности, снижение массы тела, ограничение потребления соли и алкоголя, увеличение потребления калия и полиненасыщенных жирных кислот. Роль потребления соли в повышении АД широко известна. Ж. Шанар [6] говорит о том, что реакция на солевую нагрузку зависит от возраста, наследственной предрасположенности и ряда неидентифицированных факторов. Также Ж. Шанар [6] отмечает, что солевая нагрузка не только индуцирует гипертонию у сользависимых пациентов, но и усугубляет ее течение, формирует резистентность к гипотензивным препаратам. Ведется поиск наиболее эффективных гипотензивных препаратов. По данным многих авторов [7–11], проведено большое количество исследований, в которых показано, что наибольшей нефропротективной способностью обладают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), доказана протективная активность недигидропиридиновых антагонистов кальциевых каналов.

Несмотря на огромное количество исследований, посвященных изучению механизмов развития почечной гипертензии, выбору оптимальной гипотензивной терапии, несмотря на наличие подробных рекомендаций ВОЗ-МОГ, успех в лечении АГ остается недостаточным. Около 90% пациентов, страдающих патологией почек, остаются с высоким АД [12, 13]. Поэтому дальнейшие исследования, направленные на выяснение причин устойчивости гипертензии и поиск путей ее преодоления, остаются актуальными. В рамках настоящей статьи рассмотрены факторы, влияющие на развитие АГ и зависящие от действий пациента и врача, так называемые, модифицируемые факторы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 103 пациента, имеющие хроническую патологию почек с развитием вторичной АГ и ХПН (структура патологии представлена в табл. 1).

Возраст пациентов – от 18 до 77 лет, среди них 57 мужчин и 46 женщин. Все пациенты находились на стационарном лечении.

В исследование не включались пациенты, имеющие в период проведения исследования нефротический синдром, страдающие сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, болезнями печени, тяжелыми дыхательными расстройствами. Пациенты получали обычную гипотензивную терапию,

назначенную ранее. Все пациенты находились на стандартной диете для больных с ХПН, подразумевающей ограничение потребления белка, поваренной соли и калия (стол №7к).

Были выделены две группы пациентов в зависимости от уровня АД в период включения в исследование и устойчивости АГ к проводимой терапии.

Первая группа включила 42 пациента в возрасте от 23 до 77 лет (23 мужчины и 19 женщин) с нормальным рабочим АД, у данных больных нормализация АД была достигнута на фоне обычной терапии гипотензивными средствами.

Вторая группа включила 61 пациента в возрасте от 18 до 76 лет (34 мужчины и 27 женщин) с повышенным АД, у пациентов этой группы не удалось с помощью обычной терапии добиться нормализации АД. Пациентам данной группы вводили внутривенно фуросемид в дозе 80 мг при СКФ>30 мл/мин и 120 мг при СКФ<30 мл/мин с целью нормализации АД. Из них 34 пациента достигли нормального АД, а 27 пациентов остались с высоким АД.

У пациентов рассматриваемых групп проводилось сравнение анамнестических данных с целью выявления факторов, способствующих развитию АГ устойчивой к терапии, которые зависели бы от действий пациента и врача. Оценивался возраст, пол, длительность заболевания почек, особенности течения заболевания, уровень АД на разных этапах заболевания, характер и эффективность терапии, которую пациенты получали с момента обнаружения заболевания, соблюдение пациентом режима терапии.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики. Использовались стандартные пакеты программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.6.0, Statgraphics v.7.0 и др.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика больных. Группы не различались по полу ($\chi^2=0,01$; $p>0,10$). Средний возраст в группах был одинаковый – $50,2\pm 2,1$ и $53,1\pm 1,6$

Характеристика пола и возраста пациентов, получавших фуросемид

Название признака	Нормализация АД на фоне применения фуросемида		p
	достигнута (n=34)	не достигнута (n=27)	
мужчины (n=34)	15 (44,1%)	19 (55,9%)	<0,04
женщины (n=27)	19 (70,4%)	8 (29,6%)	
Возраст, годы	51,2±2,6	55,5±1,5	НД

лет ($p>0,10$), то есть у нефрологических больных устойчивая АГ наблюдается одинаково часто как в молодом, так и в пожилом возрасте. Реакция на фуросемид также не зависела от возраста ($p>0,10$) (табл. 2). У женщин гипотензивный эффект фуросемида оказался ярче, чем у мужчин. Так из 27 женщин у 19 АД нормализовалось, а из 34 мужчин только 15 достигли целевого уровня АД (табл. 2).

На момент включения в исследование группы достоверно различались по уровню как систолического, так и диастолического АД ($p<0,001$).

У обследованных нами пациентов, страдающих хроническим пиелонефритом, поликистозной болезнью и нефросклерозом на фоне гипертонической болезни, гипертензия отличается устойчивостью к терапии. АГ, развивающаяся же на фоне амилоидоза, напротив, легко корригируется (табл. 3).

Схожая картина наблюдалась и при оценке связи характера патологии почек с гипотензивной реакцией на фуросемид.

Оценка анамнестических данных. При обработке анамнестических данных установлено, что на развитие устойчивой АГ влияют такие факторы, как характер проводимой гипотензивной терапии, соблюдение пациентами рекомендаций врача по приему препаратов и ограничению соли и жидкости, масса тела и индекс массы тела.

Характер потребления соли удалось выяснить у 101 пациента, ориентируясь на слова самих больных. На момент включения в исследование из 19 пациентов, не ограничивающих потребление соли, 18 (94,7%) имели высокие цифры АД, тогда как у 40 из 82 (48,8%) пациентов, соблюдающих солевой

Таблица 2

режим, АД было нормальным ($\chi^2=10,38$; $p<0,001$). Важность ограничения соли подтверждается наличием положительной корреляции между степенью потребления соли и уровнем АД (для систолического давления $r=0,39$; $p<0,001$, для диастолического давления $r=0,36$; $p<0,001$).

На эффективность фуросемида потребление соли также оказало существенное влияние. Пациенты, ограничивающие потребление соли, намного легче снижали АД под влиянием фуросемида, чем пациенты, потребляющие соль без ограничения (табл. 4).

Данные о взаимосвязи соблюдения солевого режима и характером АГ, представленные в табл. 4, подтверждаются достоверной корреляцией между степенью соблюдения солевого режима и динамикой артериального давления на фоне введения фуросемида ($r=0,26$; $p<0,04$).

Интересно, что женщины чаще, чем мужчины, ограничивали потребление соли как на протяжении всего заболевания ($r=0,91$; $p<0,001$), так и в период исследования ($r=0,51$; $p<0,006$) и, как показано выше в табл. 2, именно женщины лучше отвечали на фуросемид ($p<0,04$).

Особый интерес представляли 8 пациентов, которые испытывали солевую жажду. Эти пациенты чаще не снижали АД, а пациенты, не ощущавшие потребности в соли, наоборот, чаще достигали нормального АД ($p<0,05$). Можно отметить, что с возрастом солевая жажда появляется чаще ($r=0,57$; $p<0,002$).

У 99 обследованных удалось выяснить степень контроля потребления жидкости в анамнезе, из них только 12 пациентов (12,1%) ранее ограничивали потребление воды, среди которых 8 (66,7%) достигли нормального АД. А в группе с плохо корригуемым АД только 4 из 60 (6,7%) придерживались строгого питьевого режима ($p<0,04$). На момент включения в исследование 47 из 61 (77,0%) пациентов из группы с устойчивой АГ потребляли воду без ограничения, хотя чувство жажды испытывал только один (1,6%). Для сравнения, в группе с хорошо корригуемым

Таблица 3

Структура патологии почек у пациентов с АГ, устойчивой к обычной терапии, и пациентов с легко корригуемой АГ

Название признака	Нормализация АД на обычной терапии		χ^2	p
	достигнута (n=42)	не достигнута (n=61)		
Поликистозная болезнь, (n=6)	1	5	13,00	<0,01
Нефросклероз, (n=6)	0	6		
Хронический пиелонефрит, (n=16)	4	12		
Амилоидоз почек, (n=3)	3	0		
ХГН, (n=72)	34	38		

АД на момент включения в исследование придерживались строгого питьевого режима 19 из 41 (46,3%) пациента ($\chi^2=5,86$; $p<0,02$), жажду испытывала также незначительная часть пациентов – двое (4,9%).

Таблица 4

Влияние потребления соли в анамнезе на нормализацию АД при введении фуросемида

Название признака	Нормализация АД на фоне применения фуросемида		χ^2	p	t	p
	достигнута (n=34)	не достигнута (n=27)				
Неограниченное потребление соли в анамнезе (n=33)	13 (39,4%)	20 (60,6%)	7,22	<0,007	2,82	<0,006
Ограничение потребления соли в анамнезе (n=27)	20 (74,1%)	7 (25,9%)				
Неограниченное потребление соли на фоне проведения пробы (n=18)	4 (22,2%)	14 (77,8%)	9,35	<0,004	3,64	<0,001
Ограничение потребления соли на фоне проведения пробы (n=42)	29 (69,0%)	13 (31,0%)				

Таблица 5

Характер терапии в анамнезе у пациентов с хорошо корригируемой и устойчивой АГ

Названия препаратов	Нормализация АД на обычной терапии		p
	достигнута (n=42)	не достигнута (n=61)	
Без терапии	7	3	<0,01 (rs-t)
ИАПФ	11	9	
ИАПФ + Са-блокаторы + диуретики	3	3	
ИАПФ + диуретики	4	4	
ИАПФ + Са-блокаторы	4	9	
Са-блокаторы + β -блокаторы	0	6	
Диуретики + β -блокаторы и/или препараты центрального действия	5	9	
β -блокаторы и/или препараты центрального действия	2	6	

Таблица 6

Характер терапии на момент включения в исследование у пациентов с хорошо корригируемой и устойчивой АГ

Названия препаратов	Нормализация АД на обычной терапии		χ^2	p
	достигнута (n=42)	не достигнута (n=61)		
ИАПФ	4	6	26,31	<0,006
ИАПФ + Са-блокаторы + диуретики	14	13		
ИАПФ + диуретики	9	5		
ИАПФ + Са-блокаторы	2	14		
ИАПФ + β -блокаторы	6	1		
Диуретики + β -блокаторы и/или препараты центрального действия	2	14		
β -блокаторы и/или препараты центрального действия	1	4		

Оценка гипотензивной терапии, проводимой как ранее в анамнезе, так и непосредственно во время исследования, показала значимость характера терапии в развитии устойчивой АГ. Описание основных вариантов терапии представлено в таблицах 5 и 6.

Таким образом, можно говорить о меньшей эффективности β -адреноблокаторов и препаратов центрального действия и несколько большей эффективности ИАПФ в предотвращении развития устойчивой АГ.

Оценка влияния проводимой терапии на гипотензивное действие фуросемида также подтверждает описанные выше наблюдения. Пациенты, получавшие в анамнезе ИАПФ, лучше отвечали на фуросемид. Так, из 26 пациентов, получавших ранее ИАПФ, 18 (69,2%) достигли нормального АД, а из 15 пациентов, получавших β -блокаторы и/или гипотензивные средства центрального действия без ИАПФ, только у 1 (6,7%) нормализовалось АД ($\chi^2=26,78$; $p<0,009$). Таким образом, складывается

впечатление, что ИАПФ облегчают проведение гипотензивной терапии в последующем, а такие препараты как β -блокаторы и/или гипотензивные средства центрального действия, наоборот, не препятствуют формированию устойчивой АГ.

Немаловажную роль играет и постоянство приема гипотензивных препаратов. У 70 пациентов удалось выяснить степень соблюдения рекомендаций врача в отношении режима приема препаратов. Из 25 пациентов, принимавших гипотензивные препараты нерегулярно, у 21 (84,0%) АГ корригировалась достоверно хуже, чем при постоянном приеме гипотензивных средств, когда устойчивая АГ встречалась только у 36 из 65 (55,4%) обследованных ($\chi^2=5,19$; $p<0,02$). При непостоянном приеме лекарственных препаратов наблюдались более высокие цифры АД на момент включения в исследование (для систолического давления $r=0,32$; $p<0,002$, для диастолического – $r=0,24$; $p<0,02$).

Выяснилось, что регулярность приема лекарственных препаратов зависит и от длительности АГ ($r=0,39$; $p<0,001$; $N=20,03$; $p<0,0002$) и длительности самой терапии ($r=0,54$; $p<0,001$). То есть при более длительном течении заболевания пациенты лучше соблюдают рекомендации врача.

Рассматривались и такие параметры, которые могли бы с большой вероятностью способствовать формированию устойчивой АГ, а именно – прием препаратов, повышающих АД, и масса тела.

На эффективность обычной гипотензивной терапии прием таких препаратов, как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) и глюкокортикоиды, не оказал влияния. Большинство пациентов обеих групп (88,1 и 83,3%) не принимали препаратов, способных повышать давление. Но прием указанных препаратов повлиял на развитие гипотензивного эффекта фуросемида. Все пациенты (3 человека), принимающие НПВС, остались с высоким АД. А 6 (85,4%) из 7 пациентов, принимающих глюкокортикоиды, снизили и сохраняли нормальное АД ($\chi^2=6,58$; $p<0,04$). Несмотря на небольшое количество пациентов, принимавших указанные препараты, полученные данные позволяют говорить о негативном влиянии НПВС на гипотензивное действие фуросемида. Тогда как глюкокортикоиды не препятствуют гипотензивному действию петлевого диуретика, и фуросемид эффективно устраняет задержку жидкости в организме, естественно возникающую при приеме глюкокортикоидов.

Пациенты обеих групп не отличались по весу и индексу массы тела ($25,1\pm0,8$ и $26,2\pm0,5$; $p>0,2$), хотя имелась значимая положительная корреляция между весом и индексом массы тела – с одной стороны и уровнем диастолического АД – с другой стороны ($r=0,31$; $p<0,002$ и $r=0,33$; $p<0,001$, соответственно). То есть, прямой зависимости между развитием устойчивой АГ от величины массы тела не обнаружено, но показано, что избыток массы тела способствует повышению диастолического АД.

ОБСУЖДЕНИЕ

Примечательно, что факторы, влияющие на эффективность гипотензивной терапии в целом и на выраженность гипотензивного действия диуретиков, оказались общими, что позволяет думать не о снижении чувствительности к каким-либо группам препаратов, а именно о формировании устойчивости АГ к коррекции.

Роль терапии в торможении прогрессирования патологии почек активно обсуждается. На сегодняшний день препаратами, обладающими наибольшей нефропротективной активностью, считаются

ИАПФ [8–11]. В нашем исследовании получены косвенные данные, указывающие на эффективность ИАПФ в профилактике устойчивой АГ, что позволяет думать о роли РААС в развитии устойчивой гипертензии. Данное наблюдение согласуется с современными представлениями о патогенезе труднокорректируемой АГ, которая чаще является ренинзависимой [3]. Также показано негативное влияние НПВС на развитие гипотензивного действия диуретиков, что соответствует данным других исследователей.

Важными, по нашему мнению, являются данные, указывающие на роль нерегулярного приема препаратов в развитии устойчивой АГ. Непостоянный прием гипотензивных препаратов приводит к увеличению цифр АД, особенно систолического. Также обращает на себя внимание то, что при небольшом «стаже заболевания и АГ», пациенты хуже соблюдают режим терапии, а учитывая, что становление механизмов АГ происходит в первые годы существования гипертензии, можно предположить, что регулярный прием препаратов препятствует закреплению этих механизмов.

Роль солевой нагрузки в формировании АГ хорошо известна. Обсуждается участие избыточного потребления соли в прогрессировании АГ [6]. В нашем исследовании получены данные, несомненно указывающие на негативную роль солевой и водной нагрузки в развитии и поддержании АГ, устойчивой к гипотензивной терапии. Пациенты, страдающие ХПН, которые ограничивали потребление соли и жидкости не только на момент исследования, но и на протяжении всего заболевания почек, лучше поддавались лечению как в целом гипотензивными средствами, так и фуросемидом – эти пациенты легче достигали нормального АД и удерживали его.

Интересно, что пациенты, которые испытывали солевую жажду, чаще не снижали АД на фоне проведения пробы, а пациенты, не ощущавшие потребности в соли, наоборот, чаще достигали нормального АД. Очевидно, что указанные особенности напрямую связаны с соблюдением пациентами солевого режима, то есть пациентам без солевой жажды легче придерживаться рекомендаций по ограничению соли. Данные наблюдения еще раз доказывают важность соблюдения солевого режима при патологии почек и наличии АГ. Ограничение воды и соли оказалось эффективным средством профилактики устойчивой АГ. Важно отметить, что соблюдение низкосолевой диеты не должно быть трудным для пациентов, так как, по утверждению самих пациентов, «солевую жажду» испытывали только 8 человек из 103 обследованных.

Представленные данные указывают на важность модифицируемых факторов в развитии устойчивой АГ, доказывают значимую роль действий пациентов и врача в замедлении прогрессирования АГ и формировании ее устойчивости к терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие труднокорректируемой АГ при патологии почек зависит не только от функционального состояния почек, но и от многих внешних, так называемых модифицируемых факторов. Обнаруженные факторы одинаково влияют как на эффективность гипотензивной терапии в целом, так и на выраженность гипотензивного действия диуретиков.

На развитие труднокорректируемой АГ оказывает заметное влияние характер гипотензивной терапии, получаемой на протяжении заболевания, а также постоянство приема препаратов. Имеет существенное значение соблюдение пациентом рекомендаций врача по потреблению соли и жидкости, а также удержание массы тела в нормальных пределах.

Данное исследование показывает необходимость обучения пациентов пониманию природы своего заболевания и разъяснения важности соблюдения ими врачебных рекомендаций, что позволит значительно замедлить темпы прогрессирования АГ и, соответственно, ХПН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лавиль М. Роль артериальной гипертонии в прогрес-

сировании почечной недостаточности, эффективность антигипертензивной терапии. *Нефрология* 2000; 4 (1): 119-123

2. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. History of hypertension in patients treated for end-stage renal disease. *J Hypertens* 1997; 15 (4): 451-456

3. Кутырина ИМ. Современные аспекты патогенеза почечной артериальной гипертензии. *Нефрология* 2000; 4 (1): 112-115

4. Appel LJ. Lifestyle modification as a means to prevent and treat high blood pressure. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (7) [Suppl 2]: S99-S102

5. Flack JM, Peters R, Shafi T, Alrefai H et al. Prevention of hypertension and its complications: theoretical basis and guidelines for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (7) [Suppl 2]: S92-8

6. Шанар Ж. Гипертония, соль и почки. *Нефрология* 2000; 4 (1): 98-100

7. Шестакова МВ. Нефропротекция: роль артериального давления в прогрессировании патологии почек. Зависит ли нефропротективный эффект от выбора антигипертензивного препарата? *Тер архив* 2001; 6: 64-66

8. Petersen LJ, Ladefoged SD, Jensen HA. The influence of antihypertensive treatment on progression of chronic nephropathy. *Ugeskr Laeger* 1997; 159 (31): 4745-4751

9. Schwenger V, Zeier M, Ritz E. Antihypertensive therapy in renal patients – Benefits and difficulties. *Nephron* 1999; 83 (3): 202-213

10. Martinez-Maldonado M. Role of hypertension in the progression of chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 63-66

11. Ljutic D, Kes P. The role of arterial hypertension in the progression of non-diabetic glomerular diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 5]: v28-30

12. Ridao N, Luno J, Garsia de Vinuesa S et al. Prevalence of hypertension in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 70-73

13. Bakris GL. Hypertension and nephropathy. *Am J Med* 2003; 8 (115) [Suppl 8A]: 49S-54S.

Поступила в редакцию 21.05.2004 г.

© Т.В.Жданова, А.В.Назаров, В.А.Шалаев, С.Ф.Мелях, 2004
УДК [616.61-008.64-036.12:612.123]:611.018.46:612.184

Т.В. Жданова, А.В. Назаров, В.А. Шалаев, С.Ф. Мелях

ВЛИЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА НА ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМУЮ И ЭНДОТЕЛИЙ-НЕЗАВИСИМУЮ ВАЗОДИЛЯТАЦИЮ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

T.V.Zhdanova, A.V.Nazarov, V.A.Shalaev, S.F.Melyakh

THE INFLUENCE OF LIPID SPECTRUM INDICES ON THE ENDOTHELIUM-DEPENDENT AND ENDOTHELIUM-INDEPENDENT VASODILATATION IN PATIENTS WITH DIFFERENT STAGES OF CHRONIC RENAL FAILURE

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Уральской государственной медицинской академии, Центр болезней почек и диализа городской клинической больницы № 40, Екатеринбург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось изучение взаимосвязи между уровнем липидов крови и функцией эндотелия у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследуемой группе были пациенты с хроническим пиелонефритом и гипертоническим вариантом гломерулонефрита. Из них 25 больных с нормальной функцией почек, 58 - с додиализной стадией ХПН, и 27 - с терминальной ХПН, получающих заместительную терапию гемодиализом (ГД). У всех больных наблюдалась артериальная гипертензия. Все пациенты получали адекватную гипотензивную терапию. У больных исследуемой группы отсутствовали клинические симптомы ишемической болезни сердца (ИБС) или атеросклероза церебральных артерий; признаки обострения основного заболевания почек или сопутствующей патологии; ГД был адекватным ($\text{sKt/V} > 1,2$). Определяли холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды; эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВ) и эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭНВ). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Общий холестерин был несколько повышен в группах пациентов без ХПН и с додиализной стадией ХПН, а в группе ГД больных был в пределах нормы. Средние значения ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицеридов были в пределах нормы. Была получена достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь между ЭЗВ и уровнем триглицеридов крови. Не было выявлено достоверных корреляционных взаимосвязей с общим холестерином, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП. Определена достоверная положительная взаимосвязь между ЭНВ и ХС ЛПВП, обладающим антиатерогенными свойствами. Не было выявлено взаимосвязей ЭНВ с уровнем холестерина и ХС ЛПНП. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В результате можно предположить, что триглицериды являются фактором, влияющим на развитие дисфункции эндотелия у больных с различной стадией ХПН, а ХС ЛПВП оказывают протективное действие на эндотелий.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, липиды, хроническая почечная недостаточность.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to study the interrelationship between the blood lipid level and endothelium function in patients with chronic renal failure (CRF). **PATIENTS AND METHODS.** The group under study included patients with chronic pyelonephritis and hypertension variant of glomerulonephritis: 25 of them had normal function of the kidneys, 58 had predialysis stage of CRF and 27 had the end-stage CRF receiving substitution therapy with hemodialysis (HD). All the patients had arterial hypertension. They received adequate hypotensive therapy. The patients under study had no clinical symptoms of ischemic heart disease (IHD) or atherosclerosis of the cerebral arteries, signs of exacerbation of the main kidney disease or coexistent pathology. HD was adequate ($\text{sKt/V} > 1.2$). Cholesterol, low density lipoprotein cholesterol (LDLPC), high density lipoprotein cholesterol (HDLPC), triglycerides, endothelium-dependent vasodilatation (EDV) and endothelium-independent vasodilatation (EIV) were determined. **RESULTS.** General cholesterol was somewhat higher in patients without CRF and with the predialysis stage of CRF, while in the group of HD patients it was within the normal. Mean values of LDLPC and HDLPC, triglycerides were within the normal. Reliable negative correlative interrelation was noted between EDV and blood triglyceride level. No reliable correlative interrelation was noted with general cholesterol, LDLPC and HDLPC. Reliable positive interrelation was detected between EIV and LDLPC having antiatherogenic properties. No relationships were detected between EIV and cholesterol level and LDLPC. **CONCLUSION.** It can be suggested that triglycerides represent the factor influencing the development of endothelial dysfunction in patients with different stages of CRF, while LDLPC have protective effects on the endothelium.

Key words: endothelial dysfunction, lipids, chronic renal failure.

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз у больных ХПН развивается значительно чаще, чем в общей популяции, что обуславливает высокий риск развития осложнений со

стороны сердечно-сосудистой системы. Ранним признаком атеросклероза является эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся нарушением ЭЗВ и ЭНВ, при этом часто отсутствуют клинические

симптомы поражения коронарных, церебральных или периферических артерий. На основании данных литературы можно выделить факторы риска развития эндотелиальной дисфункции в общей популяции: возраст [1], курение [2], повышенный уровень холестерина [3], артериальную гипертензию [4], сахарный диабет [5,6], стресс [7], ожирение [8]. Дисфункция эндотелия возникает при наличии и персистенции инфекции в организме в результате воспалительного ответа. Доказано, что *Chlamidia pneumoniae* приводит к развитию дисфункции через нарушение метаболизма оксида азота, что в дальнейшем может привести к атеросклерозу [9]. У больных с ИБС С-реактивный протеин (СРП) является независимым фактором риска развития эндотелиальной дисфункции [10]. Некоторые авторы указывают, что вазодилатация может зависеть от уровня триглицеридов при отсутствии атеросклеротического поражения [11]. Больные ХПН имеют дополнительные факторы, имеющие значение для развития эндотелиальной дисфункции – гипергомоцистеинэмию [12], задержку в организме ингибитора синтазы оксида азота [13].

В настоящее время имеются данные о том, что у больных с терминальной ХПН имеется дисфункция эндотелия [14]. Функция эндотелия нарушена даже у детей с ХПН. При определении функционального состояния эндотелия ЭЗВ была ниже у больных детей, чем в группе здоровых, в то время как ЭНВ была одинакова в обеих группах. При измерении эндогенных ингибиторов синтазы оксида азота у детей с ХПН их содержание было выше [15]. На сегодняшний день представлены противоречивые данные влияния гемодиализа на дисфункцию эндотелия. В одном исследовании указывается на то, что при проведении одного сеанса ГД нет изменения функции эндотелия [16]. В другом показано, что проведение ГД уменьшает степень дисфункции в связи с тем, что удаляется из крови ингибитор синтазы оксида азота [17].

Целью настоящего исследования было изучение взаимосвязи между уровнем липидов крови и функцией эндотелия у больных ХПН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены больные с хроническим пиелонефритом и гипертоническим вариантом гломерулонефрита с различной стадией ХПН. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа включала 25 больных без ХПН, 2-я группа – 57 больных с додиализной стадией ХПН и 3-я группа – 27 больных с терминальной ХПН, получающих заместительную терапию ГД. Возраст больных был от 25 лет до 55 лет. Уровень креати-

нина в 1-й группе составил $84,25 \pm 4,14$ мкмоль/л; во второй – $233,35 \pm 19,75$ мкмоль/л и в третьей – $819,62 \pm 50,6$ мкмоль/л. У всех больных наблюдалась артериальная гипертензия, все пациенты получали адекватную гипотензивную терапию одним или несколькими препаратами (ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторами, антагонистами ионов кальция). У больных исследуемой группы отсутствовали клинические симптомы ИБС или атеросклероза церебральных артерий; признаки обострения основного заболевания почек или сопутствующей патологии; ГД был адекватным ($sKt/V > 1,2$).

Определяли показатели липидного спектра – общий холестерин, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды. Для изучения эндотелиальной дисфункции проводилось измерение изменений сосудистого диаметра и скорости кровотока плечевой артерии в ответ на повышенное давление потока крови (ЭЗВ) и сублингвальный прием нитроглицерина (ЭНВ) с использованием ультразвука высокой степени разрешающей способности (18). Ультразвуковое исследование функции эндотелия выполнялось на аппарате «ACUSON 128 xp».

Статистические методы анализа. Для сравнения нескольких групп применялся однофакторный дисперсионный анализ. Достоверность различий между группами рассчитывалась по критерию множественных сравнений Тьюки-Крамера при нормальном распределении параметров. При ненормальном распределении использовался критерий множественных сравнений Z по Крускалу-Уоллису с поправкой Бонферрони. Непараметрический коэффициент парной корреляции Спирмана применялся для определения корреляции параметров, которые имеют неправильное распределение, а для параметров с нормальным распределением использовался коэффициент парной корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первоначально были определены показатели липидного спектра у больных в трех исследуемых группах (табл. 1).

Известно, что уровень холестерина, ХС ЛПНП являются показателями атеросклеротического процесса. Общий холестерин был несколько повышен в группах пациентов без ХПН и с додиализной стадией ХПН, а в группе ГД-больных был в пределах нормы. Средние значения ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицеридов были в пределах нормы. Определены корреляционные взаимосвязи между показателями липидного спектра и ЭЗВ и ЭНВ (табл. 2, 3).

Была получена достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь между ЭЗВ и уровнем

Таблица 1

Показатели липидного спектра у больных с различной стадией ХПН

Показатели липидного спектра	1-я группа (больные без ХПН)	2-я группа (больные с до- диализной стадией ХПН)	3-я группа (ГД-больные)	Достоверность меж- ду группами р
Холестерин (ммоль/л)				
X±m	5,73±0,34	5,72±0,16	4,92± 0,19	1-2, 1-3 p<0,05
Медиана	5,63	5,75	4,82	
ХС ЛПВП (ммоль/л)				
X±m	1,25±0,09	1,3±0,07	1,21±0,07	p>0,05
Медиана	1,2	1,3	1,13	
ХС ЛПНП (ммоль/л)				
X±m	3,78±0,46	3,51±0,25	2,45±0,23	1-3 p<0,05 2-3 p<0,05 3-1,2 p<0,05
Медиана	3,61	3,63	2,71	
Триглицериды (ммоль/л)				
X±m	1,77±0,34	1,53±0,13	1,18±0,27	p>0,05
Медиана	1,21	1,47	1,48	

триглицеридов крови. Не было выявлено достоверных корреляционных взаимосвязей с общим холестерином, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП. Вероятно, на начальных этапах развития дисфункции эндотелия у больных, не имеющих клинических признаков ИБС, из всех показателей липидного спектра наибольшее значение имеют триглицериды.

Определена достоверная положительная взаимосвязь между ЭНВ и ХС ЛПВП, обладающим антиатерогенными свойствами. Не было выявлено взаимосвязей ЭНВ с уровнем холестерина и ХС ЛПНП.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эндотелий выполняет важную роль в организме, участвуя в процессах поддержания гемостаза, модуляции тонуса сосудов, формирования воспалительного ответа [4,19]. При нарушении его функции возникает ряд патологических процессов: уменьшение ЭЗВ, снижение синтеза и выделения

оксида азота [20,21]. Возникает дисфункция эндотелия, которая является ранним признаком атеросклероза, и сниженная вазодилатация может прямо влиять на развитие коронарной ишемии [22]. Описана взаимосвязь между дисфункцией эндотелия и сердечно-сосудистыми осложнениями [23]. По результатам последних исследований известно, что повышенный уровень холестерина оказывает влияние на развитие дисфункции эндотелия у больных в общей популяции: так, при повышенном уровне холестерина способность к вазодилатации была значительно снижена [3]. Описано, что вазодилатация может зависеть от уровня триглицеридов даже при отсутствии доказанного атеросклеротического поражения [11].

В настоящей работе было исследовано состояние эндотелия с помощью пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином, а также взаимосвязь ЭЗВ и ЭНВ с лабораторными параметрами липидного спектра. Была получена отрицательная

Корреляционная взаимосвязь ЭЗВ с показателями липидного спектра в исследуемой группе больных

Показатели липидного спектра	Коэффициент корреляционной взаимосвязи ЭЗВ с показателями липидного спектра	Достоверность
Холестерин ммоль/л	-0,16 (0,05 – -0,35)	p= 0,14
ХС ЛПНП ммоль/л	-0,1 (0,19 – -0,37)	p= 0,51
ХС ЛПВП ммоль/л	0,07 (-0,21 – 0,34)	p= 0,63
Триглицериды ммоль/л	-0,33 (-0,04 – -0,56)	p= 0,02

В таблице в круглых скобках указан 95% доверительный интервал.

Корреляционные взаимосвязи между ЭНВ и показателями липидного спектра

Показатели липидного спектра	Коэффициент корреляционной взаимосвязи ЭНВ с показателями липидного спектра	Достоверность
Холестерин ммоль/л	0,004 (-0,21 – -0,22)	p= 0,97
ХС ЛПНП ммоль/л	0,02 (-0,28 – -0,32)	p= 0,89
ХС ЛПВП ммоль/л	0,28 (-0,007 – -0,53)	p= 0,04
Триглицериды ммоль/л	-0,04 (-0,34 – -0,27)	p= 0,8

В таблице в круглых скобках указан 95%-ный доверительный интервал.

Таблица 2

корреляционная взаимосвязь между триглицеридами и ЭЗВ, при этом средние значения триглицеридов во всех группах больных были в норме. Вероятно, что триглицериды являются по-

Таблица 3

в е ж д а ю щ и м фактором для эндотелия. Не было выявлено взаимосвязи между уровнем триглицеридов и ЭНВ. Была определена положительная корреляционная взаимосвязь между ЭНВ и уров-

нем ХС ЛПВП. Это, вероятно, свидетельствует о том, что ХС ЛПВП, обладая антиатерогенными свойствами, оказывает положительное влияние на эндотелий и в какой-то мере предотвращает развитие его дисфункции. Не было получено корреляционных взаимосвязей между уровнем холестерина и ХС ЛПНП с ЭЗВ и ЭНВ. Их действие не было установлено, вероятно, в связи с тем, что уровень холестерина был лишь незначительно повышен, а ХС ЛПНП – в пределах нормы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатели липидного спектра оказывают влияние на функциональное состояние эндотелия. На ранних этапах развития атеросклероза триглицериды являются повреждающим фактором в развитии дисфункции эндотелия. ХС ЛПВП, обладая антиатерогенными свойствами, может оказывать протективное действие и, вероятно, в какой-то мере предупреждать развитие дисфункции эндотелия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994;(24):471-476
2. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent responses in humans. *Am J Cardiol* 1996;(93):1346-1353
3. Giannattasio C, Mngoni AA, Failla M. et al. Impaired radial artery compliance in normotensive subject with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1996;(124):249-260
4. Гогин ЕЕ. Курение, эндотелий и гипертоническая болезнь. *Клиническая медицина* 1998;(11):10-13
5. Shinozaki K, Hirayama A, Nishio Y et al. Coronary endothelial dysfunction in the insulin-resistant state is linked to abnormal pteridine metabolism and vascular oxidative stress. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(7):1821-1828
6. Arcaro G, Cretti A, Balzano S et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation* 2002; 105(5):576-582
7. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000; 102(20): 2473-2478
8. Al Suwaidi J, Higano ST, Holmes DR et al. Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(6): 1523-1528
9. Liuba P, Karnani P, Pesonen E et al. Endothelial dysfunction after repeated Chlamydia pneumoniae infection in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2000; 102(9):1039-1044
10. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH et al. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102(9):1000-1006
11. Lundman P, Eriksson MJ, Stuhlinger M et al. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(1):111-116
12. Bostom AG, Culetto BF. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1999, 10(4):891-900
13. Vallance P, Leone A, Calver A et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; (339):572-575
14. Joznides R, Bakkali EN, Le Roy F et al. Altered flow-dependent vasodilatation of conduct arteries in maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12: 2623 – 2628
15. Kari JA, Donald AE, Vallance DT et al. Physiology and biochemistry of endothelial function in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997;52 (2):468-472
16. Kosch M, Levers A, Barenbrock M et al. Acute effects of haemodialysis on endothelial function and large artery elasticity. *Nephrol Dial Transplant* 2001; (16):1663-1668
17. Yand MF, William GH, Webb DJ. Hemodialysis and L-arginin, but not D-arginin, correct renal failure-associated endothelial dysfunction. *Kidney Int* 1998; 53(4):1068-1077
18. Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. *Кардиология* 1998;(9):68 – 80
19. Насонов ЕЛ, Баранов АА. Маркеры активации эндотелия (тромбомодулин, антиген фактора Виллебранта и ангиотензин-превращающий фермент): клиническое значение. *Клин мед* 1998; (11): 4 – 7
20. Boger RH, Bode-Boger SM, Thiele W et al. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1997;95(8):2068-2074
21. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP et al. Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1995; 95(4):1747-1755
22. Lacy CR, Contrada RJ, Robbins ML et al. Coronary vasoconstriction induced by mental stress (simulated public speaking). *Am J Cardiol* 1995; 75(7): 503-505
23. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106(6):653-658
24. Cardillo C, Kilcoun CM, Cannon RO et al. Xanthine oxidase inhibition with oxypurinol improves endothelial vasodilator function in hypercholesterolemic but not in hypertensive patients. *Hypertension* 1997; (30):57-63

Поступила в редакцию 05.06.2004 г.

© И.Г.Иванов, А.Н.Шишкин, Н.Н.Петрова, 2004
УДК [616.12-008.46+616.61-072.74]-08.355-082.5

И.Г. Иванов, А.Н. Шишкин, Н.Н. Петрова

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ТИП ОТНОШЕНИЯ К БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И МИКРОАЛЬБУМИНУРИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

I.G. Ivanov, A.N. Shishkin, N.N. Petrova

THE INDICES OF LIFE QUALITY AND PATTERNS OF ATTITUDE TO DISEASE IN PATIENTS WITH SEVERE HEART FAILURE AND MICROALBUMINURIA AGAINST THE BACKGROUND OF TREATMENT WITH INHIBITORS OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME

Кафедра терапии, кафедра неврологии и психиатрии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определить показатели качества жизни (КЖ) и тип отношения к болезни пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и микроальбуминурией (МА). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** У 30 пациентов проведено исследование эффективности терапии ХСН ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) по клиническим проявлениям и критериям качества жизни. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Пациенты с тяжелой ХСН характеризовались низкими показателями качества жизни и дезадаптивными типами отношения к заболеванию. Ингибитор АПФ пролонгированного действия лизиноприл показал эффективность в терапии ХСН как по соматическим показателям, так и по характеристикам КЖ. Для пациентов, получавших постоянную терапию лизиноприлом, были характерны более рациональные типы отношения к своему заболеванию. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Терапия лизиноприлом ведет к улучшению соматического состояния больных, снижению экскреции альбумина с мочой, улучшению показателей качества жизни.

Ключевые слова: качество жизни, сердечная недостаточность, микроальбуминурия, лизиноприл.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to specify the quality of life (QL) indices and patterns of attitude to disease of patients with severe chronic heart failure (CHF) and microalbuminuria (MA). **PATIENTS AND METHODS.** The efficiency of treatment of CHF with ACE inhibitors was investigated in 30 patients by clinical signs and quality of life criteria. **RESULTS.** Patients with severe heart failure had low indices of quality of life and non-adaptive patterns of attitude to disease. ACE inhibitor of prolonged effects lisinopril was found to be effective in treatment of heart failure both by somatic indices and by life quality characteristics. Patients constantly treated with lisinopril had more rational attitude to their disease. **CONCLUSION.** Treatment with lisinopril results in better somatic state of the patients, lower excretion of albumin with urine and improves indices of life quality.

Key words: quality of life, heart failure, microalbuminuria, lisinopril.

ВВЕДЕНИЕ

Улучшение качества жизни (КЖ) является одной из важнейших задач лечения в условиях современной медицины. КЖ можно рассматривать как самостоятельную характеристику самочувствия больного и эффективности терапии, дополняющую традиционный анализ объективных клинических и инструментальных данных [1]. Для больных с ХСН КЖ очень тесно связано с объективными соматическими показателями. В крупных многоцентровых исследованиях конца 80-х – середины 90-х годов было доказано, что лечение иАПФ может существенно продлить жизнь больным с ХСН. С тех пор значительно возрос практический интерес к изуче-

нию КЖ этих больных. В многочисленных отечественных и зарубежных работах было продемонстрировано, что у пациентов с ХСН показатели КЖ значительно ниже, чем у здоровых лиц [2, 3]. Есть и данные об эффективности терапии с помощью иАПФ в отношении КЖ [4,5]. В большинстве работ исследуемые пациенты страдали заболеваниями, поражающими почки, – основное патогенетическое звено прогрессирования сердечной недостаточности. Значительно меньше данных о КЖ больных, страдающих тяжелой сердечной недостаточностью. Одним из существенных показателей нарушения клубочковой функции почек при ХСН является МА. МА на сегодняшний день считается ранним предиктором не-

фросклероза и фактором утяжеления других заболеваний, к тому же МА — это серьезный и независимый предвестник смерти от болезней сердечно-сосудистой системы.

Целью исследования было определение показателей КЖ и типа отношения к болезни пациентов с тяжелой ХСН (III-IV функциональный класс по NYHA). В задачи работы также входила оценка эффективности лечения пациентов с помощью иАПФ по следующим показателям: клинические проявления, экскреция альбумина с мочой, частота госпитализаций, критерии качества жизни.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы две группы больных. Каждая включала в себя 15 пациентов, страдающих ХСН (III-IV функциональный класс по NYHA) и имеющих МА. Характеристики больных в обеих группах представлены в табл. 1.

Все больные в группе 1 получали в течение 8 недель иАПФ пролонгированного действия — лизиноприл в дозе 5 мг в сутки. Больные в группе 2 до проведения исследования регулярно иАПФ не принимали. Под МА подразумевалась экскреция альбумина с мочой от 30 до 300 мг/сутки. Потери альбумина с мочой определялись методом иммуноферментного анализа. Критериями не включения в исследование были: заболевания почек, артериальная гипертензия и сахарный диабет. Таким образом, МА была обусловлена именно ХСН. Практически исключалось влияние на соматические характеристики и показатели качества жизни сопутствующих заболеваний.

КЖ больных жизни изучалось с использованием опросника SF-36 Health Status Survey [6]. Методика позволяет оценить удовлетворенность больных своим физическим, психическим состоянием и социальным функционированием с помощью ряда шкал.

Тип отношения к болезни диагностировался с помощью методики ТОБОЛ («Тип отношения к болезни»), предназначенной для исследования системы отношений больных с хроническими соматическими заболеваниями. Метод позволяет диагностировать сложившийся под влиянием болезни паттерн отношений к заболеванию и лечению, врачам и медперсоналу, родным и близким, окружающим, работе (учебе), одиночеству, прошлому и будущему, а также к своим витальным

функциям (самочувствие, настроение, сон, аппетит). С целью обобщающего анализа типов отношения к болезни в зависимости от формы заболевания по профилю шкальных оценок, шкалы были объединены в три блока. В первый блок включены шкалы гармоничного, эргопатического и анозогностического типов реагирования. Эти типы характеризуются меньшей выраженностью социальной дезадаптации больного в связи с заболеванием. Второй блок включал типы реагирования с интрапсихической направленностью: тревожный, ипохондрический, неврастенический, меланхолический и апатический. Эмоциональный аспект отношений у больных с этими типами реагирования выражался в реакциях по типу раздраженности, подавленности, угнетенном состоянии, «уходом в болезнь», отказе от борьбы. Третий блок шкал содержал типы реагирования личности на болезнь с интерпсихической направленностью. Эти типы отражают сенситивизированное отношение к болезни: сенситивный, эгоцентрический, паранойяльный и дисфорический.

Всем больным до лечения наряду с тщательным общеклиническим обследованием проводили необходимый клинический минимум лабораторных исследований, электрокардиографию и эхокардиографию.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты перенесли лечение удовлетворительно. Терапия лизиноприлом приводила к улучшению самочувствия больных, уменьшению одышки, отеков, слабости, улучшению сна и настроения. У всех больных снизился функциональный класс ХСН (NYHA).

Таблица 1

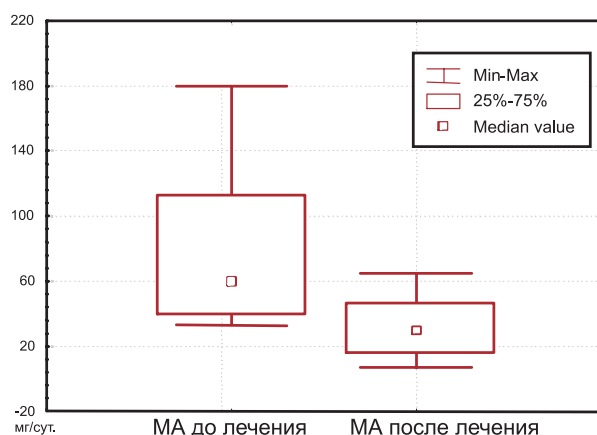
Общая характеристика больных

Показатель	Группа 1 (исследуемая группа)	Группа 2 (группа сравнения)
Количество пациентов	15	15
Средний возраст	62,0 ± 1,2	61,3 ± 1,5
Соотношение по полу	8 женщин, 7 мужчин	8 женщин, 7 мужчин
Длительность ХСН	3,5 ± 0,7	3,3 ± 0,8

Таблица 2

Качество жизни пациентов ($\bar{X} \pm m$), страдающих хронической сердечной недостаточностью, получающих лизиноприл (группа 1) и не получающих лизиноприл (группа 2)

Шкалы SF-36	Группа 1	Группа 2
Физическое функционирование (PF)	46,7 ± 3,2	25,7 ± 3,1
Физическо-ролевое функционирование (RP)	33,3 ± 5,0	14,6 ± 2,1
Болевой синдром (BP)	64,8 ± 4,1	38,4 ± 4,3
Общая оценка здоровья (GH)	38,3 ± 3,7	26,8 ± 2,7
Витальность (VT)	50,8 ± 3,6	23,3 ± 1,4
Социальное функционирование (SF)	52,1 ± 3,6	22,9 ± 2,6
Эмоционально-ролевое функционирование (RE)	69,4 ± 5,9	22,2 ± 3,8
Психическое здоровье (MH)	58,0 ± 2,4	35,7 ± 2,4



Динамика микроальбуминурии на фоне лечения лизиноприлом.

Уменьшение альбуминурии на фоне приема препарата было отмечено у всех пациентов. В 40% случаев (6 больных) отмечалось снижение уровня экскреции альбумина с мочой до нормального. В 60% случаев (9 больных) наблюдалось уменьшение МА. Количественно снижение МА представлено на рисунке. Частота госпитализаций за год в группе больных, получавших иАПФ, была достоверно меньшей, чем в группе сравнения ($0,83 \pm 0,09$ и $1,75 \pm 0,17$ соответственно, $p < 0,05$), что говорит и об экономических преимуществах терапии с помощью иАПФ.

Интегральные показатели КЖ в исследуемой группе (группа 1) были значительно лучше, чем в группе сравнения (группа 2) ($51,5 \pm 3,6$ и $26,2 \pm 2,2$ соответственно).

Проводилась и оценка КЖ по отдельным составляющим (табл. 2).

Полученные данные свидетельствуют о том, что ограничение физической активности вносит наиболее существенный вклад в снижение КЖ у больных с ХСН. Однако именно по этим показателям, а также показателям эмоционально-ролевого и социального функционирования, группа 1 отличается от группы 2 в наибольшей степени, что, вероятно, является результатом терапии. Менее всего группы отличаются по показателям общего здоровья. В группе сравнения у больных с IV функциональным классом ХСН по сравнению с пациентами с III функциональным классом, показатели физической активности играли несколько меньшую роль в интегральном снижении КЖ. По всем шкалам опросника показатели качества жизни в двух группах достоверно различались ($p < 0,05$). Наблюдалась обратная корреляция между уровнем альбуминурии и показателями КЖ (интегральный показатель: $R = -0,52$, для PF = $-0,61$; RP = $-0,68$, BP = $-0,44$; GH = $-0,41$; VT = $-0,45$; SF = $-0,57$; RE = $-0,62$; MH = $-0,46$, $p < 0,05$).

С помощью опросника ТОБОЛ анализировался тип отношения пациентов к болезни.

В обеих группах наиболее часто встречались смешанный и диффузный тип (5 и 3 пациента в исследуемой группе и группе контроля соответственно). Однако в группе 1 среди пациентов, имеющих преобладающий тип отношения к болезни, были эргопатический (2 пациента), гармоничный (1 пациент) и анозогностический (1 пациент) типы. В группе больных, не принимавших лизиноприл, было по 1 больному с преимущественно сенситивным, эгоцентрическим и меланхолическим типами отношения к болезни.

Выполнен анализ анкет пациентов по 3 ведущим типам отношения к заболеванию. В первой группе больных наиболее часто встречается эргопатический тип отношения к болезни (10 пациентов), гармонический и анозогностический (5 пациентов). В группе, не принимавшей препарат, эгоцентрический и меланхолический тип встречался у 5 пациентов, сенситивный – у 4 больных. Часте чем в первой группе у этих пациентов наблюдаются паранойяльный, апатический и депрессивный типы отношения к болезни.

У пациентов, для которых характерен гармоничный и эргопатический типы отношения к болезни уровень альбуминурии был минимальным ($32,4 \pm 4,3$ и $37,5 \pm 4,8$ мг/сутки соответственно). Максимальный уровень альбуминурии наблюдался у пациентов с меланхолическим и сенситивным типами отношения к болезни ($49,5 \pm 7,9$ и $56,3 \pm 7,8$ мг/сутки соответственно). Различия статистически достоверны ($p < 0,05$). Уровень альбуминурии у пациентов с преимущественно ипохондрическим типом отношения к болезни занимает промежуточную позицию ($41,5 \pm 5,9$ мг/сутки).

При оценке отношения к болезни по блокам было выяснено, что подавляющее большинство пациентов из группы 1 (14 человек) среди преимущественных типов отношения к болезни имели типы, принадлежащие к первому блоку. У этих пациентов наблюдается явная корреляция с отсутствием МА ($R = 0,53$, $p < 0,05$). Для группы 2 было характерно преобладание типов отношения к болезни, принадлежащим ко второму (6 пациентов) и третьему (8 пациентов) блокам. Для этих групп пациентов отмечена корреляция с наличием МА ($R = 0,69$, $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, терапия лизиноприлом ведет к улучшению соматического состояния больных, снижению экскреции альбумина с мочой, улучшению показателей качества жизни.

Для пациентов, принимавших лизиноприл, харак-

терны рациональные, менее дезадаптивные типы отношения к болезни, им свойственна более активная жизненная позиция, что может являться результатом улучшения их соматического состояния. Относительно высокая встречаемость анозогностического типа отношения к болезни, возможно, связана с быстрым уменьшением ФК ХСН и, следовательно, недооценкой тяжести заболевания. Для группы пациентов, не получавших лечение лизиноприлом, более характерны негативные, неактивные типы отношения к болезни. Эти нежелательные психологические характеристики являются следствием неадекватного лечения ХСН, но в то же время сами препятствуют эффективной терапии. МА является важным лабораторным показателем при ХСН, тесно коррелирующим с КЖ и типом отношения пациента к болезни.

Пациенты с тяжелой ХСН характеризуются низкими показателями качества жизни и дезадаптивными типами отношения к заболеванию. Ингибитор АПФ пролонгированного действия лизиноприл показал эффективность в терапии ХСН как по соматическим показателям, так и по показателям КЖ. Отмечено снижение альбуминурии на фоне лечения препаратом. Для пациентов, получающих постоянную терапию лизиноприлом, ха-

рактерны более рациональные типы отношения к своему заболеванию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия лизиноприлом пациентов с тяжелой ХСН ведет к улучшению соматического состояния больных, снижению экскреции альбумина с мочой, улучшению качества жизни.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Беленков ЮН. Определение качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология* 1993; 2: 85-88
2. Либис РА, Коц ЯИ, Агеев ФТ, Мареев ВЮ. Качество жизни как критерий успешной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью. *Рус мед журн* 1999; 2: 8-17
3. Blackwood R, Mayou RA, Garnham JS. Exercise capacity and quality of life in the treatment of heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 192-196
4. Jenkinson C, Jenkinson D, Shepperd S et al. Evaluation of treatment for congestive heart failure in patients aged 60 years and older using generic measures of health status (SF-36 and COOP charts). *Age Ageing* 1997; 26 (1): 7-13
5. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass, 1993
6. Wolfel EE. Effects of ACE inhibitor therapy on quality of life in patients with heart failure. *Pharmacotherapy* 1998; 18 (6): 1323-1334

Поступила в редакцию 19.04.2004 г.

© М.А. Меншутина, 2004
УДК [616.613-036.12+616.13-004.6]:611.018.74

М.А. Меншутина

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕАКТИВНОСТИ СОСУДОВ, КАК ФОРМЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ, У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

М.А. Menshutina

COMPARATIVE ASSESSMENT OF REACTIVITY OF THE VESSELS AS A FORM OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Сравнить вазомоторную активность кровеносных сосудов у больных с атеросклерозом и хронической болезнью почек (ХБП) с гиперлипидемией, используя электрофоретические пробы с 0,2% раствором ацетилхолина хлорида (эндотелий-зависимая вазодилатация) и 1% раствором нитроглицерина (эндотелий-независимая вазодилатация). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Пробы с вазоактивными веществами проведены 20 пациентам с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей (ОАСНК) II ст. по Fontaine (средний возраст 56 ± 6 лет), 22 пациентам с ХБП (средний возраст 45 ± 3 года) и 20 здоровым лицам (средний возраст 44 ± 3 года). Микроциркуляцию в коже оценивали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии («Минимакс-доплер-К», датчик с частотой излучения 25 МГц, лоцирующим ткани на глубину 5 мм). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных ОАСНК выявлено нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, а у больных ХБП – как эндотелий-зависимой, так и эндотелий-независимой вазодилатации. Изменения реактивности характеризуют сосуды микроциркуляторного русла, не пораженные атеросклеротическим процессом. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** ОАСНК и ХБП сопровождаются системной эндотелиальной дисфункцией. Проявлением дисфункции эндотелия является измененная реактивность сосудов, в том числе на уровне микроциркуляторного русла.

Ключевые слова: эндотелий-зависимая вазодилатация, эндотелий-независимая вазодилатация, дисфункция эндотелия, микроциркуляция, атеросклероз, хроническая болезнь почек.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to compare vasomotor activity of blood vessels in patients with atherosclerosis and chronic kidney disease (CKD) with hyperlipidemia using electrophoretic tests with 0.2% solution of acetylcholine chloride (endothelium-dependent vasodilatation) and 1% solution of nitroglycerin (endothelium-independent vasodilatation). **PATIENTS AND METHODS.** Tests with vasoactive substances were made in 20 patients with II stage obliterating atherosclerosis of lower extremities (OASLE) by Fontaine (mean age 56 ± 6 years), 22 patients with CKD (mean age 45 ± 3 years) and 20 healthy subjects (mean age 44 ± 3 years). Microcirculation in the skin was assessed by the method of high frequency ultrasound dopplerography («Minimax-doppler-K», transducer with radiation frequency 25 MHz monitoring the tissue 5 mm deep). **RESULTS.** Patients with OASLE had impaired endothelium-dependent vasodilatation, and patients with CKD had impaired both endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation. Changed reactivity was characteristic of microcirculation bed vessels not involved into the atherosclerotic process. **CONCLUSION.** OASLE and CKD are accompanied by systemic endothelial dysfunction. Changed reactivity of the vessels, at the level of the microcirculatory bed included, is considered to be manifestation of endothelial dysfunction.

Key words: endothelium-dependent vasodilatation, endothelium-independent vasodilatation, endothelial dysfunction, microcirculation, atherosclerosis, chronic kidney disease.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы представления о функциях эндотелия значительно расширились. Эндотелий-зависимыми процессами являются тонус и проницаемость сосудов, адгезия лейкоцитов и тромбоцитов, ангиогенез, тромбогенность и тромборезистентность. Эндотелиальную дисфункцию рассматривают как неадекватное и нерегулируемое образование в эндотелии различных биологически активных веществ и как значимое звено в

патогенезе целого ряда заболеваний: атеросклероза, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета [1].

У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) кардиальный риск повышается в 20 раз по сравнению с основной популяцией. Причиной этого является усугубление эндотелиальной дисфункции факторами, характерными для нефрологических больных: накоплением уремических токсинов, оксидативным стрессом, дислипидемией с цитоток-

сическими липопротеидами, конкурирующей ингибцией эндотелиального оксида азота (NO) повышенной продукцией асимметричного диметиларгинина (ADMA), гипертензией [2].

Ряд экспериментальных исследований последних лет подтверждают гипотезу о ключевой роли нарушения синтеза NO в опосредовании комплексных почечных гемодинамических и негемодинамических нарушений, связанных с прогрессией ХБП. Почки крыс с редукцией почечной массы вырабатывают меньше NO, и образование NO отрицательно коррелирует с маркерами повреждения почек [3]. В эксперименте эндотелиальная дисфункция и гипертензия развивается у крыс после удаления 5/6 тканей почек, причем в ранние сроки, когда систолическое давление повышается незначительно, потребление натрия нормально, и характеризуется снижением образования NO, частично компенсируемым повышением продукции простациклина (PGI₂) [4].

У больных с ХБП атеросклероз прогрессирует более бурно. Известно, что атеросклеротические бляшки, особенно бляшки в эпикардиальных коронарных артериях, наиболее часто встречаются у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Клинические исследования показали, что в структуре «коронарной» смертности 30–50% приходится на больных с ХПН, погибающих от острого инфаркта миокарда. В противоположность этому, у 30–40% больных с ХПН и ИБС коронарная ангиография выявляет наличие проходимых коронарных артерий. Таким образом, очень вероятно, что у пациентов с уремией толерантность к миокардиальной ишемии значительно снижена [5].

Наше исследование предпринято с целью сравнения вазомоторной активности кровеносных сосудов как одной из форм эндотелиальной дисфункции у больных с атеросклерозом и ХБП с гиперлипидемией.

В клинической практике функциональную активность эндотелия оценивают преимущественно с помощью инструментальных методов. Для этого исследуют эндотелий-зависимую вазодилатацию при проведении фармакологических тестов, пробы с реактивной гиперемией, пробы с холодовым или ментальным стрессом (при определении кровотока в миокарде) и некоторых других. Для регистрации динамики изменения кровотока в различных сосудистых бассейнах используют ультразвуковую доплерографию. Для оценки динамики тканевой перфузии применяют высокочастотную ультразвуковую доплерографию или лазерную флоуметрию, биомикроскопию, радиоизотопные методы.

Другим способом оценки наличия и выраженности эндотелиальной дисфункции является определение содержания в крови различных веществ, образующихся в эндотелии. Однако не все эти вещества являются специфическими маркерами эндотелиальной дисфункции, так как образуются не только в эндотелии, но и в других клетках.

Принцип методик клинической оценки сосудодвигательной функции эндотелия можно представить как измерение действий эндотелий-зависимого стимула (фармакологического или механического) на диаметр сосуда и/или кровотока по нему. Из фармакологических стимулов обычно используют ацетилхолин (Ach), а из механических – временную окклюзию сосуда с последующим измерением поток-зависимой реакции крупного сосуда на ишемию.

Проба с реактивной гиперемией используется широко, но, к сожалению, не позволяет в полной мере оценить состояние микроциркуляторного русла, где в первую очередь возникают нарушения, ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией и определяющие в дальнейшем клиническую картину заболеваний, связанных с патологией сосудов.

Внутриартериальное введение Ach считается «золотым стандартом» в исследовании эндотелий-зависимой вазодилатации и используется в основном у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и гиперхолестеринемией, а также у нефрологических больных.

А.П. Ребров, Н.Ю. Зелепукина [6] исследовали вазорегулирующую функцию эндотелия у больных ХГН в пробах с реактивной гиперемией. У больных ХГН с нефротическим синдромом без нарушения функции почек выявлено снижение поток-зависимой вазодилатации. При других же формах ХГН нарушение функции эндотелия начинает формироваться в стадии ХПН и усугубляется по мере прогрессирования недостаточности почек.

Эндотелиальная дисфункция может быть фактором, влияющим на ремоделирование сердца и артерий в конечной стадии ХБП. Диаметр, эластичность и толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, а также масса левого желудочка обратно пропорционально связаны с эндотелий-зависимой реактивной гиперемией в предплечье. Сниженный гиперемический ответ из-за более короткого течения гиперемии коррелировал с уровнем в крови сыровоточных маркеров эндотелиальной активации (ингибитором активации плазминогена I типа и фактором Виллебранда) [7].

У пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек выявлено нарушение выработки NO из-за уменьшения образования конститутивной NO синтазой (NOS), что является фактором, предрас-

полагающим к АГ. Гипертензия, в свою очередь, усугубляет нарушения функции эндотелия и резко ухудшает эндотелий-зависимую вазодилатацию [8].

После пересадки почек у больных обнаружено снижение поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии и редукция эластичности этого сосуда. Нарушений эндотелий-независимой вазодилатации в пробе с пероральным нитроглицерином (Ng) у этих пациентов выявлено не было [9]. У больных с трансплантацией почек эндотелиальную дисфункцию усугубляет курс иммуносупрессивной терапии. Эта проблема более значима для пациентов, получающих циклоспорин А, прием которого предрасполагает к более частым сердечно-сосудистым осложнениям [10].

Следует отметить, что трактовка проб, связанных с исследованием эндотелий-зависимой вазодилатации неоднозначна. Некоторые авторы полагают, что максимальный поток крови в предплечье во время реактивной гиперемии не связан с функцией эндотелия [11, 12], и продукция NO не вносит значительного вклада в вазодилатацию, обусловленную реактивной гиперемией [13]. Разночтений в толковании пробы с агонистами мускариновых рецепторов (ACh, метахолином) значительно меньше, основным недостатком этой пробы является ее инвазивность. Более корректным методом исследования реактивности сосудов, отражающим функциональное состояние эндотелия, является ионофорез вазоактивных веществ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 20 пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей (ОАСНК) II ст. по Fontaine с органическим поражением сосудистой стенки (средний возраст 56 ± 6 лет), 22 пациента с ХБП (средний возраст 45 ± 3 года) с гиперлипидемией (общий холестерин в плазме крови $7,5 \pm 0,6$ ммоль/л) и 20 здоровых лиц (средний возраст 44 ± 3 года), у которых не было выявлено заболеваний сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем.

Для оценки реактивности сосудов микроциркуляторного русла исследовали эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию, применяя ионофорез ACh хлорида и Ng [14]. Ионофорез с 1 мл 0,2% раствором ACh хлорида проводили в области тыльной поверхности кисти в течение 1 минуты. Для приготовления раствора использовали деионизированную дистиллированную воду с целью исключения электрофоретического влияния примесей других ионов. Анод располагали на тыльной поверхности кисти, катод – на ладонной. Сила тока колебалась в пределах 0,5–0,8

мА. Нитроглицериновую пробу проводили с 0,1% ампулированным водным раствором Ng. Методика была аналогична вышеуказанной, только анод располагали на ладонной поверхности кисти, катод – на тыльной.

Тканевую перфузию исследовали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии (прибор «Минимакс-Доплер-К»). Определяли объемную скорость тканевого кровотока – Qas (мл/сек). Датчик с частотой излучения 25 МГц позволяет лоцировать кровоток в ткани до глубины 5 мм [15]. Показатели тканевой перфузии измеряли на тыльной поверхности кисти в одной и той же точке до и после проведения ионофореза. Доплерограмму записывали с 1-й минуты после завершения ионофореза и в дальнейшем – каждую минуту до возвращения значений показателей перфузии к исходному уровню.

Оценку вегетативного статуса проводили до начала фармакологических проб с помощью вегтотестера «ВНС-микро» (фирма «Нейрософт»), с использованием в качестве оценочного критерия отношения LF/HF (low frequency/high frequency), которое считается адекватным показателем состояния симпато-вагусного баланса: при парасимпатикотонии LF/HF ниже 0,5, при симпатикотонии LF/HF более 2, при амфотонии LF/HF колеблется от 0,5 до 2,0 [16].

Перед началом исследования пациенты в течение 30 минут пребывали в помещении с комнатной температурой воздуха для адаптации и стабилизации кожного кровотока.

До и после ионофореза ACh и Ng регистрировали артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) для исключения системного действия используемых вазоактивных веществ.

Обработку данных осуществляли с помощью стандартного пакета программ (Statistics for Windows 95).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ионофорез ACh и Ng, применяемый в нашем режиме не оказывал системного действия, что подтверждалось отсутствием колебаний АД и ЧСС.

При оценке нейровегетативного статуса в контрольной группе выявлено, что у 70% испытуемых доминировал симпатический контур в регуляции сердечно-сосудистой системы (рис. 1). Среди больных ОАСНК было 80% симпатотоников. В этой группе пациентов было меньше лиц с парасимпатикотонией (5%), чем в группе здоровых, где ваготоники составляли 20% (рис. 2). В группе больных ХБП преобладали лица с амфотонией (77%) (рис. 3).

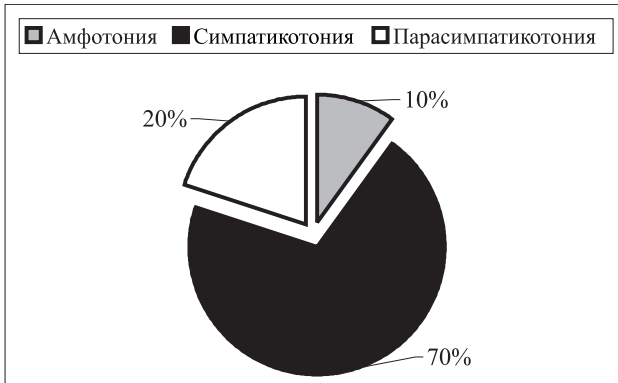


Рис. 1. Соотношения количества здоровых испытуемых с различными показателями симпатовагусного баланса.

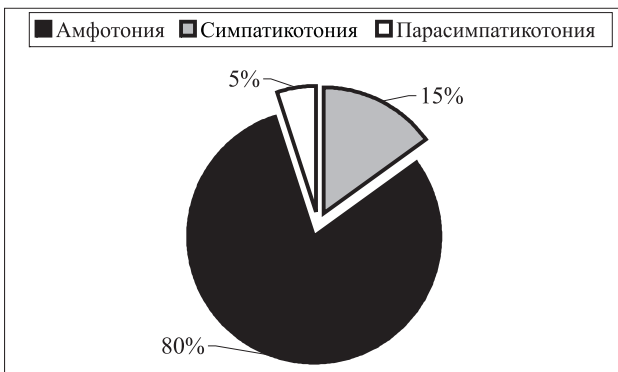


Рис. 2. Соотношения количества больных ОАСНК с различными показателями симпатовагусного баланса.

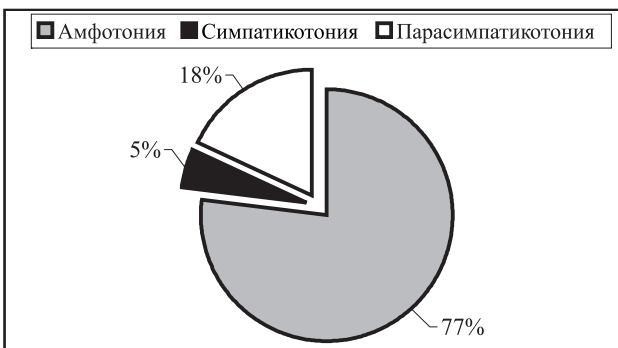


Рис. 3. Соотношения количества больных ХБП с различными показателями симпатовагусного баланса.

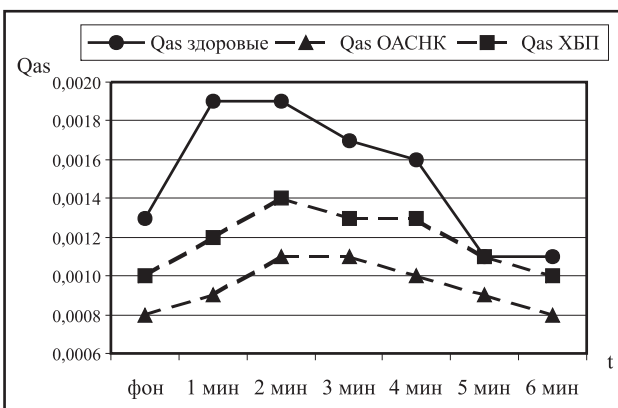


Рис. 4. Динамика изменения объемного кровотока у пациентов с ОАСНК и ХБП по сравнению с контрольной группой при проведении пробы с ацетилхолином.

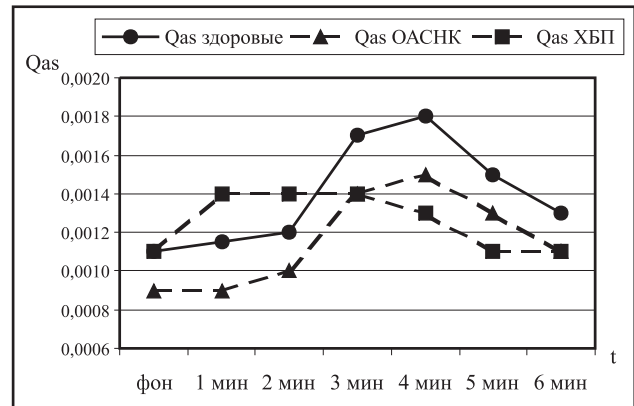


Рис. 5. Динамика изменения объемного кровотока у пациентов с ОАСНК и ХБП по сравнению с контрольной группой при проведении пробы с нитроглицерином.

При проведении пробы с Ach в контрольной группе отмечено отчетливое увеличение объемного кровотока в зоне введения вазоактивного вещества с первой минуты с максимумом на второй минуте (144% от исходного) и возвращением к исходному значению на шестой минуте (рис. 4). При этом не было выявлено зависимости динамики тканевого кровотока от нейровегетативного статуса.

Ионофорез Ng в контрольной группе привел к увеличению показателя Qas со второй минуты, максимальное значение было достигнуто на четвертой минуте (142% от исходного), а возвращение к фоновым значениям Qas отмечено на шестой минуте (рис. 5).

У пациентов с ОАСНК показатели, исходные перфузии, были достоверно снижены по сравнению с контрольной группой (на 38%). В пробе с Ach максимум реакции зафиксирован на второй минуте и составлял 136% по сравнению с фоном (рис. 4).

После проведения ионофореза Ng больным ОАСНК показатель тканевой перфузии изменялся аналогично контрольной группе и на 4-ой минуте составлял 143% от исходного значения (рис. 5).

Проба с Ach у больных ХБП выявила картину, аналогичную полученной у больных ОАСНК как по амплитуде, так и по времени достижения максимального значения Qas. Отличались только исходные показатели перфузии: у больных ХБП они были больше, чем у больных ОАСНК на 25%. Ответ на Ng пробу отличался от такого у здоровых лиц и больных ОАСНК: зарегистрирована более низкая амплитуда реакции, максимальное значение Qas было отмечено на первой минуте после ионофореза этого вазоактивного вещества (127% от фонового значения), плато кривой сохранялось до третьей минуты с возвращением к исходному уровню кровотока на пятой минуте.

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных ОАСНК и ХБП были уменьшены показатели перфузии в коже в исходном состоянии, причем при атеросклерозе в большей степени, чем при патологии почек.

У больных ОАСНК и ХБП реакция сосудов кожи на ACh отличалась от реакции на ACh, полученной у здоровых более поздним временем достижения максимального ответа и меньшей амплитудой реакции, что позволяет считать нарушенной эндотелий-зависимую вазодилатацию. Известно, что при стимуляции ацетилхолином M_1 и M_2 рецепторов эндотелия увеличивается образование NO, PGI_2 , эндотелиального гиперполяризующего фактора с последующим развитием вазодилатации [17,18]. Сходные проявления измененной эндотелий-зависимой реактивности сосудов при атеросклерозе и поражениях почек являются свидетельством того, что обнаруженная форма дисфункции эндотелия связана только с нарушением местных механизмов регуляции и не зависит от симпато-вагусных влияний, поскольку при ОАСНК преобладали лица с симпатикотонией, а в группе с ХБП – с амфотонией.

В пробе с Ng, позволяющей оценить эндотелий-независимую вазодилатацию, не было выявлено отличий в кинетике реакций у больных ОАСНК и здоровых лиц. У больных ХБП реактивность сосудов в ответ на ионофорез Ng оказалась нарушенной, что проявилось в резком снижении амплитуды ответа и скорости достижения максимальных значений перфузии (на первой минуте).

В нормальных кровеносных сосудах эндотелий регулирует тонус гладкомышечных клеток, адгезию тромбоцитов и нейтрофилов посредством высвобождения медиаторов, из которых основными можно считать NO, обеспечивающий вазодилатацию, и эндотелин-1 (ЕТ-1), являющийся вазоконстриктором. При патологических изменениях в сосудах, в частности при атеросклерозе, нарушается равновесие между продукцией NO и ЕТ-1. Образование NO снижается, а ЕТ-1 начинает дополнительно образовываться эндотелиоцитами, что без сомнения изменяет реактивность кровеносных сосудов и влияет на агрегатное состояние крови [19]. Снижение содержания NO в эндотелии при атеросклерозе связано с нарушением экспрессии или транскрипции эндотелиальной NOS (eNOS), снижением доступности запасов L-аргинина для eNOS, ускоренным метаболизмом NO (при повышенном образовании свободных радикалов) или их комбинация [20, 21]. Причинами снижения активности NOS могут быть гиперхолестеринемия и повышение уровня окисленных липопротеидов низкой плотности [22, 23].

Сдвиг равновесия между вазодилататорами и вазоконстрикторами в сторону последних характерен и для ХБП. Так, при поликистозе почек, наследуемым аутосомно-доминантно, выявлено нарушения эндотелий-продуцируемых медиаторов (измененная регуляция ЕТ-1 и дисфункция NO системы), что способствует формированию вазоспазма и тем самым вносит вклад в прогрессирующую утрату почечных функций [24].

При различных заболеваниях, включая атеросклероз и болезни почек, выявлена выраженная корреляция между повышением в крови уровня ADMA, блокирующего NOS, и ослабленной эндотелий-зависимой вазодилатацией. Редуцированная продукция NO способствует развитию атеросклеротического процесса и прогрессии болезни почек. Повышенные уровни ADMA у почечных больных могут, таким образом, модулировать их атерогенный профиль и влиять на прогрессию почечной недостаточности [25, 26].

NO оказывает антиоксидантный эффект, связывая свободные радикалы и предотвращая появление карбонильных соединений. При уменьшении продукции NO эти соединения усугубляют эндотелиальную дисфункцию и ускоряют развитие атеросклероза при ХБП [27].

Провоспалительные цитокины играют также существенную роль в генезе дисфункции эндотелия у больных ХБП. Выявлены значимые корреляции воспаления как с повышенным оксидативным стрессом, так и с эндотелиальной дисфункцией у больных в конечной стадии ХБП [28].

Мы обнаружили у больных ОАСНК нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации, а у больных ХБП изменения обоих механизмов вазодилатации эндотелий-зависимого и эндотелий-независимого. Нарушения эндотелий-независимой вазодилатации у больных ХБП, вероятно, обусловлены наличием при ХПН специфических дополнительных факторов повреждения сосудов. Хотя, по литературным данным, у пациентов с нефрозом изменена только эндотелий-зависимая, следующая за ишемическим стимулом, но сохранена эндотелий-независимая (глицерил тринитрат-опосредованная) вазодилатация плечевой артерии [23]. Как известно, Ng оказывает прямое действие на гладкомышечные клетки, являясь донором NO. В Ng-пробе выявляется чувствительность миоцитов сосудов к NO, действующему через циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Снижение амплитуды реакции в нитроглицериновой пробе может быть объяснено либо снижением чувствительности к NO, либо уменьшением образования цГМФ в гладкомышеч-

ной клетке сосудов [1]. Ранний ответ не находит объяснений и требует дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует подчеркнуть, что выявленные нами изменения реактивности касаются сосудов микроциркуляторного русла, не поврежденных атеросклеротическим процессом, что доказывает наличие системной эндотелиальной дисфункции и позволяет говорить о ее важном патогенетическом значении при атеросклерозе и хронических заболеваниях почек, определяющим механизм прогрессирования этих заболеваний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Петрищев НН, Власов ТД. Физиология и патофизиология эндотелия В: Петрищев НН, ред. *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция*. Изд-во СПбГМУ, СПб., 2003; 4-38
- Annik M, Zilmer M, Fellstrom B. Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress in chronic renal failure: Impact on cardiovascular disease. *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl 84): 50-54
- Noris M, Remuzzi G. Physiology and pathophysiology of nitric oxide in chronic renal disease. *Proc Ass Am Physicians* 1999; 111(6): 602-608
- Benchetrit S, Green J, Katz D, Bernheim J et al. Early endothelial dysfunction following renal mass reduction in rats. *Eur J Clin Invest* 2003; 33 (1): 26-31
- Tyralla K, Amann K. Morphology of the heart and arteries in renal failure. *Kidney Int* 2003; 63 (s84): 80-85
- Ребров АП, Зелепукина НЮ. Дисфункция эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом в различных стадиях почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2001; 3(4): 39-46
- Pannier B., Guerin A.P., Marchais S.J. et al. Postischemic vasodilation, endothelial activation, and cardiovascular remodeling in end stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 57 (3): 1091-1097
- Wang D, Iversen J, Wilcox CS, Strandgaard S. Endothelial dysfunction and reduced nitric oxide in resistance arteries in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64 (4): 1381-1386
- Hausberg M, Kisters K, Kosch M, et al. Flow-mediated vasodilation and distensibility of the brachial artery in renal allograft recipients. *Kidney Int* 1999; 55 (3): 1104-1109
- Oflaz H, Turkmen A, Kazancioglu R, Kayacan SM et al. The effect of calcineurin inhibitors on endothelial function in renal transplant recipients. *Clinical Transplant* 2003; 17(3): 212-217
- Lind L, Hall J, Larsson A et al. Evaluation of endothelium-dependent vasodilatation in human peripheral circulation. *Clinical Physiol* 2000; 20 (6): 440-445
- Lind L, Sarabi M, Millgard J. Methodological aspects of the evaluation of endothelium-dependent vasodilatation in the human forearm. *Clinical Physiol*. 1998; 18 (2): 81-86
- Nugent R, McGurk J, McAuley H et al. Forearm reactive hyperemia is not mediated by nitric oxide in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48 (3): 457-461
- Меншутина МА, Васина ЕЮ. Реактивность сосудов кожи у пациентов с болезнью Рейно. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2003; 6(2): 43-47
- Гирин МБ. Перспективы изучения тканевого кровотока методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии. *Методы исследования микроциркуляции в клинике. Материалы научно-практической конференции*. СПб, 2002; 28-40
- Марпл-мл СЛ. *Цифровой спектральный анализ и его приложения*. Мир, М., 1990; 300- 393
- Garland CJ, Plane F, Kemp BK, Cocks TM. Endothelium-dependent hyperpolarization: a role in the control of vascular tone. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16: 23-30
- Moncada S, Gryglewski RJ, Bunting S et al. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976; 263: 663-667
- Warner TD. Relationships between the endothelin and nitric oxide pathways. *Clin Experim Pharmacol Physiol* 1999; 26: 247- 252
- Kazuhiro S. Expression and regulation of endothelial nitric oxide synthase. *TCM*. 1997; 7(1): 28-37
- Robert MF, Rabelink TJ. Atherosclerosis and two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 1998; 97: 108-112.
- Шебеко ВИ, Родионов ЮА. Дисфункция эндотелия при гиперхолестеринемии и атеросклерозе. *Мед Новости* 1997; 11:12-17
- Watts GF, Herrmann S, Dogra GK et al. Vascular function of peripheral circulation in patients with nephrosis. *Kidney Int* 2001; 60(1): 182-188
- Al-Nimri MA, Komers R, Oyama TT et al. Endothelial-derived vasoactive mediators in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 63(5): 1776-1782
- Fliser D, Kielstein JT, Haller H, Bode-Boger SM. Asymmetric dimethylarginine: A cardiovascular risk factor in renal disease? *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl 84): 37-43
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl 85): 105-111
- Asahi K, Ichimori K, Nakazawa H, Izuhara M et al. Nitric oxide inhibits the formation of advanced end products. *Kidney Int* 2000; 58(4): 1780-1785
- Stenvinkel P, Alvestrand A. Review articles inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences and therapy. *Sem Dial* 2002; 15(5): 329-335

Поступила в редакцию 04.06.2004 г.

© Н.В. Мосина, А.М. Есаян, А.Ш. Румянцев, 2004

УДК 616.61-008.64-036.92:[616.611-002-036.12+616.61-008.6:616.379-008.64]:612.143

Н.В. Мосина, А.М. Есаян, А.Ш. Румянцев

СУТОЧНЫЕ РИТМЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ В СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

N.V. Mosina, A.M. Essaian. A.Sh. Rumyantsev

CIRCADIAN RHYTHMS OF ARTERIAL PRESSURE IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS AND DIABETIC NEPHROPATHY IN THE STAGE OF CHRONIC 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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить роль нарушений суточных ритмов артериального давления (АД) в прогрессировании почечной недостаточности у пациентов с хроническим гломерулонефритом (ХГН) и диабетической нефропатией (ДН), их взаимосвязь с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 63 пациента с различной степенью почечной недостаточности, из них женщин - 34, мужчин - 29. Пациентов с ХГН было 33 (52%), ДН - 30 (48%). Все пациенты получали антигипертензивную терапию с целью снижения среднего АД (АД_{ср}) до уровня 92 мм рт. ст. (125/75 мм рт. ст.). Пациентам выполнялось суточное мониторирование артериального давления (СМАД). В день проведения СМАД определялась активность ренина плазмы (АРП). Скорость прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) оценивали по времени удвоения уровня креатинина крови. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Пациенты с ДН и ХГН не отличались по основным лабораторным параметрам, за исключением более выраженной протеинурии у диабетиков. У диперов с ДН скорость прогрессирования ХПН составила 27,8±3,7 мес., при нарушенном суточном ритме АД - 21,2±4,4 мес. В группе больных ХГН скорость прогрессирования ХПН была существенно ниже у диперов, чем у больных с нарушенным суточным профилем АД (44,0±5,5 и 24,3±7,6 мес., соответственно). Больные ХГН и ДН с нарушенным суточным ритмом АД имели примерно одинаковую скорость прогрессирования ХПН (24,3±7,6 и 21,2±4,4 мес., соответственно; Mann-Whitney U test; Z = -1,0; p = 0,9). Скорость прогрессирования ХПН у диперов с ДН составила 27,8±3,7 месяца, при ХГН - 44,0±5,5 месяца (Mann-Whitney U test; Z = 2,0; p = 0,04). Такая же закономерность наблюдалась и в случае достигнутого и недостигнутого целевого уровня АД (25,4±6,4 и 20,4±3,5 мес., соответственно; Mann-Whitney U test; Z = 0,34; p = 0,74). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Скорость прогрессирования ХПН у больных с ДН выше, чем при ХГН при нормальном суточном ритме или достигнутом целевом уровне АД. Больные ХГН и ДН с нарушенным суточным ритмом или недостигнутым целевым уровнем АД имели примерно одинаковую скорость прогрессирования ХПН.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, артериальное давление, суточные ритмы, ренин.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess the role of impairments of circadian rhythms of arterial pressure (AP) in progression of renal failure in patients with chronic glomerulonephritis (CGN) and diabetic nephropathy (DN), their interrelation with activity of renin-angiotensin-aldosterone system. **PATIENTS AND METHODS.** Examination of 63 patients with different degrees of renal failure included 34 women and 29 men. There were 33 patients (52%) with CGN and 30 (48%) with DN. All the patients received antihypertensive therapy in order to reduce average AP to the level of 92 mm Hg (125/75 mm Hg). Circadian monitoring of AD (CMAD) was performed in all the patients. On the day of CMAD plasma renin activity was specified. The rate of progressing chronic renal failure (CRF) was specified by the time of doubling the blood creatinin level. **RESULTS.** Patients with DN and CRF did not differ by the main laboratory parameters with the exception of more pronounced proteinuria in diabetics. In dipers with DN the rate of progression of CRF was 27.8±3.7 months, with the impaired circadian rhythm of AP 21.2±4.4 months. In the group of patients with CGN the rate of progression of CRF was substantially slower in dipers than in patients with impaired circadian profile of AP (44.0±5.5 and 24.3±7.6 months respectively). Patients with CGN and DN with the impaired circadian rhythm had approximately similar rate of progression of CRF (24.3±7.6 and 21.2±4.4 months respectively; Mann-Whitney U test; Z = -1.0; p = 0.9). The rate of progression of CRF in dipers with DN was 27.8±3.7 months, with CGN - 44.0±5.5 months (Mann-Whitney U test; Z = 2.0; p = 0.04). The same regularity was also observed in cases of the achieved and not achieved required level of AP (25.4±6.4 and 20.4±3.5 months respectively; Mann-Whitney U test; Z = 0.34; p = 0.74). **CONCLUSION.** The rate of progression of CRF in patients with DN was higher than with CGN with the normal circadian rhythm or the achieved required level of AP. Patients with CGN and DN with the impaired circadian rhythm or not achieved required level of AP had approximately similar rate of progression of CRF.

Key words: chronic renal failure, arterial pressure, circadian rhythms, renin.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из важнейших факторов поражения почек и прогрессирования ХПН является артериаль-

ная гипертензия (АГ) [1,2]. Нарушение суточного ритма АД в виде отсутствия ночного снижения или даже повышения систолического и/или диастоли-

ческого давлений достаточно часто имеет место у больных с заболеваниями почек, и особенно при прогрессирующей почечной недостаточности [3].

Показано, в частности, что нарушение суточного ритма АД у больных сахарным диабетом является ранним предиктором появления микроальбуминурии, превосходя по своей информативности такой показатель, как уровень гликозилированного гемоглобина [4].

Известно, что достижение уровня АД $\leq 125/75$ мм рт. ст. позволяет существенно снизить темпы прогрессирования ХПН и отсрочить начало почечной заместительной терапии [5,6,7]. С другой стороны, ситуация, при которой цифры АД остаются постоянно высокими, несмотря на, казалось бы, адекватную антигипертензивную терапию, представляет собой достаточно часто встречающуюся клиническую проблему. Пациенты с так называемой рефрактерной гипертензией, составляют примерно 10% лиц, обращающихся в специализированные клиники для коррекции АД [8]. Установление причин рефрактерности к проводимой антигипертензивной терапии крайне важно, особенно в нефрологической практике, где только достижение целевых уровней АД позволяет эффективно замедлить темпы прогрессирования ХПН. Рефрактерность АД может быть обусловлена чрезмерным потреблением поваренной соли, особенно при терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистами АТ₁-рецепторов, вследствие развития гипоренинемии [9]. Однако влияние последней на нарушение циркадных ритмов АД недостаточно изучено.

Диабетическая нефропатия имеет ряд особенностей, отличающих ее от заболеваний почек другой этиологии. В частности, она характеризуется развитием гемодинамических нарушений в почках (внутриклубочковая гипертензия/гиперфльтрация) еще на ранних этапах развития сахарного диабета, более интенсивной протеинурией по мере прогрессирования ХПН [10], высокой вероятностью сердечно-сосудистых осложнений [11]. Это послужило основанием для использования в настоящее время в научной литературе терминов «диабетическая» и «недиабетическая» нефропатии.

Целью настоящего исследования было оценить роль нарушений циркадных ритмов АД в прогрессировании почечной недостаточности у пациентов с ХГН и ДН, их взаимосвязь с активностью РААС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 63 пациента с различной степенью почечной недостаточности, из них женщин – 34, мужчин – 29. Пациентов с ХГН было 33 (52%), ДН – 30 (48%).

Средний возраст больных на момент включения в исследование составил $50,7 \pm 1,8$ лет, уровень креатинина сыворотки крови (P_{cr}) – $0,32 \pm 0,03$ ммоль/л. Длительность наблюдения за пациентами составила от 6 до 114 месяцев, в среднем – $30,4 \pm 3,0$ мес., средняя длительность АД – $102,2 \pm 11,3$ месяца (при ХГН – $117,5 \pm 18,4$, при ДН – $85,0 \pm 11,3$ месяцев, $p > 0,1$).

Все обследованные пациенты получали антигипертензивную терапию. Преимущество отдавалось ингибиторам АПФ. В случае недостаточной эффективности последних дополнительно назначались диуретики. При невозможности достижения целевого уровня АД на такой терапии в схему лечения добавлялись антигипертензивные препараты из других групп. В каждом случае ставилась задача достижения целевого уровня АД_{ср} днем (≤ 92 мм рт. ст.). По стандартным методикам производилось биохимическое исследование крови в динамике.

Суточное мониторирование АД выполнялось с использованием аппарата «Кардиотехника 4000 + АД» (Институт кардиологической техники, ИНКАРТ). Измерения осуществлялись каждые 15 минут в дневные часы и каждые 30 минут – в ночные. Пациентов с нарушениями ритма сердца в исследование не включали.

Суточный профиль оценивали по степени ночного снижения (СНС) АД с использованием традиционных критериев определения двухфазного ритма: диперы – СНС АД_{ср} 10–22 %, нондиперы – 0–10 %, овердиперы – $> 22\%$, найтпикеры – $< 0\%$ [12].

Определение уровня АРП производили методом радиоиммунного анализа с использованием коммерческих наборов фирмы IMMUNITECH (Чехия) в соответствии с инструкцией к наборам.

Расчет индивидуальной скорости прогрессирования ХПН оценивали по времени удвоения уровня P_{cr} в месяцах.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики при помощи стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.5.0, Statgraphics v.2.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты с ХГН и ДН не отличались по возрасту, полу, основным биохимическим показателям крови. У пациентов с ДН отмечена большая выраженность протеинурии ($p < 0,01$), выше уровень систолического АД (САД) как днем ($p < 0,02$), так

Таблица 1
Сравнительная характеристика пациентов с ДН и ХГН по основным клинико-биохимическим и гемодинамическим параметрам ($\bar{X} \pm m$)

Лабораторные показатели и параметры СМАД	ДН (n = 30)	ХГН (n = 33)	P
Нб, г/л	113,2±4,2	113,1±4,1	NS*
Холестерин, ммоль/л	6,9±0,4	6,2±0,3	NS
Общий белок, г/л	68,9±1,4	69,2±1,3	NS
Альбумин, г/л	37,4±1,4	39,8±1,3	NS
Суточная потеря белка, г/24ч	5,2±0,7	2,7±0,6	<0,01
P_{cr} , ммоль/л	0,30±0,04	0,33±0,04	NS
P_{ur} , ммоль/л	15,7±2,2	18,7±2,2	NS
C_{cr} , мл/мин	26,5±2,8	27,8±3,0	NS
AD_{cr} , мм рт. ст.	День 103,7±2,1 Ночь 99,0±3,0	День 99,1±1,8 Ночь 90,6±2,4	NS <0,03
СНС AD_{cr} , %	4,7±1,8	8,7±1,6	NS
САД, мм рт. ст.	День 147,6±3,8 Ночь 142,7±5,0	День 136,0±3,1 Ночь 125,3±4,0	<0,02 <0,01
СНС САД, %	3,4±2,0	8,2±1,6	NS
ДАД, мм рт. ст.	День 82,1±1,7 Ночь 78,3±2,2	День 81,1±1,6 Ночь 73,6±2,0	NS NS
СНС ДАД, %	4,7±1,6	9,2±1,7	NS
ЧСС	День 78,1±2,5 Ночь 72,4±2,5	День 73,0±1,7 Ночь 63,5±1,1	NS <0,002

NS – различия недостоверны.

и ночью ($p < 0,01$), ночного AD_{cr} ($p < 0,03$) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) ночью ($p < 0,002$). По всем остальным показателям отличия были статистически недостоверны (табл. 1).

По СНС AD_{cr} каждая из групп пациентов в свою очередь была подразделена на подгруппу с нормальным суточным профилем АД (диперы) и подгруппу с нарушенным суточным профилем АД, включавшую нондиперов и найтпикеров (табл. 2). Среди обследованных пациентов овердиперов не выявлено.

При делении больных ДН и ХГН на диперов и пациентов с нарушенным суточным ритмом АД межгрупповых различий также не было выявлено, за исключением несколько более высоких значений уровня гемоглобина у диперов при ДН (см. табл. 2).

При сравнении подгрупп диперов с ДН и ХГН также не установлено достоверных отличий по

лабораторным параметрам (табл. 3). Исключение составлял более высокий уровень альбумина крови у последних ($35,9 \pm 1,2$ и $40,1 \pm 1,0$ г/л, соответственно; $p < 0,04$) (см. табл. 2).

Больные ДН и ХГН с нарушенным суточным ритмом АД также были сопоставимы по всем лабораторным параметрам (табл. 4). Исключение составила суточная протеинурия, более выраженная при ДН, чем при ХГН ($5,04 \pm 0,80$ и $2,4 \pm 0,6$ г/24ч, соответственно; $p < 0,02$) (см. табл. 2).

Таким образом, существенных различий по основным клинико-лабораторным показателям у обследованных нами пациентов с ДН и ХГН не выявлено.

Тем не менее, скорость прогрессирования ХПН у больных с ДН была достоверно выше, чем при ХГН ($24,3 \pm 3,0$ мес. и $38,9 \pm 4,8$ мес., соответственно; двусторонний тест Колмогорова–Смирнова – $p < 0,025$).

У пациентов с нормальным суточным ритмом АД время удвоения P_{cr} в группе ХГН составило $44,0 \pm 5,5$ месяцев, а в группе ДН – $27,8 \pm 3,7$ мес. (Mann–Whitney U test; $Z = 2,0$; $p = 0,04$).

Больные ХГН и ДН с нарушенным суточным ритмом АД имели примерно одинаковую скорость прогрессирования ХПН ($24,3 \pm 7,6$ и $21,2 \pm 4,4$ мес., соответственно; Mann–Whitney U test; $Z = -1,0$; $p = 0,9$).

Целевой уровень AD_{cr} днем был достигнут у 36 пациентов (57%). Количество больных с достигнутым и недостигнутым целевым уровнем АД среди пациентов с ХГН и ДН достоверно не отличалось ($\chi^2 = 2,67$, $p > 0,1$). Однако при достигнутом целевом уровне АД у пациентов с ХГН удавалось чаще нормализовать суточный профиль, чем при ДН (биномиальный тест, $p = 0,02$).

В целом, у пациентов с достигнутым целевым

Таблица 2
Сравнительная характеристика больных с ДН и ХГН при нормальном (диперы) и нарушенном суточном ритме АД (нондиперы и найтпикеры) ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	ДН			ХГН		
	диперы (n = 12)	нондиперы и найтпикеры (n = 18)	p	диперы (n = 20)	нондиперы и найтпикеры (n = 13)	p
Нб, г/л	123,5±6,7	106,3±4,7	<0,04	118,0±4,5	105,8±7,5	NS*
Холестерин, ммоль/л	7,3±0,7	6,6±0,4	NS	6,3±0,4	6,0±0,4	NS
Общий белок, г/л	68,4±2,2	69,2±1,9	NS	69,6±1,5	68,5±2,4	NS
Альбумин, г/л	35,9±1,2	35,6±1,9	NS	40,1±1,0	38,2±1,7	NS
Суточная потеря белка, г/24ч	5,5±1,3	5,04±0,80	N NS	2,9±0,9	2,4±0,6	N NS
P_{cr} , ммоль/л	0,22±0,03	0,36±0,07	NS	0,32±0,04	0,34±0,09	NS
P_{ur} , ммоль/л	11,8±1,0	18,3±3,5	NS	17,8±2,8	20,1±3,9	NS
C_{cr} , мл/мин	30,2±3,9	24,0±4,0	NS	27,1±3,8	28,8±5,0	NS
Время удвоения P_{cr} , мес.	27,8±3,7	21,2±4,4	NS	44,0±5,5	24,3±7,6	0,03

NS – различия недостоверны.

Сравнительная характеристика параметров суточного мониторингирования артериального давления и времени удвоения креатинина у диперов при ДН и ХГН ($\bar{X} \pm m$)

Параметры СМАД и время удвоения креатинина		ДН (диперы, n = 12)	p	ХГН (диперы, n = 20)
АД _{ср} , мм рт. ст.	День	102,9±2,9	NS*	98,5±2,5
	Ночь	89,1±3,2	NS	84,1±2,5
СНС АД _{ср} , %		13,4±1,9	NS	14,7±1,1
САД, мм рт. ст.	День	145,5±5,3	NS	132,5±3,9
	Ночь	128,1±5,0	<0,04	114,0±4,0
СНС САД, %		11,8±1,9	NS	14,0±1,1
ДАД, мм рт. ст.	День	81,7±2,4	NS	81,9±2,1
	Ночь	71,6±2,8	NS	69,5±2,0
СНС ДАД, %		12,6±1,6	NS	15,1±1,2
ЧСС	День	77,3±4,3	NS	75,6±2,3
	Ночь	70,5±4,3	NS	63,5±1,6
Время удвоения P _{ср} , мес.		44,0±5,5	0,04	27,8±3,7

NS – различия недостоверны.

уровнем АД время удвоения P_{ср} в группе ХГН составило 46,0±5,9 месяцев, а в группе ДН – 27,8±4,5 мес. (Mann–Whitney U test; Z = –2,1; p = 0,04).

Больные ХГН и ДН с недостигнутым целевым уровнем АД имели примерно одинаковую скорость прогрессирования ХПН (25,4±6,4 и 20,4±3,5 мес., соответственно; Mann–Whitney U test; Z = 0,34; p = 0,74).

У пациентов с достигнутым целевым уровнем АД АРП находилась в пределах нормы (1,66±0,34 нг/мл/час). В группе больных с цифрами АД, превышавшими целевые значения, была выявлена гипорениния (0,38±0,25 нг/мл/час) (двусторонний тест Колмогорова–Смирнова – p<0,025). Это может свидетельствовать о преобладании объемзависимого механизма гипертензии в группе пациентов, где не удалось снизить АД до целевых значений. Отметим при этом, что указанные груп-

пы не отличались между собой по степени ХПН (концентрация креатинина плазмы – 0,19±0,02 ммоль/л и 0,21±0,04 ммоль/л, соответственно; p>0,1).

Уровень АРП был несколько выше (но статистически недостоверно) у диперов, чем у пациентов с нарушенным суточным профилем АД (1,33±0,35 и 0,94±0,40 нг/мл/час, соответственно; двусторонний тест Колмогорова–Смирнова; p>0,1). Разница не достигала статистической значимости, по-видимому, из-за большого разброса данных. Однако в подгруппе диперов с достигнутым целевым уровнем АД величина АРП была достоверно выше, чем у диперов с более высокими цифрами АД (1,70±0,4 и 0,16±0,04 нг/мл/час, соответственно; p<0,04). Важно отметить, что у последних была выявлена гипорениния.

Уровень АРП обратно коррелировал с величинами АД_{ср} дневного, САД дневного как при ХГН, так и при ДН. При ДН уровень АРП прямо коррелировал со СНС АД_{ср} (τ = 0,51; Z = 2,2; p = 0,026). Не установлено достоверной корреляции между АРП и дневным уровнем диастолического АД (ДАД) (p>0,1), степенью ночного снижения САД, ДАД (p>0,1) как при ХГН, так и при ДН.

АРП достоверно положительно коррелировала с временем удвоения P_{ср} (τ = 0,49; Z = 2,9; p = 0,003). Таким образом, гипорениния является прогностически неблагоприятным предиктором прогрессирования почечной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее время много внимания уделяется достижению целевого уровня АД. В нашем исследовании целевой уровень АД_{ср} (92 мм рт. ст.) днем был достигнут у 36 пациентов (57 %). У этих же больных отмечено достоверно более благоприятное течение почечной недостаточности.

Указанные закономерности подтверждают предположение о важности именно гемодинамических факторов, в том числе внутривисцеральных (исходно более выраженных при ДН), в процессах прогрессирования ХПН. Поэтому именно одновременное достижение

Сравнительная характеристика параметров суточного мониторингирования артериального давления и времени удвоения креатинина у пациентов с нарушенным суточным профилем (нондиперы + найтпикеры) при ДН и ХГН ($\bar{X} \pm m$)

Параметры СМАД и время удвоения креатинина		ДН (нондиперы + найтпикеры)	p	ХГН (нондиперы + найтпикеры)
АД _{ср} , мм рт. ст.	День	104,2±3,0	NS*	100,1±2,6
	Ночь	105,5±3,8	NS	100,6±3,0
СНС АД _{ср} , %		–1,17±1,7	NS	–0,45±1,6
САД, мм рт. ст.	День	148,9±5,3	NS	141,4±4,9
	Ночь	152,5±6,9	NS	142,6±5,0
СНС САД, %		–2,2±2,2	NS	–0,85±1,6
ДАД, мм рт. ст.	День	82,4±2,4	NS	80,0±2,5
	Ночь	82,8±2,6	NS	79,9±3,1
СНС ДАД, %		–0,5±1,4	NS	0,16±2,0
ЧСС	День	78,7±3,2	<0,03	69,0±2,0
	Ночь	73,7±3,1	<0,02	63,4±1,4
Время удвоения P _{ср} , мес.		21,2±4,4	NS	24,3±7,6

NS – различия недостоверны.

целевого уровня АД и нормализация его суточного профиля позволит более эффективно замедлить темпы прогрессирования ХПН у больных, как с «диабетической», так и с «недиабетической» нефропатиями, и тем самым отсрочить начало почечной заместительной терапии.

Уровень АРП находился в пределах нормы у пациентов с достигнутым целевым уровнем АД, тогда как в группе больных, которым не удалось достичь целевых значений АД, была выявлена гипоренинемия. Это может свидетельствовать о преобладании объемзависимого механизма гипертензии в группе пациентов, где не удалось снизить АД до целевых значений.

Заметим при этом, что в этом случае применялась массивная многокомпонентная антигипертензивная терапия. Важно отметить, что рефрактерность АГ не была связана с более выраженной степенью ХПН, так как указанные группы не отличались между собой по уровню креатенинемии и величине клубочковой фильтрации.

Уровень АРП был несколько выше у диперов, чем у пациентов с нарушенными суточными ритмами АД, хотя разница не достигала статистической значимости из-за большого разброса данных.

По мнению большинства исследователей для ДН характерно менее благоприятное течение ХПН. При этом у больных с ДН была выявлена гипоренинемия ($0,39 \pm 0,18$ нг/мл/час), тогда как уровень АРП при хроническом гломерулонефрите был достоверно выше и составил в среднем $1,70 \pm 0,37$ нг/мл/час (Mann-Whitney U test; $Z = 2,37$; $p = 0,018$).

Полученные результаты позволяют утверждать, что низкорениновая (объемзависимая) гипертензия сопряжена с более быстрым прогрессированием почечной недостаточности. Вероятно, это обусловлено неблагоприятными условиями внутриклубочковой гемодинамики, возникающими на фоне серьезных нарушений водно-электролитного баланса организма при хронической почечной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Скорость прогрессирования ХПН у больных с ДН выше, чем при ХГН при нормальном суточном ритме или достигнутом целевом уровне АД. Больные ХГН и ДН с нарушенным суточным ритмом или недостигнутым целевым уровнем АД имели примерно одинаковую скорость прогрессирования ХПН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. 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 (12): 31-42
2. Peterson J, Adler S, Burkart J, et al. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-762
3. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension* 2000; 36: 894
4. Redon J, Liao Y, Lozano JV et al. Ambulatory blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension: role of circadian variability. *J Hypertens* 1994; 12 (8): 947-953
5. Douglas J, on behalf of the African-American Study of Kidney Disease trial investigators. African-American Study of Kidney Disease (AASK) trial. African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *JAMA* 2001; 285: 2719-2728
6. Klag MJ, Whelton PW, Bryan L et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334 (1): 13-18
7. 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
8. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Adverse prognostic significance of concentric remodelling of left ventricle in hypertensive patients with normal ventricular mass. *Am J Coll Cardiol* 1995; 25: 871-878
9. Chobanian AV, Hill M. National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on sodium and blood pressure: a critical review of current scientific evidence. *Hypertension* 2000; 35: 858-863
10. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341 (15): 1127-1133
11. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-848
12. Butkevich A, Phillips RA, Sheinart KF, Tuhim S. The effects of various definitions of dipping and daytime and nighttime on characterization of 24h profiles of blood pressure. *Blood Press Monit* 2000; 5: 19-22

Поступила в редакцию 03.07.2004 г.

© О.Е.Амелехина, Р.В.Бабаханян, А.Е.Сафрай, 2004
УДК 616-099:582.28

О.Е. Амелехина, Р.В. Бабаханян, А.Е. Сафрай

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ БЛЕДНОЙ ПОГАНКОЙ

O.E. Amelekhina, R.V. Babakhanyan, A.E. Safraj

MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF ACUTE POISONINGS WITH PALLID TOADSTOOL

Кафедра судебной медицины и правоведения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Выявить клинко-морфологические особенности, возникающие при острых отравлениях бледной поганкой. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Проведен анализ 3 карт стационарных больных и 4 актов (заключений) судебно-медицинских экспертов по исследованиям трупов лиц, погибших от отравления ядовитыми грибами. Исследовано 30 микропрепаратов почек и печени, окрашенных гематоксилином и эозином. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлены характерные клинические симптомы отравления, а также морфологические изменения: в печени – распространенные некрозы гепатоцитов; в почках – стеатоз и диспротеиноз с образованием в базальных отделах клеток извитых канальцев мелких вакуолей, содержащих липиды с набуханием и выраженной зернистостью цитоплазмы, в собирательных трубках – зернистые цилиндры. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Обнаруженные при гистологическом исследовании особенности указывают на развитие тяжелых дистрофических изменений.

Ключевые слова: бледная поганка, отравления, почка, печень.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to detect specific clinico-morphological features appearing in acute poisonings with pallid toadstools. **MATERIAL AND METHODS.** An analysis was made of 2 case histories of hospital patients and 4 acts (conclusions) of medicolegal experts on examination of corpses of subjects dead from poisonings with toadstools. Under investigation there were 30 micropreparations of kidneys and liver stained with hematoxylin and eosin. **RESULTS.** Characteristic clinical symptoms of poisoning were found as well as the following morphological alterations: in the liver - widely spread necroses of hepatocytes; in the kidneys - steatosis and dysproteinosis with the formation in basal parts of the cells of convoluted tubules of small vacuoles containing lipids with swelling and pronounced granular structure of cytoplasm, in the collecting tubules - granular cylinders. **CONCLUSION.** Specific features found in histological investigation point to the development of severe dystrophic changes.

Key words: toadstool, poisoning, kidney, liver.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается значительное увеличение числа отравлений людей различными видами грибов. Большую часть составляют интоксикации ядовитыми грибами, в частности бледной поганкой. В стационарах летальность при отравлении бледной поганкой составляет свыше 50% [1].

Токсины бледной поганки являются циклическими пептидами, содержащими индольное кольцо, и представлены двумя группами: аманитотоксинами и фаллотоксинами.

В 100 г свежих грибов (или 5 г сухих) содержится около 10 мг фаллоидина, 8 мг α -аманитина, 5 мг β -аманитина, 0,5 мг γ -аманитина и следовые количества фаллоина. Смертельная доза α -аманитина составляет 0,1 мг на 1 кг массы тела пострадавшего. Летальная доза бледной поганки – около 30 г свежих грибов (один гриб).

В клинической картине отравлений бледной поганкой наблюдаются 4 периода: латентный, желудочно-кишечный, мнимого благополучия и печеночно-почечный.

Латентный период является обязательным признаком в случаях отравлений бледной поганкой, а продолжительность этого периода колеблется от 6 до 21 часа, иногда достигает 36 часов.

Желудочно-кишечный период составляет от 1–2 до 7 суток. Этот период начинается внезапно обильной рвотой, которая в тяжелых случаях продолжается до 4 суток. Как правило, энтероколит развивается с опозданием на несколько часов и проявляется зловонным водянистым стулом, иногда с примесью крови. Желудочно-кишечный синдром сопровождается головной болью, головокружением, общей слабостью, изжогой, болями в животе. В тяжелых случаях наблюдается холероподобная форма этого синдрома.

В ряде случаев печеночно-почечному периоду предшествует период мнимого благополучия, средняя продолжительность которого составляет 12 – 24 ч.

Печеночно-почечный период отравления, продолжительность которого составляет до 10 суток, характеризуется развитием клинической картины цитолитического гепатита, отмечается умеренное увеличение печени, ее болезненность. Наиболее опасным явлением в этот период является развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

В терминальной стадии у пострадавших могут появиться протеинурия, микрогематурия, сформироваться почечная недостаточность.

Следует отметить, что клиническая и судебно-медицинская диагностика острых отравлений бледной поганкой, закончившихся смертельным исходом, представляет определенные трудности, которые связаны как со сходством первичных клинических проявлений интоксикации с рядом заболеваний, так и с отсутствием специфических макро- и микроскопических изменений внутренних органов умерших [1].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектами исследования явились 3 карты стационарных больных и 4 акта (заключения) судебно-медицинских экспертов по исследованию трупов лиц, погибших от отравления ядовитыми грибами, а также кусочки их внутренних органов, изъятых для судебно-гистологического исследования. Изъятый для микроскопического исследования материал фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина, заливали в парафиновые блоки. Срезы толщиной 3–5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, срезы почек и печени, изготовленные методом заморозки, окрашивали смесью судана III и IV. Микрофотографирование производилось цифровой камерой Olympus Camedia Zoom 2020.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 4 случаев смертельных отравлений бледной поганкой в 3 наблюдениях потерпевшие проходили лечение в стационарах и, по данным предварительных сведений, употребляли в пищу грибы, возможно и бледную поганку. Пострадавшие были доставлены в стационары, где находились на лечении 1 ч 35 мин, 7 ч 45 мин и 3 суток. При поступлении отмечались следующие жалобы: слабость, тошнота, рвота, ухудшение зрения, а также были выявлены следующие клинические симптомы: расширение зрачков, снижение реакций зрачков на свет и угнетение других рефлексов, сни-

жение АД, нарушение функции почек, проявляющееся уменьшением диуреза до анурии. Пострадавшим были поставлены следующие основные диагнозы: острое отравление ядовитыми грибами с выраженным токсическим действием; отравление смешанной этиологии (спиртосодержащей жидкостью и грибами); острое отравление неуточненным веществом. В одном из случаев в диагнозе была упомянута «Острая токсическая почка. ОПН. Уремия».

При наружном исследовании трупов наблюдались бледность кожных покровов, интенсивные синюшно-фиолетовые трупные пятна. При внутреннем исследовании обращали на себя внимание полнокровие внутренних органов, отек головного мозга, жидкая темно-красная кровь в полостях сердца и крупных сосудах, сглаженность складчатости слизистой оболочки желудка и наличие эрозий или кровоизлияний в ней.

При гистологическом исследовании внутренних органов пострадавших отмечались выраженные

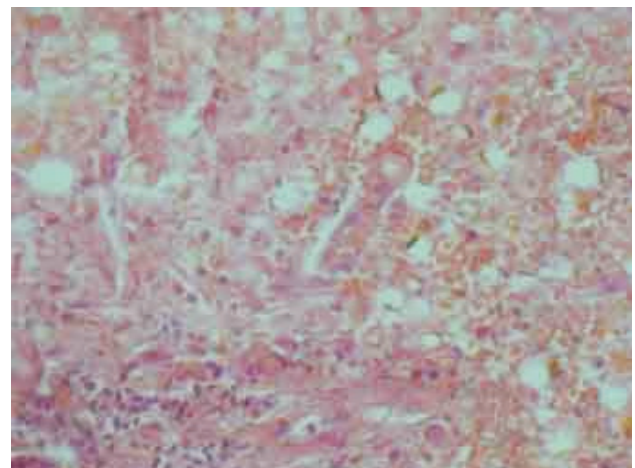


Рис. 1. Распространенные некрозы гепатоцитов, стеатоз. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 400.

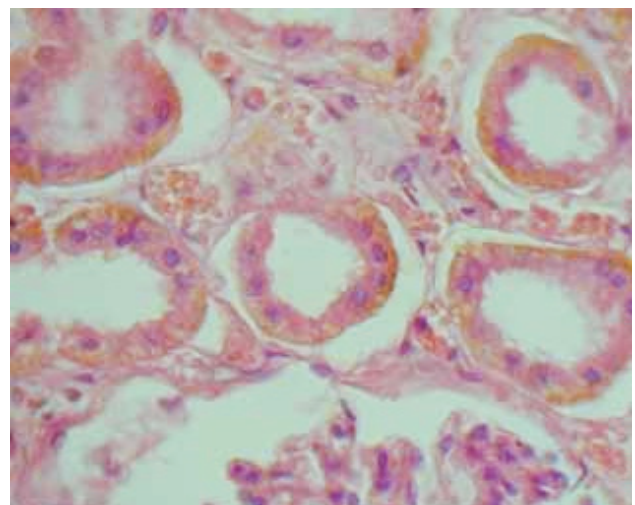


Рис. 2. Субнуклеарная вакуолизация нефротелия проксимальных канальцев с прокрашиванием цитоплазмы пигментами. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 400.

сосудистые нарушения в виде венозного полнокровия и переполнения кровью микроциркуляторного русла со стазами эритроцитов в капиллярах. В одном случае наблюдались мелкие тромбы в сосудах легочной ткани. Наблюдался распространенный внутриальвеолярный отек легких. В поджелудочной железе отмечались распространенные кровоизлияния в строме со слабой воспалительной инфильтрацией вокруг. Изменения печени и почек были наиболее выражены. Так, в печени отмечались распространенные некрозы гепатоцитов с сохранением их структуры практически только на периферии печеночных долек, при этом воспалительная инфильтрация вокруг полей некроза была минимальной, также был резко выражен стеатоз (рис. 1). В почках наблюдалась картина стеатоза и диспротеиноза с образованием в базальных отделах клеток извитых канальцев мелких вакуолей, содержащих липиды с набуханием и выраженной зернистостью цитоплазмы, в собирательных трубочках выявлялись зернистые цилиндры (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований показали, что при отравлениях бледной поганкой на ранних стадиях доминируют проявления сосудистых расстройств, а в дальнейшем характерным является развитие тяжелых поражений паренхимы печени и почек. Выявленные морфологические особенности в печени указывают на развитие тяжелых дистрофических изменений вплоть до не-

кроза с развитием тяжелого стеатоза гепатоцитов. Выраженные дистрофические изменения проксимальных извитых канальцев почек, в частности стеатоз, возможно, носят вторичный характер.

Исследованиями В.Н.Дагаева и соавт. [1] установлено, что при отравлениях бледной поганкой в органах отмечаются циркуляторные расстройства и дистрофические изменения. При гистологическом исследовании печени обнаруживались некрозы гепатоцитов, вне зоны некрозов отмечались дистрофические изменения гепатоцитов, преобладала жировая дистрофия, реже наблюдались белковая и гидропическая. При микроскопическом исследовании почек в просвете канальцев обнаруживались белково-пигментные цилиндры с большой примесью желчных пигментов.

Эти данные подтверждаются нашими исследованиями. Однако на нашем материале помимо диспротеиноза выявлен стеатоз почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, морфологическим эквивалентом печеночно-почечной недостаточности при отравлениях бледной поганкой являются некрозы и стеатоз гепатоцитов, тяжелый диспротеиноз и стеатоз почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дагаев ВН, Казачков ВИ, Донин ВМ и др. Токсикологическая оценка острых отравлений *Amanita Phalloides*. *Токсикологический вестник* 1994; (5):13-22

Поступила в редакцию 07.07.2004 г.

© Н.В.Кириллова, М.М.Дебель, 2004
УДК [616.611-002-036.12:612.015.1].001.5

Н.В. Кириллова, М.М. Дебель

ОБМЕН КАТАЛАЗЫ У КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

N.V. Kirillova, M.M. Debel

CATALASE METABOLISM IN RATS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Кафедра биохимии Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ было изучение обмена каталазы у экспериментальных животных при хроническом гломерулонефрите. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Работу проводили на беспородных белых крысах-самцах массой тела 140-160 г. Экспериментальную модель гломерулонефрита (нефрит Хейманна) вызывали у лабораторных животных внутримышечным введением гомогената почек здоровых крыс в полном адьюванте Фрейнда. Исследование биохимических показателей у крыс определяли через 3 недели после аутоиммунизации животных. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В предыдущей работе нами было установлено, что при хроническом гломерулонефрите в результате окислительного стресса происходит резкое падение активности каталазы. Как показало проведенное исследование, это связано с резким угнетением скорости накопления (Ks) ферментативного белка (от 5 до 8 раз) в крови, почках и печени крыс при гломерулонефрите по сравнению с контрольными животными и приводит к достоверному снижению концентрации каталазы в этих тканях. Одновременно наблюдали, по-видимому, компенсаторное уменьшение распада (Kd) ферментативного белка и, как следствие, увеличение времени его «полужизни» ($t_{1/2}$), что в какой-то мере компенсировало дефицит новосинтезированных молекул каталазы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В работе было однозначно установлено, что обнаруженное ранее достоверное падение активности каталазы в крови, почках и печени крыс при развитии гломерулонефрита обусловлено резким снижением скорости его биосинтеза / накопления в этих тканях.

Ключевые слова: гломерулонефрит, антиоксидантная защитная система, активные формы кислорода (АФК), каталаза, биосинтез, распад.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study catalase metabolism in experimental animals with chronic glomerulonephritis. **MATERIAL AND METHODS.** The work was carried out in not thoroughbred male white rats with body mass 140-160 g. Experimental model of glomerulonephritis (Heimann nephritis) was induced in experimental animals by intramuscular injecting homogenate of healthy rat kidneys in Freund's adjuvant. The biochemical indices in rats were specified in three weeks after autoimmunization of the animals. **RESULTS.** It was found that chronic glomerulonephritis resulting from oxidative stress was followed by a sharp drop of catalase activity. It was shown to be due to a sharp inhibition of the rate of accumulation (Ks) of enzyme protein (from 5 to 8 times) in blood, kidneys and liver of the rats with glomerulonephritis as compared with control animals and to lead to a reliable decrease of catalase concentration in those tissues. At the same time the obviously compensatory decrease of decomposition (Kd) of the fermentative protein was observed and, as a result, a longer period of its «half-life» ($t_{1/2}$) which in certain degree compensated the deficit of newly synthesized molecules of catalase. **CONCLUSION.** It was established that the earlier found reliable drop of catalase activity in blood, kidneys and liver of rats during the development of glomerulonephritis was due to sharply decreased rate of its biosynthesis / accumulation in these tissues.

Key words: gliomerulonephritis, antioxidant defense system, active forms of oxygen, catalase, biosynthesis, decomposition.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что развитие гломерулонефрита сопровождается избыточным образованием свободных кислородных радикалов и нарушением/снижением функциональной активности антиоксидантной защитной системы (АОЗ) организма. Ранее нами было показано, что при хроническом гломерулонефрите в результате окислительного стресса происходит повышение окислительной деструкции белков, которое сопровождается резким падением активности каталазы [1]. Установленное изменение уровня активности антиоксидантных ферментов может быть вызвано различными причинами. Во-первых, инактивация ферментов может

быть вызвана избытком АФК, повышенное генерирование которых при развитии окислительного стресса доказано [2]. В то же время известно, что супероксидный радикал является сильным ингибитором каталазы [3, 4]. Во-вторых, снижение уровня каталазы может быть связано также с мутацией и окислительной деструкцией ДНК при окислительном стрессе. В частности, в настоящее время идентифицировано 47 точечных мутаций гена СОД1 [5, 6]. И, наконец, уровень активности ферментов в клетках, как известно, регулируется скоростями их биосинтеза и распада.

Целью данной работы было изучение скоростей распада и синтеза каталазы у эксперимен-

тальных животных при хроническом гломеруло-нефрите.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работу проводили на беспородных белых крысах-самцах массой тела 140-160 г из питомника РАН «Рапполово». Животные содержались в условиях вивария на стандартном рационе [7]. Все исследования проводили на гемолизированных эритроцитах и постмитохондриальном супернатанте почек и печени, предварительно отмытых от крови в охлажденном 0,9% растворе хлорида натрия. Экспериментальную модель гломерулонефрита (нефрит Хейманна) вызывали у лабораторных животных внутримышечным введением гомогената почек здоровых крыс в полном адьюванте Фрейнда [8]. Развитие заболевания у животных контролировали гистологически [1]. Исследование биохимических показателей у крыс определяли через 3 недели после аутоиммунизации животных.

3-Амино-1,2,4-триазол вводили контрольной группе животных внутривенно из расчета 1 грамм на 1 кг веса животного, опытной группе животных 3-амино-1,2,4-триазол вводили в той же дозе через 3 недели после развития экспериментального гломерулонефрита. Активность каталазы крови, печени и почек крыс определяли по методике [9], у опытных животных в интервале от 2-х до 144-х час после инъекции 3-амино-1,2,3-триазола. Скорость биосинтеза каталазы и время ее функционирования рассчитывали по методу [10, 11].

Полученные данные были обработаны статистически. Определение достоверности сравниваемых средних величин производили по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для определения скорости распада каталазы нами был использован ранее предложенный метод Прайса и соавторов [12], основанный на свойстве 3-амино-1,2,3-триазола ингибировать присутствующий в клетках фермент, не оказывая влияния на его биосинтез *de novo*. Предположив, что каталаза синтезируется с постоянной скоростью и в единицу времени разрушается постоянное количество активной каталазы, авторы вывели уравнение для расчета констант биосинтеза (K_s) и разрушения (K_d) каталазы, доказав его применимость для изучения влияния различных внешних факторов на синтез данного фермента:

$$dC / dt = K_s - K_d \cdot C,$$

если $C=0$, при $t=0$,

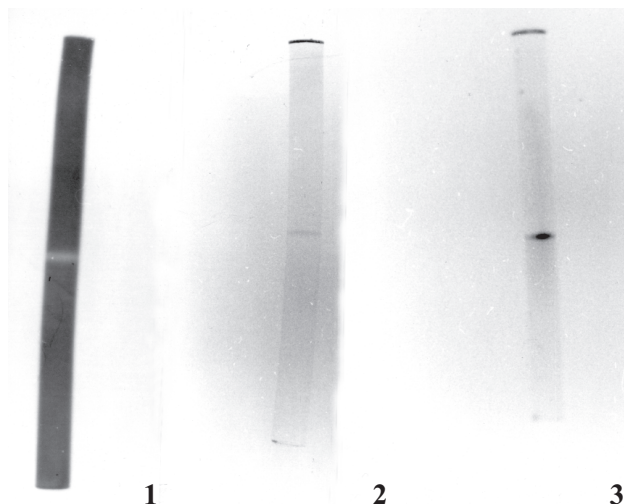


Рисунок 1. Диск-электрофорез каталазы в ПААГ (1, 2) и ПААГ с DS-Na (3). 1 – специфическое окрашивание фермента, 2, 3 – окраска белка кумасси голубым R-250.

то $C_t = K_s / K_d \cdot (1 - e^{-K_d t})$, где:

C_t – активность каталазы во времени t после введения 3-амино – 1,2,3-триазола,

K_s – константа скорости синтеза,

K_d – константа скорости разрушения каталазы (рассчитывают графически).

При постоянном уровне каталазы в печени (C_N) в единицу времени синтезируется и разлагается равное количество молекул каталазы фермента. Следовательно, если известно K_d , K_s , можно легко рассчитать из уравнения: $K_s = K_d \cdot C_N$. Прайс и соавторы показали, что если отложить на оси абсцисс отрезки, соответствующие времени после введения 3-амино – 1,2,3-триазола, а по оси ординат – отрезки, соответствующие константе разрушения каталазы, активность выразится прямой, тангенс угла наклона которой соответствует константе распада каталазы (K_d).

Для расчета скорости синтеза каталазы *in vivo* необходимо было определить, какой массе каталазы соответствует определяемая ферментативная активность. Было установлено, что 1 мг белка электрофоретически гомогенной каталазы (рис. 1), выделенной по методу [12], разлагает 0,915 ммоль H_2O_2 за 1 минуту.

Согласно данным литературы, некоторые авторы считают, что процессы деградации/распада белка могут быть в числе определяющих факторов его биосинтеза. Параметры, характеризующие процессы обмена каталазного белка, находили по экспериментально полученным кривым восстановления активности каталазы *in vivo* (рис. 2, 3), из которых и были рассчитаны константы распада ферментативного белка (K_d).

Как видно из представленных данных (табли-

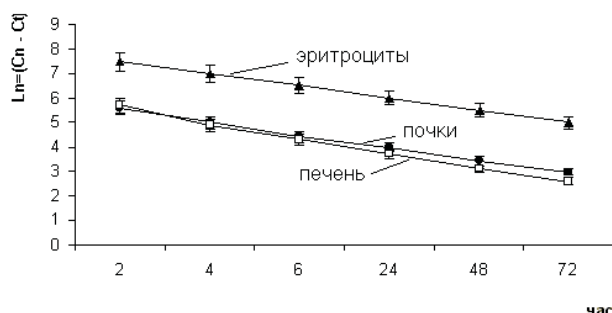


Рис. 2. Кинетика восстановления активности каталазы (контроль). По оси абсцисс — время после введения 3-амино, 1,2,3-триазола; по оси ординат — $\ln(C_n - C_t)$, где C_n — исходный уровень активности каталазы в клетках; C_t — уровень активности каталазы через отрезок времени t после введения 3-амино — 1,2,3-триазола.

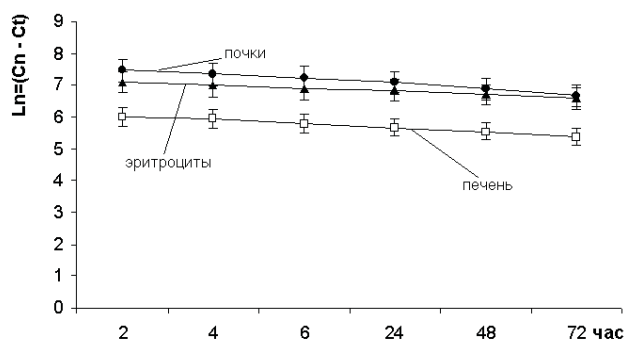


Рис. 3. Кинетика восстановления активности каталазы in vivo (опыт). Обозначения см. подписи к рис. 2.

ца), время функционирования белка каталазы печени, почек и эритроцитов было сравнительно одинаковым и составляло, соответственно, 30,66, 31,07 и 32,23 ч⁻¹. В то же время скорость синтеза/накопления каталазы в эритроцитах была максимальной — 92,44 и превышала в 3,4 раза и почти в 5 раз скорость синтеза/накопления ферментативного белка в печени и почках крыс контрольной группы. При экспериментальном гломерулонефрите у крыс наблюдали резкое снижение от 5 до 8 раз скорость синтеза/накопления белка каталазы, что и приводит к такому же резкому падению содержания ферментативного белка во всех исследуемых клетках тканей. Время функционирования ($t_{1/2}$) каталазы исследуемых органов и тканей у животных опытной группы, наоборот, повышалось в 2–3 раза по сравнению с контрольными значениями на

Параметры обмена каталазы эритроцитов, почек и печени крыс при гломерулонефрите

Идексы	Kd, сут ⁻¹	t _{1/2} , час	Ks, мкг/час	E, мкмоль/мл
эритроциты				
Контроль	0,516	32,23	92,44	4299,60
Опыт	0,194	85,56	15,71	1939,9
почки				
Контроль	0,535	31,07	19,06	855,85
Опыт	0,214	77,87	3,99	447,16
печень				
Контроль	0,542	30,66	27,14	1200,70
Опыт	0,160	103,90	3,22	480,22

фоне резкого снижения скорости спонтанного распада ферментативного белка.

ОБСУЖДЕНИЕ

Каталаза, как и все антиоксидантные ферменты, является индуцибельным ферментом и ее содержание в клетках регулируется в зависимости от метаболических потребностей организма. Концентрация каталазы у аэробов тесно связана с метаболизмом кислорода, радикалы которого являются одним из важнейших регуляторов биосинтеза фермента. При развитии окислительного стресса, как известно, происходит усиление генерации АФК, являющееся частью каскадного сигнала, приводящего к включению адаптационных процессов в клетках, в том числе и изменению скорости биосинтеза антиоксидантных ферментов. [13, 14].

Ранее, при исследовании кругооборота каталазы, некоторые авторы пришли к выводу, что процессы распада ферментативного белка могут являться или являются в числе определяющих факторов его биогенеза. Так, установлено, что замедление процессов распада ферментативного белка может приводить к увеличению его активности в тканях и в итоге — к кажущемуся ускорению его биосинтеза [15–17].

В данном исследовании скорость распада (K_d) каталазы крови, печени и почек крыс контрольных и опытных групп были рассчитаны по методике [12]. Результаты экспериментов представлены на рис. 2 и 3 и в таблице. Полученные параметры обмена каталазы в эритроцитах, почках и печени экспериментальных животных коррелируют с полученными ранее константами кругооборота каталазы из различных источников [12, 18–20]. Так, константы распада ферментативного белка (K_d) имели следующие значения — 0,516 (эритроциты), 0,535 (почки) и 0,542 (печень) сут⁻¹ и константы скорости биосинтеза/накопления — 92,44 (эритроциты), 19,06 (почки) и 27,14 (печень) мкг за 1 час.

При оценке состояния каталазы в крови, печени и почках опытной группы животных мы наблюдали достоверное, почти в 2 раза, падение активности фермента по отношению к контрольному уровню [1]. Как показали данные по обмену каталазы, это связано с резким угнетением скорости накопления (K_s) ферментативного белка (от 5 до 8 раз) в крови, почках и печени крыс при гломерулонефрите по сравнению с контрольными животными. Последнее и приводит к достоверному снижению концентрации каталазы в этих тканях. Одновременно наблюдали, по-видимому,

компенсаторное уменьшение распада (K_d) ферментативного белка и, как следствие, увеличение времени его «полужизни» ($t_{1/2}$), что в какой-то мере компенсировало дефицит новосинтезированных молекул каталазы. В то же время необходимо отметить, что падение скорости распада ферментативного белка может происходить и за счет снижения способности протеиназ разрушать модифицированные окислением белки. В свою очередь, это может быть связано с изменением количества как самих протеиназ, так накоплением метаболитов – ингибиторов данных ферментов [21].

Интересно отметить, что изменение параметров обмена каталазы характерно не только для почек и эритроцитов, но и печени опытной группы животных. Подобное дистантное воздействие патологического процесса было получено ранее В.П. Комовым и соавт. [22], которые наблюдали подавление биосинтеза фермента в печени крыс, обусловленное воздействием опухоли (лимфосаркомы Плисса). При этом дефицит каталазы при дистантном воздействии опухоли компенсировался пролонгированием времени функционирования фермента ($t_{1/2}$). В работе П.Х. Копылова [18] было также установлено, что изменение скорости образования активной каталазы при дистантном воздействии растущей лимфосаркомы Плисса обусловлено как частичным снижением скорости рибосомального синтеза, так и трансформацией посттрансляционных процессов, транспорта интермедиатов и сборки макромолекул фермента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашей работе было однозначно установлено, что обнаруженное ранее достоверное падение активности каталазы в крови, почках и печени крыс [1] при развитии гломерулонефрита обусловлено резким снижением скорости его биосинтеза / накопления в этих тканях. Снижение концентрации каталазы в клетках усугубляет патологические процессы и поражение тканей при развитии гломерулонефрита.

Таким образом, настоящее исследование подтверждает необходимость дальнейшего изучения вторичных патогенетических факторов в развитии гломерулонефрита.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Альдебель ММ, Кириллова НВ. Окислительное по-

вреждение белков при экспериментальном гломерулонефрите. *Нефрология* 2003; 6 (2): 73-76

2. Halliwell B. Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause, or consequence. *Lancet* 1994; 344: 721-724

3. Fridovich I. Superoxide radical and Superoxide dismutase. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 97-112

4. Escobar JA, Rubio MA, Lissi EA. SOD and catalase inactivation by singlet oxygen and peroxy radicals. *Free Radical Biol Med* 1996; 20 (3): 285-290

5. Fridovich I. Superoxide dismutase anion radical, superoxide dismutases, and related matters. *J Biol Chem* 1997; 272: 18515-18517

6. Wallace SS. *Oxidative stress and the molecular biology of antioxidant defenses*. In: Scandalios JG ed. CSHL Press, 1997; 49-90

7. Западнюк ИП, Западнюк ВИ, Захария УА, Западнюк БВ. *Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте*. Вища школа, Киев, 1983; 383

8. Альбини Б. *Иммунопатология почки*. Медицина, М., 1983; 116-259

9. Butler E. *Red cell metabolism*. New York; London, 1975; 198

10. Chiga M, Redy J, Svoboda D. Degradation kinetics of liver catalase in rats treated with ethyl- α -p-chlorophenoxyisobutirate. *Lab Invest* 1971; 25: 49-52

11. Schimke RT, Bradly MO. Properties of protein turnover in animal cells and a possible role for turnover in quality control of proteins. *Proteinases and biological control*. In: Reich E, Rifkin DE, Shaw E, eds. Gold Spring Harbor Lab., 1975; 2: 515-530

12. Price VE, Sterling WR, Tarantola VA, Rechcingle MJ. The kinetics of catalase synthesis and destruction in vivo. *J Biol Chem* 1962; 237: 3468 – 3476

13. Смирнова ГВ, Музыка НГ, Глуховенко МН, Октябрьский ОН. Устойчивость к окислительному стрессу у штаммов *E. coli*, дефицитных по синтезу глутатиона. *Биохимия* 1999; 64 (10): 1318-1324

14. Fridovich I. Biological effects of the superoxide radical. *Arch Biochem Biophys* 1986; 247: 1-11

15. Arias IM, Dogle D, Schimke RT. Studies on the synthesis and degradation of the endoplasmic reticulum of rat liver. *J Biol Chem* 1969; 244 (12): 3303-3315

16. Jones GL, Msters CJ. On the turnover and proteolysis of catalase in tissue of the guinea pig and acatalasemic mice. *Acta Biochem Biophys* 1976; 173: 463-489

17. Loewen PC. *Molecular Biology of free radical scavenging systems*. Laboratory Press Cold Spring Harbor, New-York, 1992; 97-115

18. Копылов ПХ. Изучение биосинтеза и посттрансляционного созревания отдельных молекулярных форм каталазы печени крыс в норме и при некоторых экстремальных воздействиях на организм. *Дисс. канд. наук. ЛХФИ, Л.*, 1983; 175 с.

19. Nakamura A, Minakami S. Turnover of hepatic catalase modified by aminotriazole. *J Biochem* 1973; 74(4): 683-689

20. Poole B, Leighton F, de Duve Ch. The synthesis and turnover of rat liver peroxisomes. *J Cell Biol* 1969; 41: 536-546

21. Carney JM, Starke-Reed PE, Oliver CN et al. Reversal of age-related changes in brain protein oxidation, decrease in enzymatic activity, and loss in temporal and spatial memory by chronic administration of the spin trapping compound N-tret-butyl- α -phenylnitrone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3633-3636

22. Комов ВП, Рахманина ТФ. Синтез каталазы печени крыс при опухолевом росте. *Вопр онкологии* 1974; 20 (11): 48-50

Поступила в редакцию 22.04.2004 г.

© С.Ю.Боровец, 2004
УДК 616.65-006.6-089.87:611.611

С.Ю. Боровец

ВЛИЯНИЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

S.Yu. Borovets

EFFECTS OF RADICAL PROSTATECTOMY ON FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE KIDNEYS IN PATIENTS WITH CARCINOMA OF THE PROSTATE

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение функции почек после позадилобковой радикальной простатэктомии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено обследование 150 больных локализованными формами рака предстательной железы, которым была выполнена позадилобковая радикальная простатэктомия. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Наиболее информативными факторами риска в отношении развития нарушений функции почек оказались пожилой возраст больных, признаки распространения опухоли на семенные пузырьки и капсулу предстательной железы, высокая степень травматичности проводимой операции. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Наиболее важными были нарушения азото- и водовыделительной функции почек, электролитного баланса, а также активация процессов ацидо- и аммонийногенеза, которые развивались в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, функции почек.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study functions of the kidneys after retropubic radical prostatectomy. **PATIENTS AND METHODS.** 150 patients with localized forms of prostate carcinoma were examined after retropubic radical prostatectomy. **RESULTS.** The most informative factors of risk concerning the development of impairment of kidney functions were elderly age, signs of involvement of seminal vesicles and prostate capsule in the tumor, high degree of traumaticity of the operation. **CONCLUSION.** Impairments of the nitrogen and water excreting function of the kidneys, electrolytic balance were most important as well as activation of processes of acido- and ammoniogenesis which developed in the early postoperative period.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, kidney functions.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечен рост заболеваемости раком предстательной железы. Его связывают с увеличением средней продолжительности жизни и совершенствованием методов ранней диагностики [1–3]. Методом выбора при лечении больных локализованными формами рака предстательной железы является радикальная простатэктомия. Но она достаточно трудоемка и травматична и связана с повышенным риском осложнений [1,2,4]. В возникновении их особую роль играет усугубление признаков почечной недостаточности в результате интраоперационной кровопотери и воздействия общей анестезии [3,5–11]. Поэтому весьма актуальным представляется детальное изучение влияния радикальной простатэктомии на функциональную активность почек.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Совместно с университетской урологической

клиникой г. Оденсе (Дания) проведено обследование 150 больных локализованными формами рака предстательной железы, которым радикальная позадилобковая простатэктомия выполнена в период с 1996 по 2003 гг. Средний возраст больных составил $61,5 \pm 0,4$ года (от 49 до 71 года). Продолжительность операции составила в среднем $180,5 \pm 15$ мин. (от 65 до 310 мин), а средний объем интраоперационной кровопотери – $1,7 \pm 0,1$ л.

Всем больным произведено комплексное обследование до и после (на 2-е и 7-е сутки) радикальной простатэктомии. Анализ функциональной активности почек осуществляли на основании изучения уровня мочевины и креатинина сыворотки крови, клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции воды, определения в крови и моче уровня калия и натрия, кальция, неорганического фосфора, хлора, осмолярности мочи и осморегулирующей функции почек. Изучение осморегулирующей функции почек проводили в условиях

Таблица 1

Показатели ренографии у больных раком предстательной железы до и после радикальной простатэктомии ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Правая почка			Левая почка		
	до операции	на 2-е сутки после операции	на 7-е сутки после операции	до операции	на 2-е сутки после операции	на 7-е сутки после операции
T _{max} (мин)	6,7±4,9	2,8±0,2	6,9±3,2	6,1±5,0*	3,1±2,0	6,3±2,4
T _{1/2} (мин)	7,1±1,8**	11,7±1,7	6,8±2,7	7,8±3,9	15,5±5,0	8,5±3,2
T _{2/3} (мин)	7,6±3,8	6,3±0,4	6,9±0,8	7,7±6,8	6,6±2,1	7,8±1,5

Примечание: T_{max} – время максимального накопления изотопа в почке (мин.); T_{1/2} – время полувыведения изотопов из почки (мин.); T_{2/3} – время выведения изотопа из почки на 2/3 (мин.). * – различие величин T_{max} левой почки до и на 2-е сутки после радикальной простатэктомии достоверно (t=2,52; p<0,05); ** – различие величин T_{1/2} правой почки до и на 2-е сутки после радикальной простатэктомии достоверно (t=2,36; p<0,01).

функциональных нагрузок путем определения способности к максимальному осмотическому концентрированию и разведению мочи в условиях депривации воды с последующей пероральной водной нагрузкой. Методом ангиофлюорографии изучали почечную гемодинамику [12,13].

Ультразвуковое исследование органов брюшнойной области и малого таза проводили на ультразвуковом аппарате «Toshiba» (Япония), работающей в реальном масштабе времени с частотой 3,5 – 5 МГц. При этом уточняли изменения структуры и функции верхних мочевых путей, наличие признаков хронического пиелонефрита и конкрементов в почках.

Выделительную функцию почек и верхних мочевых путей оценивали по результатам радиоизотопной ренографии и экскреторной урографии.

Полученные результаты обрабатывали с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики [14,15,16] на ПЭВМ с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statgraphics v.7.0, Statistica for Windows v.5.0, Statistix v.3.15 и др.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе результатов ренографии выяснилось, что радикальная простатэктомия приводила к нарушениям секреторной и экскреторной функции почек (табл. 1). Из табл. 1 видно, что отмеченные нарушения у большинства больных возникали в раннем послеоперационном периоде. Характерным было статистически достоверное уменьшение величины T_{max}, а также повышение величины T_{1/2} на 2-е сутки после операции в сравнении с дооперационным уровнем. Но эти изменения носили временный характер, и основные параметры ренограммы на 7-е сутки после операции статистически не отличались от исходных.

Средний возраст больных, имевших нарушения функции почек в сравнении с теми, у кого этих нару-

шений не было, составил 66,9±0,27 лет и 59,1±0,39 лет соответственно (t=12,9; p<0,0001), т.е. эти нарушения чаще развивались у лиц более старшего возраста.

Получены данные о прямой зависимости частоты нарушений функции почек от продолжительности операции (rs=0,18; t=2,28; p=0,023). Нарушения функциональной активности почек после операции оказались более выраженными при большей ее продолжительности (t=2,96; p=0,004), в среднем 197,4±7,28 мин, тогда как при меньшей (в среднем 172,4±4,54 мин) их отмечено не было.

Более выраженными оказались нарушения функции почек и у тех больных, у которых средние значения объема кровопотери во время операции были достоверно (t=2,46; p=0,015) выше – 1,97±0,16 л. При меньшей кровопотере (в среднем 1,53±0,1л) они не возникали.

При вовлечении в опухолевый процесс семенных пузырьков (по данным трансректального ультразвукового исследования) нарушения функции почек имели место чаще (rs=0,44; p<0,00001) – у 25 из 33 (75,8%) больных, чем при их отсутствии – у 28 из 117 (23,9%) больных. Чаще они были и при прорастании капсулы предстательной железы опухолью (rs=0,32; p<0,0009) – у 18 из 26 (69,2%) больных, чем при отсутствии такового – у 33 из 124 (28,2%) больных.

Таким образом, частота нарушения функций почек в послеоперационном периоде возрастала у больных более старшего возраста, при вовлечении в процесс семенных пузырьков и прорастании капсулы предстательной железы, а также при увеличении продолжительности операции и большем объеме интраоперационной кровопотери (R²=0,39; F=8,73; p<0,0005).

Выделение из большого числа показателей наиболее значимых сведение их в единую систему позволило выявить типичные нарушения функции почек после операции. Для определения информативности показателей послеоперационного периода был использован структурный (факторный)

Таблица 2

Информативность показателей функциональной активности почек у больных раком предстательной железы до радикальной простатэктомии

Показатели	Факторная нагрузка (коэффициент информативности, L)
Суточная аммиурия	0,50
Концентрация калия в моче	0,58
Суточная экскреция калия	0,60
Концентрация натрия в плазме крови	0,63
Концентрация мочевины в моче	0,67
Суточная экскреция мочевины	0,72
Осмолярность крови	0,78

Таблица 3

Информативность показателей функциональной активности почек у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии

Показатели	Факторная нагрузка (коэффициент информативности, L)
Концентрация натрия в плазме крови	0,69
Суточная экскреция мочевины	0,70
Осмолярность крови	0,73
Суточная аммиурия	0,78
Концентрация фосфора в моче	0,85
Концентрация мочевины в крови	0,86
Минутный диурез	0,88
Суточная экскреция натрия	0,89
Концентрация мочевины в моче	0,91
Концентрация креатинина в моче	0,95
Суточный диурез	0,97

анализ. При этом установлены два ведущих устойчивых сочетания показателей, характеризующих функциональную активность почек до операции (первый фактор) и после нее (второй фактор).

Информативность показателей первого фактора составила 21%, они приведены в порядке ее возрастания в табл. 2. Как видно из таблицы, наиболее

значимыми показателями предоперационного периода оказались концентрация мочевины в моче, суточная экскреция мочевины и осмолярность крови. Это свидетельствует о том, что до операции у больных преобладали нарушения азото- и водовыделительной функции почек. Нарушения электролитовыделительной функции почек в этот период были выражены незначительно.

Второй фактор включал в себя подавляющее большинство показателей функциональной активности почек послеоперационного периода. На его долю приходится 33% общей информативной значимости. В табл. 3 приведены показатели второго фактора в порядке возрастания коэффициента их факторной нагрузки. Наиболее информативными из них оказались суточная экскреция натрия, концентрация мочевины и креатинина в моче, суточный диурез. Это означает, что в послеоперационном периоде, наряду с нарушениями азото- и водовыделительной функции почек, возросла значимость нарушений электролитовыделительной функции.

В табл. 4 приведены данные о динамике показателей, характеризующие функцию почек после радикальной простатэктомии. Нарушения водовыделительной функции почек проявлялись уменьшением суточного количества мочи в среднем на 1,0 л (42,5%) на вторые сутки после операции, а следовательно, и минутного диуреза на 0,5 мл/мин. К 7-м суткам величины суточного и минутного диуреза восстанавливались. Таким образом, после выполнения радикальной простатэктомии больные находились в условиях дегидратации. На вторые сутки после операции не было отмечено снижения осмотической концентрации плазмы, а наоборот, она повышалась на 16,7 (6,0 %) ммоль/л и оставалась повышенной и на 7-е сутки после нее. Полагаем, что основной причиной снижения объема

Таблица 4

Динамика показателей функциональной активности почек у больных раком предстательной железы до и после радикальной простатэктомии ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	До операции	На 2-е сутки после операции	На 7-е сутки после операции
Концентрация мочевины в моче, ммоль/л	178 $\pm$ 12,3	278,4 $\pm$ 35,5 ¹	284,4 $\pm$ 21,6
Суточная экскреция мочевины, ммоль/(л $\times$ сут.)	19,2 $\pm$ 0,8	23,6 $\pm$ 2,2 ²	21,4 $\pm$ 3,6
Суточное количество мочи, (л/сут.)	2,4 $\pm$ 0,1	1,4 $\pm$ 0,1 ³	1,8 $\pm$ 0,2
Минутный диурез, (мл/мин)	1,49 $\pm$ 0,07	1,03 $\pm$ 0,09 ⁴	1,38 $\pm$ 0,04
Осмотическая концентрация плазмы, (ммоль/л)	277,1 $\pm$ 4,5	292,9 $\pm$ 2,7 ⁵	283,4 $\pm$ 4,9
Канальцевая реабсорбция, (мл/мин)	95,7 $\pm$ 1,3	98,5 $\pm$ 0,2 ⁶	96,4 $\pm$ 1,1
Концентрации мочевины в плазме крови, (ммоль/л)	5,2 $\pm$ 0,4	7,4 $\pm$ 0,6 ⁷	5,5 $\pm$ 2,1
Осмолярность крови, (ммоль/л)	277,1 $\pm$ 4,6	292,9 $\pm$ 2,7 ⁸	285,4 $\pm$ 5,2
Суточная аммиурия, (ммоль/л $\times$ сут.)	13,1 $\pm$ 1,6	28,5 $\pm$ 2,8 ⁹	15,1 $\pm$ 2,3
Суточная экскреция титруемых кислот, (ммоль/л $\times$ сут.)	18,0 $\pm$ 1,1	31,2 $\pm$ 3,2 ¹⁰	21,1 $\pm$ 3,5
pH мочи	6,1 $\pm$ 0,1	5,7 $\pm$ 6,1 ¹¹	6,0 $\pm$ 0,2

Достоверны различия до и на 2-е сутки после операции: 1 - $t_d=2,35$; $p=0,0032$; 2 - $t_d=2,16$; $p<0,005$; 3 - $t_d=6,63$; $p<0,0001$; 4 - $t_d=6,63$; $p<0,0001$; 5 - $t_d=3,48$; $p=0,003$; 6 - $t_d=2,21$; $p<0,005$; 7 - $t_d=3,21$; $p<0,005$; 8 - $t_d=3,14$; $p<0,005$; 9 - $t_d=5,52$; $p<0,0001$; 10 - $t=4,17$; $p<0,001$; 11 - $t=2,37$; $p=0,031$.

Динамика содержания электролитов в моче у больных раком предстательной железы до и после радикальной простатэктомии ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Содержание электролитов в моче (ммоль/л)		
	до операции	на 2-е сутки после операции	на 7-е сутки после операции
Калий	15,9 $\pm$ 0,5	22,6 $\pm$ 1,0*	16,8 $\pm$ 0,3
Кальций	1,9 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,3**	2,1 $\pm$ 0,1
Хлориды	54,9 $\pm$ 7,3	73,4 $\pm$ 5,9***	58,6 $\pm$ 7,1
Фосфаты	10,7 $\pm$ 0,5	15,0 $\pm$ 1,6****	9,4 $\pm$ 0,3
Суточная экскреция калия, ммоль/(л $\times$ сут)	25,6 $\pm$ 0,4	41,4 $\pm$ 1,3*****	27,4 $\pm$ 0,8

Различия содержания до- и на 2-е сутки после операции достоверны. * - $t_d = 6,24$; $p < 0,0001$; ** - $t_d = 2,37$; $p < 0,005$; *** - $t_d = 1,82$; $p < 0,08$; **** - $t_d = 2,93$; $p < 0,01$; ***** - $t = 2,16$; $p < 0,05$.

выделяемой мочи было увеличение канальцевой реабсорбции, которая достоверно повышалась ко 2-м суткам и достигала исходного уровня к 7-м суткам после операции.

Снижение азотовыделительной функции почек проявлялось повышением концентрации мочевины в плазме крови на 2-е сутки после операции, в среднем, на 2,3 (31,5 %) ммоль/л, а на 7-е сутки уровень ее снижался. Концентрация мочевины в моче увеличивалась ко вторым суткам после операции на 99,6 (55,8 %) ммоль/л, а суточная экскреция мочевины – на 5,2 (22%) ммоль/(л $\times$ сут). На 7-е сутки последний из показателей снижался, но при этом содержание мочевины в моче оставалось повышенным, что свидетельствует о выраженных нарушениях азотовыделительной функции почек в этот период.

В раннем послеоперационном периоде имело место также повышение осмолярности крови, в среднем, на 16,7 (6,0 %) ммоль/л, которая снижалась к 7-м суткам после операции.

На 2-е сутки после операции отмечено усиление аммио- и ацидогенеза, что является проявлением внутриклеточного ацидоза. Об активизации процессов аммионогенеза, направленных на выведение избытка H^+ -ионов, свидетельствует повышение суточной аммиурии на 16,1 (123,5 %) ммоль/(л $\times$ сут). Усиление процессов ацидогенеза в послеоперационном периоде сопровождалось повышением суточной экскреции титруемых кислот. Одновременно уменьшалось pH мочи, в среднем, на 0,4 (7,4 %). При этом к 7-м суткам после операции отмечено снижение суточной аммиурии, суточной экскреции титруемых кислот и величины pH.

Существенные изменения наблюдались также и в электролитовыделительной функции почек у большинства больных. Они проявлялись снижением содержания электролитов в плазме крови и повышением их экскреции с мочой. В табл. 5

приведены показатели содержания некоторых электролитов в моче до и после радикальной простатэктомии. Из нее видно, что избыточная потеря электролитов с мочой возникает лишь в раннем послеоперационном периоде и исчезает к 7-м суткам после операции. Кроме того, оказалось достоверным повышение суточной экскреции калия с мочой.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее выраженные нарушения функции почек развивались в раннем послеоперационном периоде.

Наиболее информативными факторами риска в отношении развития этих нарушений оказались пожилой возраст больных, признаки распространения опухоли на семенные пузырьки и капсулу предстательной железы, а также высокая степень травматичности проводимой операции (ее продолжительность и величина интраоперационной кровопотери).

Полученные данные о характере нарушений парциальных функций почек свидетельствуют о том, что они являются неспецифической ответной реакцией организма на интраоперационную травму. Прорастание опухоли капсулы предстательной железы, а также вовлечение в опухолевый процесс семенных пузырьков определяют более высокую степень травматичности радикальной простатэктомии. При этом отмечается и более высокий объем интраоперационной кровопотери в результате повреждения парапростатических дорзальных венозных сплетений, что увеличивает продолжительность оперативного вмешательства и длительность токсического действия наркоза. Наиболее существенными оказались нарушения электролитовыделительной функции почек. Это следует учитывать при проведении инфузионной терапии, которая может привести к еще большему снижению относительного содержания электролитов в плазме крови. В связи с этим более предпочтительными являются инфузии солевых растворов.

Коррекция нарушений функции почек вследствие их широкой вариабельности должна проводиться индивидуально для каждого пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что у большинства после радикальной позадлобковой простатэктомии возникали существенные нарушения функциональной актив-

ности почек. Среди них наиболее важными были нарушения азото- и водовыделительной функции, электролитного баланса, а также активация процессов ацидо- и аммонийогенеза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочеполовых органов: руководство для врачей*. «Питер», Спб., 2000; 320
2. Маринбах ЕБ. *Рак предстательной железы*. Медицина, М., 1980; 159
3. Lepor H. *The urologic Clinics of North America* 2001, Joe Rusko, ed., 28 (3): 509 – 521
4. Лопаткин НА. *Руководство по урологии*. Т. 3. – Медицина, М., 1998; 570 – 574
5. Авербах СЛ. *Динамика осморегулирующей функции почек при уролитиазе*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1988; 25
6. Возианов АФ. *Функция почек у урологических больных в послеоперационном периоде*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1977; 21
7. Даугулис ЭК. *Содержание калия, натрия и кальция в крови и моче у урологических больных до и после оперативного лечения*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рига, 1969; 20
8. Ткачук ВН. Хроническая почечная недостаточность при урологических заболеваниях. В: Рябов С.И., ред. *Хроническая почечная недостаточность*. Медицина, Л., 1976; 420 – 438
9. Rose BD, Rennke HG. In: Coryell P, Winkler RS, ed. *Renal Pathophysiology. The essential*, 1-st ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1994; 74 – 83
10. Schrier RW. In: Schrier RW, ed. *Manual of Nephrology* 4-th ed. Little, Brown and Co, Denver, 1990; 20 – 31
11. Tisher CC, Wilcox CS. *Nephrology*, 2nd ed. Baltimore, USA, 1993; 310
12. Дыкан ИН. *Комплексная радионуклидная оценка структурно-функциональной реабилитации почек в послеоперационном периоде*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Киев, 1985; 22
13. Чиж АС, Пилотович ВС, Колб ВГ. *Методы исследования в нефрологии и урологии*. Высшая школа, Минск, 1992; 415
14. Поллард Дж. *Справочник по вычислительным методам статистики*. Пер. с англ. – Финансы и статистика, М., 1982; 344
15. Рунион Р. *Справочник по непараметрической статистике: Современный подход*. Пер. с англ. Финансы и статистика, М., 1982; 198
16. Урбах ВЮ. *Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях*. Медицина, М., 1975; 295

Поступила в редакцию 27.05.2004 г.

© И.А.Корнеев, 2004
УДК 616.62-006.6:611.018.13

И.А. Корнеев

АКТИВНОСТЬ ЯДРЫШКОВЫХ ОРГАНИЗАТОРОВ И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ПЕРЕХОДНОКЛЕТОЧНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

I.A.Korneev

ACTIVITY OF NUCLEOLAR ORGANIZERS AND CLINICAL COURSE OF TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE BLADDER

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить активность ядрышковых организаторов и клиническое течение переходноклеточного рака мочевого пузыря, а также сопоставить клинические и морфологические признаки с показателями распределения ядрышек и аргентофильных гранул в опухолевых клетках. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективно изучены данные первичного обследования и пятилетнего диспансерного наблюдения после радикального оперативного лечения 61 больного переходноклеточным раком мочевого пузыря. В дополнение к стандартному обследованию удаленную ткань новообразований окрашивали нитратом серебра и при увеличении $\times 1000$ в клетках подсчитывали и анализировали показатели распределения ядрышек и аргентофильных гранул, сопоставляя их с клиническими данными, полученными перед оперативным вмешательством и в ходе послеоперационного диспансерного наблюдения. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлена связь между показателями распределения ядрышек и ядрышковых организаторов и полом ($p < 0,001$), возрастом ($p = 0,077$), группой крови ($p = 0,038$), резус-фактором ($p = 0,091$), жалобами на дизурию ($p = 0,040$), макрогематурию ($p = 0,063$), содержанием эритроцитов ($p = 0,009$) и лейкоцитов ($p = 0,015$) в периферической крови, наличием уремии ($p < 0,001$), бактериурии ($p < 0,001$), лейкоцитурии ($p = 0,005$), глубиной инвазии ($p = 0,034$) и степенью дифференцировки ($p = 0,0009$) рака, а также рецидивированием ($p = 0,014$), сроком рецидивирования ($p < 0,001$) опухолей и выживаемостью больных ($p = 0,021$). Изучение параметров распределения ядрышек и аргентофильных гранул позволило уточнить риск рецидивирования и смерти больных от опухолевой прогрессии после оперативного лечения. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Изучение активности ядрышковых организаторов дает дополнительную информацию о свойствах карцином мочевого пузыря и прогнозе заболевания.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, прогноз, ядрышки, аргентофильные ядрышковые организаторы (AgNOR), клинические признаки.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study activity of nucleolar organizers and clinical course of transitional cell carcinoma of the bladder and to compare clinical and morphological signs with indices of the distribution of nucleoli and argentophilic granules in tumor cells. **PATIENTS AND METHODS.** Data of the primary examination and of five years of dispensary observation after radical operative treatment of 61 patients with transitional cell carcinoma of the bladder were studied retrospectively. In addition to standard examination the ablated tissues of the tumors were stained with silver nitrate and under 1000 magnification the indices of the distribution of nucleoli and argentophilic granules were counted and analyzed and compared with clinical data taken before operations and during the postoperative dispensary follow-up. **RESULTS.** A correlation was revealed between indices of the distribution of nucleoli and nucleolar organizers and gender ($p < 0.001$), age ($p = 0.077$), blood group ($p = 0.038$), rhesus factor ($p = 0.091$), complains to dysuria ($p = 0.040$), macrohematuria ($p = 0.063$), content of erythrocytes ($p = 0.009$) and leukocytes ($p = 0.015$) in peripheral blood, presence of uremia ($p < 0.001$), bacteriuria ($p < 0.001$), leukocyturia ($p = 0.005$), deep invasion ($p = 0.034$) and degree of differentiation ($p = 0.0009$) of carcinoma, as well as of recurrences ($p < 0.001$) of tumors and survival of patients ($p = 0.021$). The investigation of the parameters of distribution of nucleoli and bladder carcinomas granules allowed to specify risk of recurrences and death of patients from progression of the tumors after operative treatment. **CONCLUSION.** Investigation of activity of nucleolar organizers give additional information on properties of bladder carcinomas and prognosis of the disease.

Key words: bladder carcinoma, prognosis, nucleoli, argentophilic nucleolar organizers (AgNOR), clinical signs

ВВЕДЕНИЕ

Число больных раком мочевого пузыря неуклонно возрастает во всем мире. В структуре онкологической заболеваемости населения России за 2001 год на долю рака мочевого пузыря приходилось 4,5% среди мужчин и 1% – среди женщин. Ежегодно в нашей стране появляется более 12 000 новых больных, страдающих этим заболеванием, и по темпу абсолютного прироста рак мочевого

пузыря занимает четвертое место среди онкоурологических заболеваний [1]. Несмотря на постоянное совершенствование диагностики и хирургической техники, результаты лечения больных с новообразованиями мочевого пузыря нельзя считать удовлетворительными. Рецидивирование после органосохраняющих операций наблюдается более чем в 60% случаев, при этом у 20 – 40% больных происходит увеличение глубины инвазии

или снижение степени дифференцировки рецидивных новообразований [2].

В связи с тем, что переходноклеточные карциномы чувствительны к лучевой терапии, химиотерапии и иммунотерапии, хирургическое вмешательство у больных раком мочевого пузыря, имеющих высокий риск рецидивирования и прогрессии, может быть дополнено адьювантной или неоадьювантной терапией. В настоящее время прогнозирование клинического течения, и выбор режима лечебных мероприятий при этом заболевании основан преимущественно на определении глубины инвазии и степени дифференцировки рака, однако большинство специалистов отмечают, что биологическое поведение новообразований, относящихся к одним и тем же классификационным подгруппам, существенно различается [2,3]. Недостатком существующей методики предсказания течения болезни является отсутствие учета признаков, указывающих на пролиферативную активность новообразований. Несмотря на то, что многие исследовательские группы направляли свои усилия на решение этой проблемы, анализируя ядрышковые организаторы, индекс пролиферации Ki-67, антиген ядра пролиферирующей клетки и т.д. в карциномах мочевого пузыря [4, 5], результаты изысканий оказались противоречивыми и универсальный прогностический критерий обнаружен не был.

По мнению большинства авторов, эти противоречия можно устранить при стандартизации методики изучения пролиферативной активности новообразований и учете соответствующих ей особенностей клинической картины заболевания [1, 6]. Настоящая работа посвящена изучению и сопоставлению клинических данных, полученных перед оперативным вмешательством и в ходе послеоперационного диспансерного наблюдения, с показателями распределения ядрышек и аргентофильных ядрышковых организаторов в опухолевых клетках у больных переходноклеточным раком мочевого пузыря.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В работе ретроспективно изучены материалы первичного клинического обследования 61 больного раком мочевого пузыря Ta-T4, NX, M0. Соотношение мужчин и женщин оказалось равным 3,4:1 (47 мужчин и 14 женщин), средний возраст варьировал от 32 до 88 лет и в среднем ($X \pm SD$) составил 64 ± 10 года. При поступлении 53(87%) пациента предъявляли жалобы на гематурию, 30(49%) – на дизурию. У 21(34%) из обследованных больных была обнаружена группа крови 0(I), у 22(36%), 13(21%) – A (II), и 5(9%) пациентов – B(III) и у AB(IV). Все пациенты получили радикальное хи-

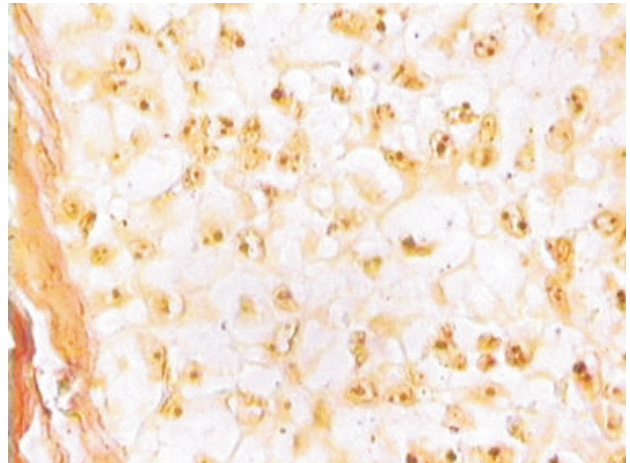


Рисунок. Переходноклеточный рак мочевого пузыря, окраска нитратом серебра по методике Howell and Black в модификации, увеличение $\times 1000$. В ядрах опухолевых клеток определяются ядрышки, содержащие аргентофильные гранулы.

рургическое лечение. При морфологическом исследовании у всех больных был выявлен переходноклеточный рак с глубиной инвазии pTa, pT1, pT2, pT3 и pT4 в 12(18%), 20(32%), 15(25%), 8(13%) и 7(12%) случаях, и степенью дифференцировки G1, G2, G3 – в 40(64%), 7(10%) и 15(26%) случаях, соответственно.

В послеоперационном периоде больные находились под регулярным диспансерным наблюдением. После органосохраняющих операций контрольные цистоскопии в течение первого года выполняли каждые три месяца, затем в течение двух лет – каждые полгода и далее – один раз в году. Пятилетняя выживаемость без признаков прогрессии заболевания составила 62% (38 больных), рецидивы в мочевом пузыре обнаружены у 37(61%) больных.

Приготовление препаратов. Ткань новообразования, полученную при оперативном вмешательстве, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и заливали в парафин. Далее приготавливали срезы толщиной 5–7 мкм, окрашивали гематоксилин-эозином и, в соответствии с классификацией TNM и рекомендациями F.Mostofi et al. (1973) [7], определяли глубину инвазии и степень дифференцировки рака мочевого пузыря.

Методика окрашивания и подсчета аргентофильных гранул в ядрышкообразующих районах хромосом. Последовательно с участками ткани, предназначенными для морфологического анализа, готовили срезы опухоли толщиной 5–7 мкм. После депарафинизации их окрашивали раствором азотнокислого серебра по методике Howell and Black [8] в модификации, при которой сначала на стекло с опухолевой тканью помещали смесь из четырех капель свежеприготовленного 50% ра-

створа AgNO_3 и двух капель желатина. Затем предметные стекла закрывали покровными и на фильтровальной бумаге в чашке Петри помещали в термостат с температурой 36°C на 18–20 минут. Далее покровные стекла смывали дистиллированной водой, а препараты высушивали на воздухе при температуре $20\text{--}22^\circ\text{C}$. После этого в 100 ядрах прилежащих друг к другу клеток рака мочевого пузыря при помощи иммерсионного микроскопа с увеличением $\times 1000$ и микрофокусировкой подсчитывали количество ядрышек и отдельно расположенных в них аргентофильных гранул (рисунок).

Статистическая обработка. Для каждого препарата рассчитывали среднее количество (X), коэффициент вариации (CV), асимметрию (A) и стандартное отклонение (SD) распределения ядрышек ($Я$), аргентофильных гранул ($АГ$) и коэффициента насыщенности ядрышек гранулами ($КН$) путем определения отношения количества гранул к количеству ядрышек. Достоверность связей между этими показателями и клиническими признаками заболевания анализировали при помощи t -теста Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена, факторного дисперсионного анализа ($ANOVA$), лог-рэнк-анализа и множественного регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования было установлено, что непосредственно прилежащие друг к другу клетки рака мочевого пузыря могут существенно различаться по количеству содержащихся в них ядрышек и $АГ$. При этом величины, характеризующие однородность распределения этих показателей (CV , SD , A), оказались тесно связанными с морфологическими особенностями карцином и клиническими проявлениями заболевания.

По сравнению с мужчинами у женщин были выявлены менее высокие средние значения количества ядрышек ($t=2,11$; $p=0,039$), а также меньший показатель $A_{я}$ ($t=4,02$; $p<0,001$). С увеличением возраста больных насыщенность ядрышек $АГ$ несколько возрастала ($rs=0,24$; $p=0,077$). По сравнению с другими пациентами отмечена большая неоднородность распределения ядрышковых организмов у больных с группой крови $0(I)$ ($rs=0,28$; $p=0,038$) и отрицательным резус-фактором ($rs=0,23$; $p=0,091$).

Большие количества $АГ$ ($t=2,10$; $p=0,040$) и ядрышек ($t=1,90$; $p=0,063$) были выявлены у пациентов, предъявлявших жалобы на дизурию и макрогематурию. Кроме того, у больных с высокими показателями активности ядрышковых организмов чаще наблюдали анемию ($r=0,36$;

$p=0,009$), лейкоцитоз ($r=0,31$; $p=0,015$), уремию ($r=0,46$; $p<0,001$) и бактериурию ($t=3,98$; $p<0,001$), а у пациентов с лейкоцитурией, страдающих хроническим циститом, в опухолевых клетках были выявлены меньшие количества ядрышек ($t=2,05$; $p=0,058$) и $АГ$ ($t=3,25$; $p=0,005$).

Активность ядрышковых организмов нарастала с уменьшением степени дифференцировки ($F=4,33$; $p=0,017$) и увеличением глубины инвазии новообразований ($p=0,013$). Обнаружена высокая достоверность связи между глубиной инвазии рака, $CV_{АГ}$ ($p=0,034$) и степенью дифференцировки опухолевых клеток ($p=0,0009$). Эта закономерность, в частности, позволила ($R^2=0,37$; $F=11,15$; $p<0,0002$) судить о распространении новообразования в мышечный слой мочевого пузыря на основании анализа небольшого, периферически расположенного участка опухоли. Для этого применяли следующее выражение:

$$ИР = 0,110 \times CV_{АГ} + 1,00 \times G, \quad (1)$$

где

$ИР$ – признак, указывающий на инвазию рака в мышцу мочевого пузыря;

$CV_{АГ}$ – коэффициент вариации распределения аргентофильных гранул в 100 прилежащих друг к другу ядрах опухолевых клеток, %;

G – степень дифференцировки рака мочевого пузыря (1 – высокодифференцированный рак, 2 – умереннодифференцированный рак, 3 – низкодифференцированный рак).

Значения показателя $ИР$, равные или превышающие 6,3, расценивали, как признак врастания рака в мышцу мочевого пузыря. Достоверность связи между истинной и предсказанной глубиной инвазии при апробации метода на обследованных больных оказалась высокой ($t=4,63$; $p=0,00006$), его чувствительность составила 83%, специфичность – 76%, точность предсказания – 79%.

У больных раком мочевого пузыря с рецидивирующим характером течения были выявлены более высокие количества ядрышек ($t=2,53$; $p=0,014$) и $АГ$ ($t=2,04$; $p=0,046$). Большая неоднородность распределения $АГ$ и ядрышек также соответствовала высокому риску рецидивирования ($t=1,45$; $p=0,015$, $\chi^2=1,21$; $p=0,027$, соответственно). При этом было установлено, что продолжительность «светлого», безрецидивного промежутка наименьшая при значениях $CV_{АГ}$, превышающих 42%, и $CV_{я}$, превышающих 41,5%.

Глубина инвазии и степень дифференцировки рака мочевого пузыря оказались тесно связанными с пятилетней выживаемостью больных ($p=0,00001$ и $p=0,0009$, соответственно). Кроме того, средние количества ядрышек были выше (t

= 3,16; $p=0,003$) у больных, умерших от опухолевой прогрессии в течение пяти лет после радикального хирургического лечения. Оценка неоднородности распределения АГ в дополнение к определению инвазии, степени дифференцировки и среднего количества ядрышек в раковых клетках при апробации на обследованном контингенте больных позволила согласно следующему выражению ($p<0,00001$), уточнить риск смерти больных от опухолевой прогрессии:

$$PC = 0,218 \times SD_{AG} + 2,289 \times M_{я} + 0,998 \times pT - 0,102 \times G, \quad (2)$$

где

PC – показатель риска смерти от опухолевой прогрессии в течение пяти лет после оперативного лечения;

SD_{AG} – стандартное отклонение распределения аргентофильных гранул в ядрышках раковых клеток;

$M_{я}$ – среднее количество ядрышек в раковых клетках;

pT – глубина инвазии рака мочевого пузыря ($pT_a = 1$, $pT1 = 2$, $pT2 = 3$, $pT3 = 4$, $pT4 = 5$);

G – степень дифференцировки рака мочевого пузыря (высокодифференцированный = 1, умереннодифференцированный = 2, низкодифференцированный = 3).

При этом значения показателя PC, превышающие 6,95, рассматривали как прогностически неблагоприятный признак, который с высокой достоверностью ($t=3,16$; $p=0,003$) указывал на высокий риск смерти больных от опухолевой прогрессии в течение 5 лет после радикального хирургического лечения. Чувствительность этого метода составила 74%, специфичность – 71%, точность предсказания – 72%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Активность ядрышковых организаторов, представляющих собой участки ДНК, на которых происходит транскрипция рибосомальной РНК, отражает пролиферативную активность клеток [9, 10]. В соответствии с нашими данными, методика серебрения ядрышковых организаторов позволила выявить параметры распределения ядрышек и аргентофильных гранул, зависящие от глубины инвазии и степени дифференцировки рака мочевого пузыря. Эти признаки оказались тесно связанными между собой, что дало возможность разработать высокоточную (79%) методику выявления распространения рака на мышцу мочевого пузыря путем анализа периферически расположенного участка опухолевой ткани. При этом в ткани, полученной при ТУР-биопсии опухоли, рассчитывали показатель неоднородности распределения арген-

тофильных гранул (CV) и определяли дифференцировку новообразования.

Несмотря на то, что глубина инвазии и степень дифференцировки рака мочевого пузыря являются ведущими факторами, прогнозирующими послеоперационную выживаемость без признаков прогрессии, ни один из них не указывает непосредственно на пролиферативный потенциал новообразования. Очевидно, что методика серебрения ядрышковых организаторов позволяет получить информацию об активности карцином мочевого пузыря и, следовательно, об их потенциальной агрессивности. Поэтому изучение показателей распределения ядрышек и аргентофильных гранул позволило в нашей работе уточнить принадлежность больных к прогностически неблагоприятным подгруппам высокого риска опухолевой прогрессии и рецидивирования, указывающую на необходимость адъювантной терапии.

Кроме того, нами были выявлены закономерности между показателями распределения ядрышковых организаторов в опухолевых клетках и клиническими проявлениями рака мочевого пузыря, которые, в свою очередь, также могут иметь прогностическое значение. Известно, что это заболевание в несколько раз чаще встречается у мужчин [1, 2] и, согласно нашим данным, показатели пятилетней выживаемости после радикальных операций у мужчин оказались более низкими по сравнению с женщинами (LR: $p=0,005$). При этом нами было установлено, что мужчины имеют более высокие средние значения и большую неоднородность распределения ядрышек в клетках карцином мочевого пузыря, и, следовательно, больший риск опухолевой прогрессии. Возможно, причина этого кроется в том, что у мужчин имеется большая предрасположенность к инфравезикальной обструкции и, следовательно, к большей экспозиции уротелия к канцерогенам, содержащимся в моче, однако нельзя исключить и влияние половых различий гормонального фона, которое может отражаться отличиями содержания ядрышек в опухолевых клетках.

Доказано, что развитию новообразований способствуют возрастные изменения в организме пожилых и, в частности, снижение активности противоопухолевого иммунитета [11]. Рак мочевого пузыря чаще встречается у пожилых, при этом более старший возраст можно рассматривать как фактор риска неблагоприятного течения заболевания. Согласно результатам нашей работы насыщенность ядрышек гранулами, указывающая на пролиферативную активность клеток и потенциальную агрессивность новообразований, с возрастом возрастает.

До настоящего времени было опубликовано большое количество работ, посвященных изучению прогностической ценности принадлежности больных к группам крови по системе АВО. Несмотря на то, что полученные данные оказались противоречивыми, по сравнению с другими пациентами у больных с группой крови 0(I) были отмечены несколько меньшие показатели выживаемости в послеоперационном периоде [12,13]. По нашим данным, у больных этой группы была выявлена прогностически неблагоприятная большая неоднородность распределения ядрышковых организаторов, указывающая на более высокий риск опухолевой прогрессии.

Изменение строения гена резус-фактора, располагающегося на коротком плече хромосомы 1, наблюдается при некоторых новообразованиях человека, и, возможно, имеет прогностическую ценность при раке ротовой полости, желудка и толстой кишки [14,15,16]. В литературе нами не были выявлены сведения о связи между этим признаком и показателями выживаемости больных раком мочевого пузыря, однако в нашем исследовании обнаружены связанные с ним закономерности распределения ядрышковых организаторов, указывающие на различия пролиферативной активности.

Связь между жалобами больных на гематурию и дизурию и низкими показателями выживаемости отмечена многими исследователями. Как правило, ее объясняют появлением более выраженной симптоматики у пациентов со значительным местным распространением заболевания и прогностически неблагоприятной локализацией новообразования в области шейки мочевого пузыря [6]. Согласно результатам нашей работы гематурия и дизурия были выражены у больных, имеющих карциномы мочевого пузыря с более высокой прогностически неблагоприятной активностью ядрышковых организаторов. Большее количество ядрышек и аргентофильных гранул было выявлено и в быстро пролиферирующих и растущих новообразованиях, приводящих к нарушению оттока мочи, присоединению вторичной инфекции, развитию почечной недостаточности и анемии. При этом у пациентов с хроническим циститом, который некоторые авторы рассматривают как один из иммуномодулирующих и прогностически благоприятных факторов [2], количество ядрышковых организаторов оказалось небольшим.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подсчет в клетках новообразований числа ядрышек и содержащихся в них аргентофильных гранул в нашей работе позволил получить количественную оценку агрессивности опухолевого процесса, указывающую на риск рецидивирования и

прогрессии рака мочевого пузыря. При этом показатели распределения ядрышковых организаторов оказались связанными как с глубиной инвазии и степенью дифференцировки рака, так и с клиническими признаками, имеющими прогностическое значение. Поэтому применение методики серебрения ядрышковых организаторов обеспечило более точную оценку принадлежности больных раком мочевого пузыря к группам высокого или низкого риска опухолевой прогрессии и рецидивирования, что дало возможность + рекомендовать соответствующий режим лечебных мероприятий и послеоперационного наблюдения.

Автор выражает глубокую благодарность В.В.Козлову за помощь в статистической обработке результатов обследования больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Матвеев БП. Клиническая онкоурология. Вердана, М; 2003
2. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. Опухоли мочеполовых органов. Питер, СПб; 2000
3. Лопаткин НА, Даренков СП, Чернышев ИВ и др. Диагностика и лечение рака мочевого пузыря. Урология 2004; 1: 12-17
4. Bozlu M, Orhan D, Baltaci S et al. The prognostic value of proliferating cell nuclear antigen, Ki-67 and nucleolar organizer region in transitional cell carcinoma of the bladder. *Int Urol Nephrol* 2002; 33(1): 59-66
5. Karakok M, Aydin A, Bakir K et al. AgNOR/P53 expression compared with different grades in bladder carcinoma. *Int Urol Nephrol* 2002; 33(2): 353-355
6. Wolf H. Prognostic factors in bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 138: 153-160
7. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. *Histological typing of urinary bladder tumours. International histological classification of tumours*, 10th ed. World Health Organisation, Geneva, 1973
8. Howell WM, Black DA. Controlled silver staining of nucleolus organiser regions with a protective colloidal developer: a one step method. *Experientia* 1980; 36: 1014-1015
9. Ooms ECM, Veldhuizen RW. Argrophilic proteins of the nucleolar organiser region in bladder tumors. *Virchows Arch A Pathol Anal Histol* 1989; 414: 365-369
10. Мационис АЭ, Коган МИ, Матвеевко АА и др. Новые реальности цитологической диагностики рака мочевого пузыря. В: Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: Материалы 4-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ. Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Медицинский радиологический научный центр РАМН, М., 2001; 28 – 30
11. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. Опухоли мочевого пузыря в пожилом и старческом возрасте. Издательство СПбГМУ, СПб, 1999
12. Llopis B., Ruiz J.L., Server G., Marty M. et al. ABO blood groups and bladder carcinoma. *Eur Urol* 1990; 17(4): 289-92
13. Raitanen MP, Tammela TL. Relationship between blood groups and tumour grade, number, size, stage, recurrence and survival in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27(3): 343-347
14. Bryne M, Thrane PS, Lilleng R, Dabelsteen E. Prognostic value of Rhesus blood groups in oral squamous cell carcinomas. *Cancer* 1991; 15;68(10): 2213-2216
15. Mayer B, Schraut W, Funke I et al. The Rhesus D-negative phenotype is an independent predictor of poor prognosis in curatively (RO) resected gastric cancer patients. *Br J Cancer* 1997;75(9): 1291-1294
16. Slater G, Itzkowitz S, Azar S, Aufses AH Jr. Clinicopathologic correlations of ABO and Rhesus blood type in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993; 36(1): 5-7

Поступила в редакцию 12.06.2004 г.

© Н.Ю. Носков, 2004
УДК 616.65-002-036.12-08:577.16

Н.Ю. Носков

ПРИМЕНЕНИЕ ВОБЭНЗИМА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ

N.Yu. Noskov

USE OF VOBENZIME IN COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC PROSTATITIS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Определить место препарата системной энзимотерапии вобэнзима в комплексном лечении больных хроническим простатитом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 110 больных хроническим простатитом в фазе активного воспаления. 70 больных помимо традиционной антибактериальной и противовоспалительной терапии получали вобэнзим, а 40 пациентов подвергались только традиционной антибактериальной терапии и составили группу сравнения. Вобэнзим больные получали по 500 мг 3 раза в сутки в течение месяца с последующими двумя повторными курсами с интервалом через месяц. У всех больных был изучен иммунный статус, кровоток в предстательной железе методом реографии, клинические проявления заболевания, проводилось лабораторное исследование секрета предстательной железы (или эякулята). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациентов, получающих в комплексном лечении вобэнзим, наступала нормализация иммунологических показателей, имело место значительное улучшение органного кровотока, нормализовались анализы секрета предстательной железы или эякулята. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные позволяют рекомендовать включение препарата системной энзимотерапии вобэнзим в комплексное лечение больных хроническим простатитом.

Ключевые слова: хронический простатит, системная энзимотерапия, иммунный статус, органный кровоток.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to determine the place of the systemic enzymotherapy drug Vobenzime in complex treatment of patients with chronic prostatitis. **PATIENTS AND METHODS.** Under examination there were 110 patients with chronic prostatitis in phase of active inflammation; 70 of them were given Vobenzime in addition to traditional antibacterial and antiinflammatory therapy and 40 patients were treated by traditional antibacterial therapy and made up the group of comparison. The dose of Vobenzime was 500 mg three times a day during a month, followed by two repeated courses with a one month interval. Immune status, blood flow in the prostate by rheography, clinical manifestations of the disease were studied in all the patients. Laboratory investigation of the prostate secretion (or ejaculate) were made. **RESULTS.** In patients given Vobenzime in complex treatment immunological indices were normalized, organic blood flow was considerably improved, analyses of the prostate secretion or ejaculate were also normalized. **CONCLUSION.** The data obtained allow to recommend inclusion of Vobenzime as a means of systemic enzymotherapy in the complex treatment of patients with chronic prostatitis.

Key words: chronic prostatitis, systemic enzymotherapy, immune status, organic blood flow.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический простатит остается в настоящее время весьма распространенным и плохо поддающимся лечению заболеванием. Он поражает мужчин преимущественно молодого и среднего возраста, то есть наиболее сексуально активных, нередко осложняется нарушением копулятивной и генеративной функции. В последнее время простатит все чаще выявляется у пожилых мужчин, включая его сочетание с доброкачественной гиперплазией простаты [1].

В настоящее время хронический простатит рассматривается большинством специалистов как воспалительное заболевание инфекционного генеза с возможным присоединением аутоиммунных нарушений, характеризующееся поражением как

паренхиматозной, так и интерстициальной ткани предстательной железы [2,3].

Более 30 лет в медицине при воспалительных заболеваниях различных органов, сопровождающихся нарушением микроциркуляции, применяются препараты энзимотерапии, среди которых наиболее часто используется вобэнзим [4,5]. В последние годы вобэнзим с успехом применяется и при лечении больных хроническим простатитом [6–8].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В урологической клинике Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова вобэнзим при лечении больных хроническим простатитом применяется с 1999 года. Для изучения влияния вобэнзима на

Состояние иммунитета у больных хроническим бактериальным простатитом до и после лечения ($\bar{X} \pm m$)

Иммунологические показатели	Единицы измерения	До лечения	После лечения	
			у больных, получающих вобэнзим в сочетании с антибактериальной терапией	у больных, подвергавшихся только антибактериальной терапии
1. Количество Т- лимфоцитов (CD3+)	%	82,9±9,4	69,4±8,8 (p<0,01)	79,5±10,1 (p=0,1)
2. Количество Т- лимфоцитов (CD4+)	%	24,1±3,8	41,6±8,8 (p<0,01)	35,4±7,1 (p<0,05)
3. Количество Т- супрессоров (CD8+)	%	18,1±2,4	24,8±3,5 (p<0,01)	20,5±1,7 (p<0,05)
4. Количество В-лимфоцитов (CD22+)	%	14,3±0,9	23,6±2,4 (p<0,01)	19,4±3,3 (p<0,05)
5. Индуцированная ФГА активность лимфоцитов	имп/мин	4310±106	7231±80 (p<0,001)	4935±215 (p<0,05)
6. Уровень комплемента СН-100	усл. ед	98,5±5,3	169,8±8,4 (p<0,01)	109,1±5,1 (p<0,05)
7. Циркулирующие иммунные комплексы	усл. ед	0,05±0,008	0,07±0,005 (p<0,05)	0,06±0,009 (p<0,05)
8. Отношение Тх/Тс (CD4/CD8)	усл. ед	1,33±0,3	1,68±0,5 (p<0,01)	1,73±0,4 (p<0,01)
9. IgM	г/л	0,5±0,1	0,9±0,3 (p<0,01)	0,6±0,3 (p<0,05)
10. IgG	г/л	6,0±0,4	10,3±0,4 (p<0,01)	8,3±1,1 (p<0,05)
11. IgA	г/л	2,2±0,6	3,4±0,7 (p<0,01)	2,6±0,5 (p<0,05)

воспалительный процесс в предстательной железе мы обследовали до и после лечения 110 больных хроническим бактериальным простатитом (категория II по классификации NIH) в возрасте от 23 до 65 лет. У всех больных при бактериальном исследовании секрета предстательной железы или эякулята были высеяны различные микроорганизмы, в том числе кишечная палочка – у 88 (80%) больных, стафилококки – у 19 (17,3%), протей – у 18 (16,4%) и стрептококки – у 6 (5,5%) больных. У 21 (19,1%) больного из 110 были выявлены различные сочетания микроорганизмов. У 66 (60%) больных в клиническом течении заболевания преобладал болевой синдром, у 37 (33,6%) – нарушение акта мочеиспускания, у 7 (6,4%) – половые расстройства.

При ультразвуковом исследовании предстательной железы у всех больных наблюдались различные патологические изменения, характеризующиеся наличием хронического воспаления (участки повышенной или пониженной эхогенности).

У всех больных до лечения были выявлены иммунологические отклонения, включающие повышение количества общей популяции Т-лимфоцитов (CD3+), при снижении относительного числа Т-хелперов (CD4+), цитолитических Т-лимфоцитов (CD8+) и В-клеток (CD22+). Одновременно отмечено снижение функциональной активности лимфоцитов по реакции фитогемагглютинации. Эти данные приведены в таблице.

Помимо традиционной антибактериальной и противовоспалительной терапии 70 больных из 110 получали вобэнзим. Одновременно больным были назначены антибиотики (нолицин, максаквин, юни-

докс, вильпрафен, таривид). Вобэнзим больные получали по 500 мг (5 др.) 3 раза в сутки в течение месяца с последующими двумя повторными курсами и месячным интервалом. Оставшиеся 40 больных подвергались только традиционной антибактериальной терапии и составили группу сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных основной группы, в комплексное лечение которых был включен вобэнзим, в более ранние сроки и более существенно наступало улучшение всех иммунологических показателей. Так, если до лечения больных хроническим бактериальным простатитом были выявлены иммунодефицитные состояния, характеризующиеся нарушением Т-звена иммунитета и снижением функциональной активности фагоцитов, то после лечения иммунный статус восстанавливался (см. таблицу). После лечения выявлено увеличение числа Т-хелперов (CD4+) с 24,1±3,8% до 41,6±8,8% у больных, получающих вобэнзим (p<0,01), но только до 35,4±7,1% у больных, подвергавшихся только антибиотикотерапии (p<0,05). Отмечено также увеличение CD8+ с 18,1±2,4% до 24,8±3,5% (p<0,01) и 20,5±1,7% (p<0,05) соответственно. Также существенное повышение значений показателя функциональной активности лимфоцитов по реакции бласттрансформации с фитогемагглютинином (с 4310±106 имп/мин до 7331±80 имп/мин в основной группе (p<0,001) до 4935±215 имп/мин у больных группы сравнения (p<0,05)), а также уровень комплемента (с 98,5±5,3 усл.ед. до 169,8±8,4 усл.ед. у больных основной группы (p<0,01), но только

до $109,1 \pm 5,1$ усл.ед. у больных группы сравнения ($p < 0,05$). Отмечено также повышение количества иммуноглобулинов трех основных классов (IgA, IgG, IgM).

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность системной энзимотерапии заключалась в полной клинической ремиссии и исчезновении возбудителей из патологического материала у 67 (95,7%) из 70 больных основной группы, тогда как в группе сравнения – лишь у 26 (65%) из 40 пациентов ($p < 0,001$).

В группе больных, получающих вобэнзим, секрет простаты нормализовался в течение 10–12 дней, тогда как у больных группы сравнения – не ранее 20–25 суток активной антибиотикотерапии. При УЗИ и эходоплерографическом исследовании простаты после месячного приема вобэнзима отмечено менее выраженное, по сравнению с контрольной группой, присутствие фиброзных структур в ткани железы и значительное улучшение органного кровотока (P_i ср.-1,36; R_i ср.-0,79). Благодаря противовоспалительному и анальгетическому эффектам вобэнзима в этой группе больных удалось отказаться от применения нестероидных противовоспалительных препаратов. Отмечен стойкий положительный результат и отсутствие рецидивов в течение года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют сделать заключение об эффективности вобэнзима в комплек-

сном лечении больных хроническим бактериальным простатитом. Препарат улучшает микроциркуляцию в предстательной железе и восстанавливает иммунный статус. Вобэнзим хорошо переносится больными и ни у одного из них не вызвал побочных эффектов. Поэтому мы считаем целесообразным включение препарата вобэнзим в комплексную терапию больных хроническим простатитом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лоран ОБ, Сегал АС. Хронический простатит. 10 Российский съезд урологов: Материалы. - М., 2002; 209-222
2. Ткачук ВН, Горбачев АГ, Агулянский ЛИ. *Хронический простатит*. Медицина, Л, 1989; 208
3. Юнда ИФ. *Простатиты*. Здоровье, Киев, 1987; 205
4. Kunze K. Die Molekule der Immunoglobulin- Superfamilie ein zentraler Angriffspunkt der Enzymtherapie. In: *Immunologie im Spannungsfeld individueller Disposition und Exposition*. Forum Medizin Verlagsges, Grafelfing, 1992; 215-224
5. Мазуров ВИ. Системная энзимотерапия. Современные подходы и перспективы. Питер, СПб, 1999; 224
6. Мартыненко АВ. Вобэнзим в комплексной патогенетической терапии хронического уретрогенного простатита. *Врачебное дело* 1998; (6): 118-120
7. Ткачук ВН, Лукьянов АЭ, Дубинский ВЯ, Носков НЮ. Место системной энзимотерапии при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы. Научно- практическая конференция «Инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовой системы»: Тезисы. Новосибирск, 2000; 89-90
8. Амосов АВ, Маркосян ТГ, Каситериди ИГ и др. Вобэнзим в комплексном лечении больных хроническим простатитом. X Российский съезд урологов: Материалы. М, 2002; 233-234

Поступила в редакцию 18.06.2004 г.

© Р.Л.Коношкова, А.В.Смирнов, Р.А.Азовцев, Е.А.Боровская, Ю.Ф.Владимирова, 2004
УДК 616.12-005.4-089:616.61-008.64-036.12-085.38

*Р.Л. Коношкова, А.В. Смирнов, Р.А. Азовцев, Е.А. Боровская,
Ю.Ф. Владимирова*

СЛУЧАЙ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНОГО НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

*R.L. Konoshkova, A.V. Smirnov, R.A. Azovtsev, E.A. Borovskaya,
Yu.F. Vladimirova*

A CASE OF CARDIOSURGICAL TREATMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN PATIENT ON CHRONIC HEMODIALYSIS

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

Ключевые слова: ишемия миокарда, хронический гемодиализ, баллонная ангиопластика.

Key words: ischemia of myocardium, chronic hemodialysis, balloon angioplasty.

В настоящее время сердечно-сосудистая патология остается основной причиной смертности у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих заместительную терапию хроническим гемодиализом (ГД). Смертность от сердечно-сосудистой патологии у этой группы пациентов составляет около 9% в год [1], что превышает аналогичный показатель в общей популяции в 30 раз, а риск смерти от острого инфаркта миокарда (ОИМ) в возрасте от 35 до 55 лет в 20 раз [2].

В лечении коронарных стенозов у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих терапию ГД за рубежом, широко используются хирургические методы (баллонная ангиопластика, аортокоронарное шунтирование) [3–6]. В России такие методы у данной категории пациентов пока мало распространены. Поэтому ниже мы приводим случай успешной ангиопластики у пациента с ХПН, получающего лечение хроническим ГД.

Больной П., 53 года, находится на лечении хроническим бикарбонатным ГД с августа 1995 года. Причина почечной патологии, приведшая к терминальной ХПН – поликистоз почек. Диализная программа 4 часа 3 раза в неделю (диализатор), КТ/V 1,2. В анамнезе артериальная гипертензия с 1985 года с максимальными цифрами 220/120 мм рт. ст.

При плановом кардиомониторировании (КМ) осенью 1999 года регистрировались безболевые ишемические изменения по типу субэндокардиального повреждения: депрессия сегмента ST 1,0-1,5 мм, (рис.1 и 2). На фоне терапии конкор, ренитек АД стабильно (130-140/80 мм рт. ст.). Тolerантность к нагрузке сохранялась

высокой. Проявления сердечной недостаточности (СН) I по NYHA.

Ухудшение состояния с августа 2000 года, когда впервые стали беспокоить стенокардитические боли, с быстрым снижением толерантности к нагрузке до 100 метров, наросли признаки СН до III ф. кл. по NYHA.

При КМ на фоне ишемических изменений регистрировалась наджелудочковая экстрасистолия по типу бигеминии с аберрантным проведением. Последняя купировалась приемом нитратов.

По данным эхокардиографического исследования (ЭХОКГ) – дилатация всех камер сердца. (левое предсердие – 4,5 см.; размер левого желудочка диастолический – 6,6 см.; систолический – 4,2 см.; правый желудочек 3,3 см). Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) с диастолической перегрузкой. Начальные признаки склеродегенеративных изменений корня аорты. Расширение корня аорты (4,2 см). Расширение легочной артерии. Приклапанная митральная регургитация. Показатели сократительной способности миокарда левого желудочка сохранены. Нарушение диастолической функции.

На фоне терапии (нитраты, β-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)) положительная динамика в виде уменьшения признаков СН (III-I), повысилась толерантность к нагрузке до 500 метров.

Однако спустя 2 месяца клинические проявления нестабильной стенокардии. Несмотря на проводимую терапию с 11 октября больной переносит ОИМ, непроникающий, в области передней стенки.

В течение последующих 2 месяцев чувствовал себя удовлетворительно. Ангинозные боли не беспокоили, толерантность к нагрузке сохранялась до 500 метров.

С 20 декабря без видимых причин резкое снижение толерантности к нагрузке, стенокардитические боли стали более продолжительными, плохо купировались нитратами, появились ночные затяжные ангинозные приступы, что требовало экстренной медицинской по-



Рис. 1. Графическое изображение динамики ST в трех модифицированных биполярных отведениях (V4, Y, V6), характеризующих потенциалы передней, нижней и боковой стенок левого желудочка.

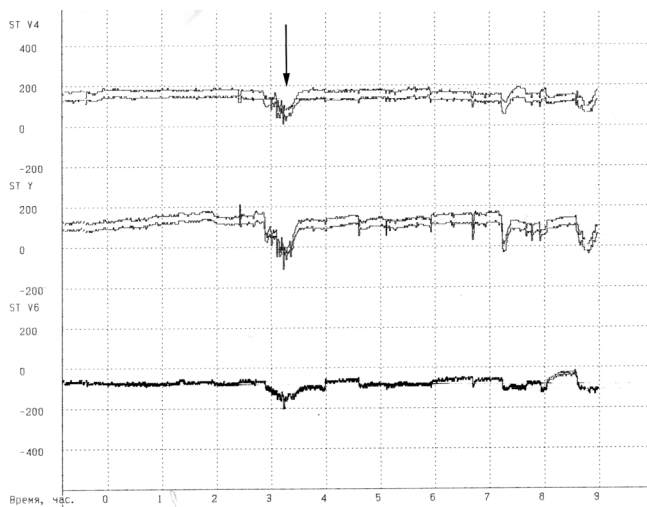


Рис. 2. Эпизод электрокардиограммы в момент смещения сегмента ST (безболевой).

мощи. Несмотря на проводимую терапию 14 февраля развился повторный ОИМ, непроникающий, в той же зоне. 19 февраля выполнена коронарография: 25% стеноз главного ствола левой коронарной артерии (ЛКА), субокклюзия (90–95%) передней межжелудочковой ветки (ПМЖВ ЛКА) в средней трети, 75% стеноз правой коронарной артерии (ПКА). Правый тип кровоснабжения.

Обращало внимание на фоне выраженных атеросклеротических изменений в сосудистой стенке наличие множественных кальцификатов.

20.02.00. выполнена ангиопластика с имплантацией стента ПМЖВ ЛКА. Ввиду наличия десекции было решено не балонировать ПКА. При контрольном кардиомониторировании ишемические изменения не регистрировались и спустя две недели пациент был выписан на амбулаторное лечение.

При длительном наблюдении в течение 3,5 лет у пациента сохраняется высокая толерантность к физической нагрузке, ангинозные боли не рецидивировали. При плановых кардиомониторированиях ишемические изменения не регистрировались.

При однофотомной эмиссионной компьютерной томографии миокарда в состоянии покоя получены признаки умеренного снижения микроциркуляции в базальном отделе нижней стенки. В динамике уменьшились размеры левого предсердия с 4,5 см до 4,0 см; уменьшился диастолический размер левого желудочка с 6,6 см до 4,9 и систолический с 4,2 см до 2,6 см; признаки нарушения диастолической функции не определялись.

Данное наблюдения свидетельствует о необходимости более активно внедрять в клиническую практику кардиохирургическое лечение данной категории больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Levey AS, Eknogan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 828-833
2. Ansary A, Kaupke CJ, Vaziri ND. et al. Cardiac pathology in patients with end-stage renal disease maintained on hemodialysis. *Int J Art Organs* 1993; 16: (1):31-36
3. Zaidi AM, Fitzpatrick AP, Keenan DJ et al. Good outcomes from cardiac surgery in the over 70s (see comments). *Heart* 1999; 82 (2): 134-137
4. Frenken M, Krian A. Cardiovascular operations in patients with dialysis-dependent renal failure. *Ann Thorac Surg* 1999; 68 (3): 887-893
5. Ahmed WN, Shubrooks SJ, Gibson CM et al. Complications and long-term outcome after percutaneous coronary angioplasty in chronic hemodialysis patients. *Am J Heart* 1994; 128 (2): 252-255
6. Jahangiri M, Wright, Edmondson S, Magee P. Coronary artery bypass graft surgery in dialysis patients. *Heart* 1997; 78 (4): 343-345

Поступила в редакцию 09.06.2004 г.

© А.В.Смирнов, А.М.Есаян, И.Г.Каюков, А.Г. Кучер, В.А.Добронравов, Ф.А.Тугушева, 2004
УДК 616.613-036.12-003

*А.В. Смирнов, А.М. Есаян, И.Г. Каюков, А.Г. Кучер, В.А. Добронравов,
Ф.А. Тугушева¹*

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЗАМЕДЛЕНИЮ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

*A.V. Smirnov, A.M. Essaian, I.G. Kayukov, A.G. Kucher, V.A. Dobronravov,
F.A. Tugusheva*

CURRENT APPROACHES TO RETARDED PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, Россия

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, прогрессирование, диагностика, лечение.

Key words: chronic kidney disease, progression, diagnosis, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире сейчас увеличивается количество больных с хронической почечной патологией. Это прежде всего связано с ростом заболеваемости сахарным диабетом (СД), старением населения и, соответственно, с увеличением числа пациентов с повреждениями почек сосудистой природы.

Уточнение патогенеза прогрессирования хронических заболеваний почек, выявление факторов риска их возникновения и развития в последнее время способствовало разработке обоснованных схем консервативной терапии, позволяющих эффективно контролировать течение болезни, реально отдалить начало заместительной почечной терапии (ЗПТ) или уменьшать количество летальных осложнений.

Такой подход требует выработки новых ориентиров. Они должны содействовать своевременному выявлению факторов риска развития и прогрессирования хронических нефропатий, адекватному применению мер профилактики и правильному выбору терапевтических вмешательств.

Национальным Почечным Фондом США (National Kidney Foundation – NKF) на основе разработок большой группы экспертов предложено понятие *хронической болезни почек* (ХБП – chronic kidney disease – CKD). Оно основано на ряде критериев (табл. 1).

ХБП может быть определена, как «наличие повреждения почек или снижения уровня функции почек в течение трех месяцев или более, независимо от диагноза».

Понятие «ХБП» не отменяет нозологического подхода к диагностике и особенностям терапии конкретного заболевания почек, послужившего причиной ее развития. По тяжести ХБП делится на пять стадий (табл. 2). Очень важно, что отдельно выделяются факторы риска развития и прогрессирования ХБП (см. табл. 2). По нашему мнению, целесообразно выделять немодифицируемые и потенциально модифицируемые факторы риска (табл. 3). Существенно, что при оценке тяжести состояния больного и прогноза ХБП даже немодифицируемые факторы риска должны быть приняты во внимание (см. табл. 3). Принципиально, что некоторые обстоятельства, например артериальная гипертензия (АГ), могут выступать как факторы риска появления, так и прогрессирования уже имеющейся ХБП.

Как видно из табл. 2, тяжесть (стадия) ХБП оценивается по величине снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Этот параметр в виде одного числового значения характеризует функциональное состояние почек. Между уровнем СКФ и наличием тех или иных проявлений или осложнений хронических заболеваний почек имеются тесные взаимосвязи.

Тем не менее диагностика ХБП, выявление ее осложнений, оценка прогноза и эффективности терапии, направленной на замедление прогрессирования болезни, невозможна без использования ряда показателей (см. Описание метода).

¹ Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек. Пособие для врачей. Авторы: д.м.н. А.В. Смирнов, д.м.н. А.М. Есаян, д.м.н. И.Г. Каюков, д.м.н. А.Г. Кучер., д.м.н. В.А. Добронравов, д.м.н. Ф.А. Тугушева; под ред. д.м.н. А.В. Смирнова. Утверждено на заседании секции по урологии Ученого совета МЗ РФ от 2003 г. Протокол № 6 от 9 октября 2003 года.

Таблица 1

Критерии определения хронической болезни почек

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

Примечание: СКФ - скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2

Классификация хронической болезни почек (NKF, USA)

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

Таблица 3

Факторы риска прогрессирования хронических заболеваний почек

Факторы риска	
немодифицируемые	потенциально модифицируемые
• возраст • мужской пол • раса • генетические факторы • врожденное уменьшение количества нефронов	• активность основного заболевания - протеинурия • уменьшение количества функционирующих нефронов - гипертрофия - гиперфильтрация - внутригломерулярная гипертензия • системная артериальная гипертензия • увеличение активности симпатической нервной системы • высокобелковая диета • дислипидемия • нефродепозиты кальция, фосфора, уратов • сопутствующие заболевания (факторы) - инфекции - обструкция мочевыводящих путей - ожирение - беременность - анальгетики и нефротоксины • табакокурение

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

Определение величины СКФ показано всем индивидуумам с наличием факторов риска развития ХБП (табл.3) и пациентам с любой нозологической формой почечной паренхиматозной патологии. Противопоказания к применению метода отсутствуют.

Расчет скорости прогрессирования ХБП показан для выработки индивидуального прогноза и последующей оценки потребностей у населения конкретного региона в нефрологической помощи. Противопоказаний не имеет.

Измерение протеинурии в разовой порции мочи,

оценка суточной протеинурии и исследование отдельных белковых фракций мочи и микроальбуминурии (МАУ) показано всем больным с любой стадией ХБП и противопоказаний не имеет.

Исследование фракций липопротеинов (ЛП), холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) сыворотки крови показано всем пациентам на любой стадии развития ХБП и противопоказаний не имеет.

Исследование параметров системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) крови показано пациентам с ХБП и нарушениями липидного метаболизма и противопоказаний не имеет.

Суточное мониторирование артериального давления (АД) необходимо для обоснования показаний к лечению, выбора рациональной терапии и оценки эффективности лечения. Противопоказаний не имеет.

Малобелковая диета (МБД) показана практически всем больным с ХБП во II–IV стадиях. Противопоказания – инфекционные осложнения или хирургические вмешательства. Относительные противопоказания – протеинурия более 10 г/сутки и тяжелая степень белково-энергетической недостаточности (БЭН). Соевые изоляты не используются при редких случаях возникновения индивидуальной непереносимости.

Лабораторные, антропометрические, функциональные и расчетные методы оценки состояния питания показаны для всех получающих МБД и противопоказаний не имеют.

Лекарственная терапия.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) показаны всем пациентам с ХБП I–IV стадий для нормализации АД, уменьшения протеинурии и замедления темпов снижения функции почек. ИАПФ противопоказаны при гиперчувствительности, двухстороннем сужении почечных артерий или одностороннем сужении артерии единственной функционирующей почки, беременности, кормлении грудью, выраженной гиперкалиемии (>6 ммоль/л).

Применение антагонистов AT_1 -рецепторов ангиотензина II (AT_{1R}) имеет те же показания, что и ИАПФ. Возможно, комбинированное применение ИАПФ и AT_{1R} противопоказано при гиперчувствительности, беременности, кормлении грудью.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК). У пациентов с диабетической нефропатией (ДН) верапамил показан как препарат второго ряда в случае недостаточного снижения протеинурии и АД на фоне применения ИАПФ. Противопоказания к применению – гиперчувствительность, артериальная гипотензия, атриовентрикулярная блокада, выраженная брадикардия и сердечная недостаточность, синдром слабости синусового узла, синдром WPW, острый инфаркт миокарда, стеноз устья аорты, беременность, грудное вскармливание.

Гиполипидемические препараты. Сопутствующие ИБС или сахарный диабет у пациентов с ХБП – абсолютные показания к назначению гиполипидемической терапии даже при нормальном липидном профиле сыворотки крови. В остальных случаях ориентируются на уровень липидов и ЛП плазмы крови. Гиполипидемические препараты в этих ситуациях показаны: при уровне общего ХС сыворотки крови > 240 мг/дл (6,21 ммоль/л). ТГ

сыворотки – выше 200 мг/дл (2,26 ммоль/л); ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) – выше 160 мг/дл (4,14 ммоль/л); при уменьшении концентрации ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) ниже 40 мг/дл (1,04 ммоль/л). Препаратами выбора являются статины.

При недостаточном гиполипидемическом эффекте монотерапии статинами (например, при нефротическом синдроме) их можно комбинировать с секвестрантами желчных кислот. Преимущественными показаниями к назначению фибратов или производных никотиновой кислоты являются гипертриглицеридемия и/или гипоальфахолестеринемия.

Для всех основных групп гиполипидемических препаратов абсолютным противопоказанием являются хронические заболевания печени в активной фазе (гепатит, цирроз). Недопустима комбинация статинов с фибратами из-за возможного развития рабдомиолиза, миоглобинурии и острого тубулярного некроза.

Никотиновая кислота и ее производные противопоказаны при подагре и сахарном диабете. Фибраты не следует использовать при выраженной почечной недостаточности (креатинин сыворотки крови более 0,3 ммоль/л). Секвестранты желчных кислот применяют в основном в комбинации со статинами для усиления гипохолестеринемического эффекта.

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДА

Для определения величин клинико-лабораторных показателей используют следующие приборы: анализаторы биохимические «Хитахи 900», модель «Хитачи 917, 912, 902» (Берингер Маннгейм, Германия, № гос. регистрации 97/590), анализатор биохимический «COBAS MIRA PLUS» (Ф.ХОФФМАНН-ЛА РОШ, Швейцария, № гос. регистрации 97/1378), аппарат для электрофореза «BTS 235» (BioSystems, Испания, № гос. регистрации 96/404), приборы автоматизированные лабораторные для электрофореза белков сыворотки крови на ацетате целлюлозы серии ЭЛЬФОСКАН: ELPHOSCAN 2000, ELPHOSCAN MINI PLUS, ELPHOSCAN MINI в комплекте с расходными материалами и принадлежностями (Sarstedt AG & Co., Германия, № гос. регистрации 8/2002 15.01.02), денситометр «Электрофрисис» (КАЙРОН ДИАГНОСТИКС Лтд, Великобритания, № гос. регистрации 96/1065), дозаторы пипеточные 1–12-канальные «ФИНПИПЕТ» (Лабсистемс, Финляндия, № гос. регистрации 97/351), центрифуга лабораторная рефрижераторная ЦРЗ-6 (АО «Биофизическая аппаратура», г. Москва, № гос. ре-

гистрации 95/17-156). В работе используют следующие наборы химических реактивов: набор контрольных материалов и стандартных образцов (БЕРИНГЕР МАННХАЙМ, Германия, № гос. регистрации 96/59), набор контрольных растворов белков мочи (АО «Медлакор», СПб, № гос. регистрации 95/311-20-1), наборы диагностические Био-Ла-Тест для клинико-диагностических лабораторий (Лакхем интернейшнл, Чешская Республика, № гос. регистрации 96/177), наборы реагентов диагностические, в том числе для определения креатинина, мочевины, ХС, ТГ (Хоспитекс Диагностикс, Швейцария, № гос. регистрации 96/96), наборы реагентов для фотометрического определения ХС липопротеинов низкой и высокой плотности и ферритина в сыворотке крови (PLIVA-Lachema, a.s., Чехия, № гос. регистрации 1184/2001 23.10.01), тест-полоски диагностические Medi-Test (для определения pH мочи, белка, глюкозы, билирубина, кетонов в моче и др.) (Берингер Маннхайм ГмбХ, Германия, № гос. регистрации 96/242), тест-полоски для экспресс диагностики: «Гемо-Глюкотест 20-800p», «Диабур-тест 5000», «Кето-Диабур тест 5000», «Кетур-тест», «Комбур-9-тест», «Микраль-тест-П» (Берингер Маннхайм ГмбХ, Германия, № гос. регистрации 96/654).

Для выполнения суточного мониторингирования артериального давления и ЭКГ используется аппарат «CARDIOTENS» (МЕДИТЕКС, Венгрия, № гос. регистрации 97/888).

Состояние питания оценивается на основе лабораторных показателей, определяемых с применением ряда приборов: анализатор биожидкостей флюоресцентно-фотометрический «Флюорат-02 АБФФ-ДХ» (ТОО НПФ аналитического приборостроения «Люмекс», СПб, № гос. регистрации 97/17-163), анализатор биохимический калориметрический АБК-01 (Гос НИИ биологического приборостроения, Москва, № гос. регистрации 97/17-159), гемоглобинометр фотоэлектрический (АО НИКИ МЛТ, СПб, № гос. регистрации 83/1010-73), микроскоп для клинической лабораторной диагностики «Микмед-2» (АО ЛОМО, СПб, № гос. регистрации 98/219-148).

Для оценки антропометрических параметров используются весы медицинские РП-150МГ-02 (АО «Прибордеталь», г.Орехово-Зуево, Московская область, № гос. регистрации 97/17-21-2), весы электронные медицинские с механическим ростомером ТРПМ-200-1 (АО фирма «Медтехника», Новосибирск, № гос. регистрации 98/219-8-2), динамометр кистевой ДК-25; ДК-50; ДК-100; ДК-140 (АО ВНИИМП-ВИТА, АО «Нижнетагильский МИЗ», № гос. регистрации 86/1027-66).

В качестве пищевых добавок при назначении

МБД используются изолят из соевых бобов SUPRO-760 (гигиеническое заключение от МЗ РФ № 77.99.9.916П.7583.12.99 от 16.12.99 г.) или смесь незаменимых аминокислот и их кетоналогов – Кетостерил («Fresenius», Германия, № гос. регистрации 011683/11.02.2000 г.).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

1. Беназеприл (лотензин) табл. по 10 мг; уп. контурн. яч.; №013878/01-2002, 29.03.2002 от Novartis Pharma (Италия)

2. Каптоприл (капотен) табл. 25 мг; уп. контурн. яч. 14 пач. картон. 2; №000041/01-2001, 29.01.2001 от Акрихин (Россия); код EAN:4601969001075.

3. Лизиноприл (диротон) табл. 10 мг; уп. контурн. яч. 14 кор. 1; №011426/01-1999, 12.10.1999 от Gedeon Richter (Венгрия); код EAN:5997001359334

4. Рамиприл (корприл) капс. 1,25 мг; бл. 10 кор. 1; №011905/01-2000, 27.04.2000 от Ranbaxy (Индия); код EAN:4601764001348

5. Фозиноприл моноприл табл. 10 мг; бл. 10 кор. 1; №012700/01-2001, 19.02.2001 от Bristol-Myers Squibb (Италия); постав.: Bristol-Myers Squibb (США)

6. Эналаприл (ренитек) табл. 10 мг; № гос. регистрации 014039/01-2002, 27.05.2002 от MSD (Нидерланды); постав. MSD (Швейцария); код EAN:8711141348051

Антагонисты АТ₁-рецепторов ангиотензина II.

1. Ирбесартан (апровель) табл. 150 мг; бл. 14 кор. 1; №014945/01-2003, 28.04.2003 от Sanofi-Winthrop Industrie (Франция); постав.: Sanofi-Synthelabo (Франция); код EAN:3582910000402

2. Кандесартан (атаканд) табл. 4 мг, 8 мг, 16 мг; № гос. регистрации 014373/01-2002, 13.09.2002 от AstraZeneca (Швеция); постав.: AstraZeneca (Великобритания); произв.: Astra (Швеция); код EAN:7321838721374

3. Лозартан (козаар) табл.п.о. 50 мг; № гос. регистрации 013242/01-2001, 30.07.2001 от MSD (Нидерланды); постав.: MSD (Швейцария)

4. Валсартан (диован) капс. 80 мг, 160 мг; № гос. регистрации 009703, 26.08.1997(АНН.1998) от Ciba-Geigy (Швейцария); код EAN:7680538359004.

Блокаторы кальциевых каналов. Верапамил (верапамил гидрохлорид) («Ай-Си-Эн Октябрь», Россия, № гос. регистрации 84/881/16).

Гиполипидемические препараты.

1. Квестран, порошок; № гос.регистрации 006956, 04.01.1996, Bristol-Meyers Squibb (Италия).

2. Холестан, капс. 480 мг; № гос.регистрации 001852.И.360.07.200, 18.07.2000, П.Т.Дами Сирвана (Индонезия).

3. Ловастатин, табл. 40 мг; № гос.рестрации 002234/01-2003, 25.02.2003, Макиз-Фарма (РФ).

4. Мевакор, табл. 40 мг; № гос.регистрации 013709/01-2002, 11.02.2002, MSD (Нидерланды).

5. Медостатин, табл. 20 мг; № гос.регистрации 012832/01-2001, 23.03.2001, Medochemie (Кипр).

6. Симвастатин, конт. 50 кг; № гос.регистрации 014101/01-2002, 13.06.2002, Biogal (Венгрия).

7. Зокор, табл. 20 мг; № гос.регистрации 013094/01-2001, 22.06.2001, MSD (Нидерланды).

8. Правастатин, меш. 5 кг; № гос.регистрации 013794/01-2002, 04.03.2002, Chemo Iberica (Испания).

9. Липостат, табл. 40 мг; № гос.регистрации 012175/01-2000, 31.07.2000, Bristol-Myers Squibb (Франция).

10. Лескол, табл. 40 мг; № гос.регистрации 011859/01-2000, 17.04.2000, Novartis Farmaceutica (Испания).

11. Никотиновая кислота, табл. 01 г; № гос.регистрации 98/183/4, Эхо НПК (РФ).

12. Гемфиброзил; № гос.регистрации 007114, 29.02.1996, Plantex Chemicals (Нидерланды).

13. Липантил, капс. 200 мг; № гос.регистрации 013707/01-2002, 26/02/2002, Laboratoires Fournier (Франция).

14. Нормолип, капс. 300 мг; № гос.регистрации 003051, 08.06.1993, Sun Pharmaceutical Industries Ltd (Индия).

15. Безалип, табл. 200 мг; № гос.регистрации 008200, 05.06.1997, Boehringer (Германия).

16. Безамидин, табл. 200 мг; № гос.регистрации 007305, 10.09.1996, KRKA (Словения).

Вместо указанных выше приборов, наборов реактивов, медицинских препаратов и пищевых добавок допустимо использовать их аналоги, разрешенные к применению в медицинской практике и выпускаемые серийно.

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Оценка СКФ в диагностике ХБП в современной практической нефрологии чаще всего базируется на определении клиренса креатинина ($С_{cr}$), которое требует сбора мочи за определенный интервал времени и получения пробы венозной крови.

Предложено несколько других доступных в практике вариантов оценки СКФ. В частности, полусумма клиренсов креатинина и мочевины ($С_{scr}$) и способ Cockcroft-Gault ($СКФ_{CG}$).

Особого внимания заслуживает уравнение, выведенное в ходе международного мультицентрового исследования: Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) и включающее ряд легкодоступных лабораторных показателей. Эти показатели определяют на основе однократного забора пробы венозной крови:

$$СКФ_{MDRD} \text{ (мл/мин)} = 170 \times (Scr \text{ Ч } 0,0113)^{-0,999} \times B3^{0,176} \times (Sur \times 2,8)^{-0,17} \times AL^{0,318} (1),$$

где: Scr – концентрация креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л; $B3$ – возраст, годы; Sur – концентрация мочевины в сыворотке крови, ммоль/л; AL – концентрация альбумина в сыворотке крови, г/дл. У женщин полученную величину следует умножить на 0,762; у чернокожих пациентов – на 1,18.

Методы оценки скорости прогрессирования ХБП. Расчет индивидуальной скорости прогрессирования ХБП производится по методу Mitch и соавт. по показателям величины, обратной уровню креатинина плазмы ($1/S_{cr}$). Необходимо наблюдение пациента в течение 6 и более месяцев и измерение $1/S_{cr}$ за период наблюдений не менее 4 раз. Определяется зависимость данной величины от продолжительности ХБП во времени, выраженной в месяцах методом наименьших квадратов. По тангенсу угла, составляемого полученной кривой и осью X (месяцы), рассчитывается скорость снижения $1/S_{cr}$ в среднем за 1 месяц.

Скорость прогрессирования ХБП можно оценить также:

- по среднемесячной динамике снижения расчетной величины СКФ;
- по времени удвоения уровня Scr (месяцы).

Количественные методы определения белка в моче. Определение концентрации белка проводят в утренней порции мочи или в моче, собранной пациентом за сутки (без добавления консервантов). Рекомендовано использовать: 1. Унифицированный метод Брандберга–Робертса–Стольников. 2. Унифицированный метод с сульфосалициловой кислотой. 3. Унифицированный биуретовый метод.

Электрофорез белков мочи. Белки мочи разделяют на подложке в соответствии с их зарядом и размером под действием электрического тока с последующим выявлением с помощью красителя. При необходимости строгой идентификации индивидуальных белков проводят электрофорез с использованием специфических антител (иммуноэлектрофорез или иммунофиксация).

Количественное определение альбумина в моче. Используют: 1. Электрофоретическое разделение белков мочи с последующим расчетом содержания альбумина в единицах концентрации. 2. Иммунофорез белков мочи. 3. Полуколичественный метод выявления микроальбуминурии с помощью тест-полосок, в котором сочетаются хроматографические иммунологические процессы.

Определение суточной потери белка. Определяют объем мочи, выделенной пациентом за сутки. В моче определяют концентрацию белка. Затем

рассчитывают количество белка, которое содержится во всем объеме выделенной за сутки мочи. При невозможности сбора мочи в течение суток используют метод оценки суточной протеинурии путем экстраполяции результатов разового анализа мочи. При этом в разовой пробе мочи определяют общее содержание белка и креатинина, а затем вычисляют их соотношение в мг/мг, которое приблизительно равно суточной экскреции белка с мочой в г/сутки в расчете на стандартную площадь поверхности тела.

Количественное определение содержания липопротеинов (ЛП) в сыворотке и плазме крови. Предварительно окрашенные ЛП подвергают электрофорезу в колонке, заполненной 4 слоями полиакриламидного геля. Затем фореграммы денситометрируют.

Количественное определение содержания в сыворотке крови триглицеридов, холестерина (ХС) и α -холестерина. Используют стандартные наборы реактивов для выполнения унифицированных энзиматических колориметрических методов. В случае определения α -ХС в сыворотке предварительно с помощью гепарина и солей марганца осаждают и удаляют центрифугированием β - и пре- β -ЛП, после чего в надосадке содержание ХС определяют любым унифицированным методом.

Количественное определение величин отдельных параметров системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови. Для определения концентраций отдельных показателей системы ПОЛ (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, основания Шиффа) и АОЗ (α -токоферол, восстановленные сульфгидрильные группы, активность защитных антиоксидантных ферментов – каталаза, супероксиддисмутаза, пероксидаза) применяют колориметрические методики с использованием сертифицированных химических реагентов, имеющих гриф «чистый для анализа» или «хроматографически чистый».

Лекарственная терапия

Применение ИАПФ. Ингибируя АПФ, ИАПФ подавляют образование ангиотензина II (АТII), а также уменьшают деградацию брадикининов и простагландинов. Они эффективны в замедлении темпов прогрессирования ХБП, вызванной разными причинами (ДН, гломерулонефриты и др.). Препараты данного класса также снижают смертность от кардиальной патологии у пациентов с I–IV стадиями ХБП. ИАПФ приводят к достоверному обратному развитию гипертрофии миокарда левого желудочка.

Ренопротективный эффект ИАПФ объясняется как их гипотензивным действием, так и способ-

ностью снижать тонус отводящей артериолы, что приводит к уменьшению внутриклубочкового давления. Снижая внутриклубочковое давление, ИАПФ также уменьшают протеинурию, которая сама по себе является фактором риска прогрессирования ХБП. Подавление аутокринных и паракринных эффектов АТII с помощью ИАПФ, в свою очередь, препятствует развитию фиброза клубочков и интерстиция.

Жесткий контроль АД позволяет существенно замедлить темпы прогрессирования ХБП. При этом так называемым «целевым» уровнем для таких пациентов принято считать АД $\sim 125/75$ мм рт.ст., (АД_{ср} ~ 92 мм рт.ст.).

К нежелательным побочным эффектам ИАПФ относятся сухой кашель, сыпь, ангионевротический отек, гиперкалиемия, токсическое поражение печени, а также анемия.

В таблице 4 представлены основные ИАПФ, применяемые в нефрологии, и режим их дозирования.

Применение антагонистов АТ₁р. АТ₁р блокируют действие АТII, но не оказывают влияния на кининазную активность. Поэтому, обладая всеми вышеперечисленными терапевтическими свойствами ИАПФ, они лишены большинства нежелательных побочных эффектов, характерных для предыдущей группы препаратов (кроме гиперкалиемии).

Значительная стоимость антагонистов АТ₁р, заставляет их использовать, в основном, в качестве резерва при возникновении осложнений терапии ИАПФ (табл. 5). Кроме того, при недостаточной эффективности последних возможно комбинированное применение ИАПФ и АТ₁р.

Применение БКК целесообразно при недостаточной коррекции АД на фоне терапии ИАПФ (за исключением короткодействующих дигидропиридиновых производных – нифедипина). Комбинированная терапия ИАПФ и верапамилом обладает рядом преимуществ перед монотерапией ИАПФ при протеинурической стадии ДН. Верапамил назначают в дозе 80 – 240 мг в два-три приема в сутки.

Уменьшение перфузионного давления в клубочках под влиянием ИАПФ, АТ₁р и недигидропиридиновых БКК приводит и к уменьшению протеинурии, которая наряду с АГ является независимым фактором прогрессирования ХБП. Критерием эффективного уменьшения внутриклубочкового давления является уменьшение протеинурии на 30–40% от исходной. Это должно быть ориентиром для наращивания доз указанных групп препаратов независимо от достигнутого уровня АД.

Целесообразность применения гиполипидемических препаратов у больных ХБП определя-

Таблица 4

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, наиболее часто применяемые у больных с ХБП

Препарат	Дозы		% выведения через почки	Дозировка при нарушенной функции почек (% от обычно применяемой дозы)		
	начальная	максимальная		СКФ>50 мл/мин	СКФ10-50 мл/мин	СКФ<10 мл/мин
Беназеприл	10 мг/сут.	80 мг/сут.	20	100	75	25-50
Каптоприл	6,25-25 мг 3 раза в день	100 мг 3 раза в день	35	100	75	50
Лизиноприл	2,5 мг/сут.	20 мг/сут.	80	100	50-75	25-50
Рамиприл	2,5 мг/сут.	10 мг 2 раза в день	15	100	50-75	25-50
Фозиноприл	10 мг/сут.	40 мг 2 раза в день	20	100	100	75
Эналаприл	5 мг/сут.	20 мг 2 разав день	45	100	75	50

Таблица 5

Антагонисты АТ₁-рецепторов, наиболее часто применяемые у больных с ХБП

Препарат	Дозы препарата		% выведения через почки	Дозировка при нарушенной функции почек (% от обычно применяемой дозы)		
	начальная	максимальная		СКФ>50 мл/мин	СКФ10-50 мл/мин	СКФ<10 мл/мин
Ирбесартан	150 мг/сут.	300 мг/сут.	20	100	100	100
Кандесартан	16 мг/сут.	32 мг/сут.	33	100	100	50
Лозартан	50 мг/сут.	100 мг/сут.	13	100	100	100
Валсартан	80 мг/сут.	160 мг 2 раза в день	7	100	100	100

ется необходимостью замедления атерогенеза и коррекции дислипидемии (ДЛП), непосредственно способствующей интенсификации склеротических процессов в почечной паренхиме. Тем не менее, у больных ХБП при назначении гиполипидемической терапии необходим индивидуальный подход. При назначении статинов пациента с СД даже при нормальном содержании липидов в плазме крови рассчитывают, в частности, и на их антипролиферативный и антиоксидантный эффекты. При иммунной патологии почек (гломерулонефрит), следует оценить шансы на успех основной патогенетической терапии (глюкокортикоиды, цитостатики), так как в случае ремиссии показатели липидного обмена, как правило, возвращаются к базальным значениям. Существенными моментами могут быть данные о наличии ИБС, сформировавшейся до развития почечной патологии, а также присутствие других классических факторов риска (курение, избыточный вес, нарушение толерантности к углеводам). В этих случаях вопрос о назначении гиполипидемической терапии, и в частности статинов как наиболее эффективных и безопасных препаратов, решается положительно.

Ловастатин и симвастатин при ХБП обычно назначают однократно в сутки с вечерним приемом пищи, начиная с малых доз (10-20 мг), с постепенным увеличением дозы до оптимальной, но не более 80 мг/сут. В силу того, что правастатин и флувастатин не являются пролекарствами и не требуют предварительной активации в печени, лечение ими начинают с дозы 5 мг/сут. и увеличивают ее

максимально до 40 мг/сут. (табл. 6). При выраженной гипертриглицеридемии и/или гипоальфахолестеринемии в ряде случаев используют фенофибраты или никотиновую кислоту. Однако данные препараты не нашли широкого применения у больных с ХБП.

Лечебное питание. Назначение МБД наиболее приемлемым представляется при клиренсе креатинина 50-60 мл/мин и концентрации сывороточного креатинина 0,18-0,20 ммоль/л. (ХБП II -III ст.). В данной ситуации суммарное потребление белка должно соответствовать 0,6 г/кг массы тела и обеспечивается с обычными продуктами питания. При снижении СКФ до 25-30 мл/мин или достижения концентрации сывороточного креатинина 0,4-0,5 ммоль/л, (III – IV ст. ХБП) целесообразно уменьшить потребление белка в виде обычных продуктов до 0,4 г/кг массы тела в сутки. При этом обязательно назначаются пищевые добавки (SUPRO 760, кетостерил), способствующие, по крайней мере, поддержанию нейтрального азотистого баланса. *В данном случае, общее потребление белка не должно быть менее 0,6 /кг массы тела.*

При использовании МБД 60% от общего потребления протеина должны составлять белки, содержащие все незаменимые аминокислоты в сбалансированных пропорциях.

Энергетическая ценность рациона должна составлять 35-40 ккал/кг массы тела в сутки. 50-55% потребления энергии следует обеспечивать за счет углеводов, 30-35% – жиров. Рекомендуются высокое содержание полиненасыщенных жиров и ограничение продуктов с большим содержанием

Таблица 6

Основные группы гиполипидемических препаратов, применяемых в лечении ХБП

Классы	Препараты, суточная доза	Гиполипидемический эффект	Побочные эффекты	Противопоказания
Секвестранты желчных кислот	Холестирамин 4-16 г	ЛПН-ХС↓ 15-30% ЛПВ-ХС - 3-5% ТГ↔	Запоры, расстройства ЖКТ, нарушение всасывания других медикаментов	Полная обструкция желчевыводящего протока, системная дисбеталипопротеидемия, ТГ>200мг%
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) *	Зокор (симвастатин) 10-40 мг Лескол (флувастатин) 5-40 мг Липримар (аторвастатин) 10-40 мг	ЛПН-ХС ↓ 18-55% ЛВП-ХС ↑ 5-15% ТГ↓ 7-30%	Миопатия, увеличение активности трансаминаз	Заболевания печени в активной стадии (гепатиты, цирроз). Взаимодействие с некоторыми препаратами **
Никотиновая кислота и ее производные	Никобид Темпулес 0,5-2 г Сло-Ниацин 0,5-2 г Эндурацин 0,5-2 г	ЛПН-ХС ↓ 5-25% ЛВП-ХС ↓ 15-35% ТГ↓ 20-50%	Гипергликемия, гиперурикемия, расстройства ЖКТ, гепатотоксичность, эритема	Хронические заболевания печени, подагра, сахарный диабет
Фибраты (производные фиброевой кислоты)	Лопид (гемфиброзил) 0,6-1,2 г Липантил (фенофибрат) 0,4 г (форма ретард 0,25 г)	ЛПН-ХС ↓ 5-20% ЛВП-ХС ↑ 10-20% ТГ ↓ 10-50%	Миопатия, диспептические расстройства, камни желчного пузыря	Тяжелые хронические болезни печени, почечная недостаточность (креатинин более 0,3 ммоль/л)

Примечания: * - ГМГ-КоА-редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктаза, ** - циклоспорин, макролиды, антигрибковые препараты.

холестерина, преимущественное потребление сложных, а не простых углеводов.

Потребление натрия следует индивидуализировать в соответствии с уровнем АД (2000-6000 мг/сут.). Необходимость в ограничении поступления калия с пищей возникает при превышении нормального уровня концентрации этого макроэлемента в сыворотке крови (обычно не ранее III стадии ХБП).

Возможность коррекции фосфорно-кальциевых нарушений только диетическими методами сомнительна. Тем не менее количество потребляемого фосфора ограничивается до 800-1000 мг/сут. Потребность в кальции составляет не менее 1500 мг/сут. При некорректируемой диетой гиперфосфатемии показано применение фосфорсвязывающих препаратов (карбонат кальция).

Потребность в большинстве витаминов у пациентов с I–III степенями ХБП обычно соответствует таковой для здоровых. В поздних стадиях ХБП (IV–V) противопоказаны добавления витаминов А и С. Доза последнего ограничивается 100 мг/сут. Потребность в фолиевой кислоте составляет 0,4–0,6 мг/сут. Результаты попыток применения активных форм витамина D₃ (кальцитриол, альфакальцидиол) на додизализных этапах ХБП сомнительны и в настоящее время к повсеместному использованию эти препараты рекомендованы быть не могут.

При использовании МБД категорически нельзя допускать развития белково-энергетической недостаточности. Для оценки состояния питания перед назначением и в ходе проведения МБД используют следующие показатели.

Лабораторные данные. Концентрации альбумина, креатинина, мочевины, холестерина, трансферина сыворотки крови. Содержание гемоглобина, абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови. Желательно исследование концентрации преальбумина и аминокислотного профиля плазмы. Нормы показателей и выраженность БЭН приведены в табл. 7.

Антропометрические показатели. Измерения: роста и массы тела, кожно-жировых складок, окружности плеча, вычисление по формулам ростовесовых показателей, отклонения массы тела больного от рекомендуемой, абсолютной и % жировой массы, активной массы тела, окружности мышц плеча, индекса массы тела.

Рост тела измеряется ростометром, масса тела – на медицинских весах. Толщина кожно-жировых складок измеряется калипером, который позволяет проводить измерения при стандартно задаваемом давлении 10 г/мм² с точностью до 0,5 мм. Окружность плеча измеряется сантиметровой лентой. Кожно-жировые складки измеряются над трицепсом, бицепсом, на уровне нижнего угла правой лопатки и в правой паховой области на 2 см выше середины пауперной связки.

Расчет жировой массы тела производится по методу Durnin-Womersley:

$$D = MT \times (4,95/P-4,5) (2),$$

где D – жировая масса тела, в кг; MT – общая масса тела, в кг; P – плотность тела (г/мл), вычисляемая по формулам, зависящим от пола и возраста (табл. 8).

Таблица 7

**Степени недостаточности питания
в зависимости от величины лабораторных
показателей**

Показатели	Норма	Легкая	Средняя	Тяжелая
Альбумин, г/л	35-40	35-30	30-25	<25
Трансферрин, г/л	2	2,0-1,8	1,8-1,6	<1,6
Абсолютное число лимфоцитов, (10 ⁹ /л)	1,8	1,8-1,5	1,5-0,9	<0,9

Таблица 8

Расчет плотности тела

Возраст	Мужчины	Женщины
17-19	P=1.1620-0.0630×(logS)	P=1.1549-0.0678×(logS)
20-29	P=1.1631-0.0632×(logS)	P=1.1599-0.0717×(logS)
30-39	P=1.1422-0.0544×(logS)	P=1.1423-0.0632×(logS)
40-49	P=1.1620-0.0700×(logS)	P=1.1333-0.0612×(logS)
>50	P=1.1715-0.0779×(logS)	P=1.1339-0.0645×(logS)

Примечание: S – сумма кожных складок (в мм).

Таблица 9

**Степени недостаточности питания
в зависимости от PMT и ИМТ**

Показатели	Нормы	Легкая	Средняя	Тяжелая
(MT/PMT)×100%	90-100	90-80	80-70	<70
Индекс Кетле (кг/м ²)	26,0-19,0	18,9-17,5	17,4-15,5	<15,5

Примечания: MT – масса тела, ИМТ – индекс массы тела, PMT – рекомендуемая масса тела.

Процентное содержание жира в организме определяется по формуле:

$$\text{Жир}(\%) = D \times 100\% / \text{MT} \quad (3),$$

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

Нормальным или желательным содержанием жира в организме взрослого человека является диапазон от 9 до 24%.

Активная масса тела определяется путем вычитания жировой массы от общей.

Окружность мышц плеча в см (ОМП) определяется следующим образом:

$$\text{ОПМ} = \text{ОП} - 0,314 \times \text{КЖСТ} \quad (4),$$

где: ОП – обхват на уровне середины плеча (см), КЖСТ – кожно-жировая складка над трицепсом (мм) в месте измерения обхвата. Рекомендуемая масса тела (PMT) определяется по формуле Европейской ассоциацией диетологов: для женщин – 45 кг на первые 152 см роста и по 0,9 кг на каждый см 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 вычисляется по формуле:

$$\text{MT}_1 \times 100\% / \text{MT}_2 \quad (5),$$

где MT₁ – масса тела больного, MT₂ – рекомендуемая масса тела.

На основании величин массы тела (MT), ре-

комендуемой массы тела (PMT) и индекса Кетле (индекса массы тела – ИМТ) оценивается степень недостаточности питания (табл. 9).

Индекс массы тела (ИМТ) или индекс Кетле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)} \quad (6).$$

Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, витаминов, общей калорийности рациона пациенты в течение недели заполняют пищевые дневники, где указывается качественный и количественный состав потребляемой ими пищи. Для расчета абсолютных и относительных (на кг массы тела) показателей потребления питательных веществ используются таблицы содержания питательных веществ в продуктах питания, или существующие сейчас компьютерные программы.

Наиболее простым функциональным тестом является динамометрия кистей рук. Оптимальные показатели для мужчин выше 40 кг, для женщин – 28 кг.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗУЕМОГО МЕТОДА

Сопоставление результатов определения величины СКФ с помощью традиционного измерения клиренса креатинина (при суточном сборе мочи) и расчета по формуле (1 – СКФ_{MDRD}) проведено у 229 пациентов с ХБП. Концентрация креатинина в сыворотке крови варьировала от 0,07 до 0,79 ммоль/л, возраст – от 14 до 80 лет.

Во всей группе больных не наблюдалось достоверных различий между средними значениями СКФ, измеренными на основе Ccr и MDRD (53,3 ± 2,1 и 55,6 ± 4,2 мл/мин; p > 0,1). Выявлена высоко достоверная корреляция между величинами СКФ, оцененными двумя способами (r = + 0,799; p < 0,0001).

У 52 пациентов с IgA-нефропатией результаты определения СКФ различными способами были сопоставлены с выраженностью морфологических изменений в почечной ткани. Тяжесть повреждений структуры почек оценивалась по данным светооптического анализа почечных нефробиоптатов с применением международно признанных шкал Lee и Naas. При использовании шкалы Lee и коэффициента ранговой корреляции Кендела (τ) оказалось, что выраженность поражений клубочков негативно связана с оценкой СКФ по MDRD (τ = -0.332; p = 0,0005). Близкие взаимосвязи имели место и при применении шкалы Naas (τ = -0.227; p = 0,017). Следует отметить, что между выраженностью паренхиматозных повреждений почек при любых двух оценках и уровнем СКФ, измеренным другими методами, упомянутыми выше (см. «Описание метода»), достоверных корреляций обнаружено не было.

Результаты основных терапевтических вмешательств.

При применении ИАПФ время удвоения Scr у больных с ХБП и достигнутым целевым уровнем АД составило $41,8 \pm 4,2$ мес., тогда как у пациентов с более высокими среднесуточными цифрами АД время удвоения S_{cr} равнялось только $22,9 \pm 2,9$ месяца ($p=0,003$).

Антипротеинурический эффект ИАПФ и АТ_р. Результаты обследования 82 пациентов с различными стадиями ХБП, выполненного в нашей клинике, показали, что для эффективного снижения протеинурии необходимо не только достижение целевого уровня АД но и достаточное снижение АД ночью (на 10–20% от дневного уровня АД_{ср}), которое регистрировалось методом суточного кардиомониторирования. Существенных различий в выраженности антипротеинурического действия ИАПФ и АТ_р не обнаружено.

Влияние монотерапии ИАПФ и комбинированной терапии ИАПФ и верапамилом на прогрессирование ДН. Проведено открытое проспективное исследование у больных с ДН. Лечение каптоприлом получали 28 человек, комбинированную терапию (каптоприл и верапамил) – 27 больных. Кумулятивная функциональная выживаемость, рассчитанная по развитию начальной азотемии или удвоению креатинина сыворотки крови за период наблюдения, показала, что терапия каптоприлом и верапамилом более эффективна в отношении замедления темпов прогрессирования ДН по сравнению с монотерапией каптоприлом (рис.1). Кроме того, сочетание ИАПФ и верапамила приводило к более существенному снижению протеинурии (рис.2).

Рациональная диетотерапия хронической болезни почек. Под наблюдением находились 150 больных с ХБП в додиализном периоде (III–IV ст.), разделенные на три равные группы в зависимости от содержания белка в суточном рационе. Первую – составили пациенты, получающие комбинированную МБД с соевым изолятом (0,6 белка на кг РМТ в сутки; 0,4 г/кг с обычным рационом плюс 0,2 г/кг в виде соевого изолята SUPRO 760); вторую – стандартную МБД без добавок (0,6 г/кг РМТ белка в сутки); третью – свободный рацион (около 0,9 г/кг РМТ белка в сутки).

Наблюдение проводилось на протяжении 26 ± 3 месяца. Скорость прогрессирования ХБП оценивалась по величине прироста креатининемии (S_{cr}).

В первой группе прирост S_{cr} практически отсутствовал. Во второй – креатининемия оставалась относительно стабильной в течение 14 месяцев, после чего отмечено нарастание S_{cr} . В третьей – со второго месяца наблюдения происхо-

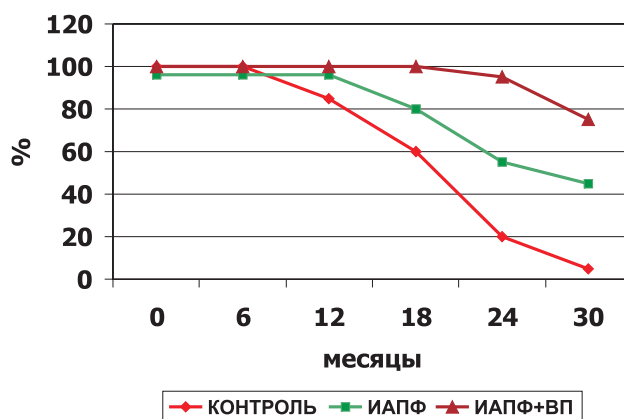


Рис. 1. Функциональная выживаемость больных диабетической нефропатией при монотерапии каптоприлом (ИАПФ), комбинированной терапии каптоприлом и верапамилом (ИАПФ+ВП) и в контрольной группе ($p<0,01$ логранк тест).

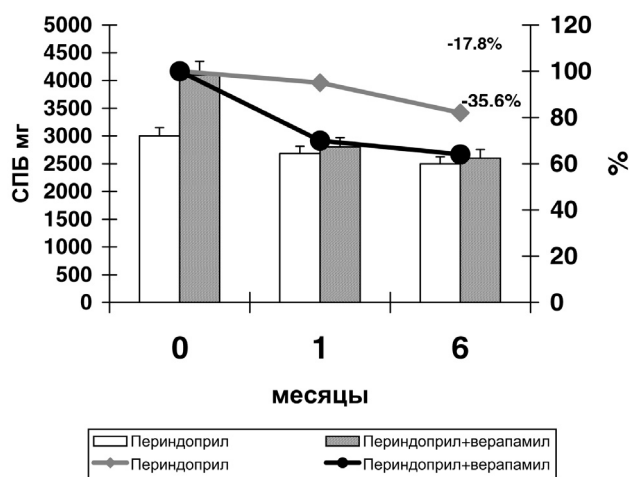
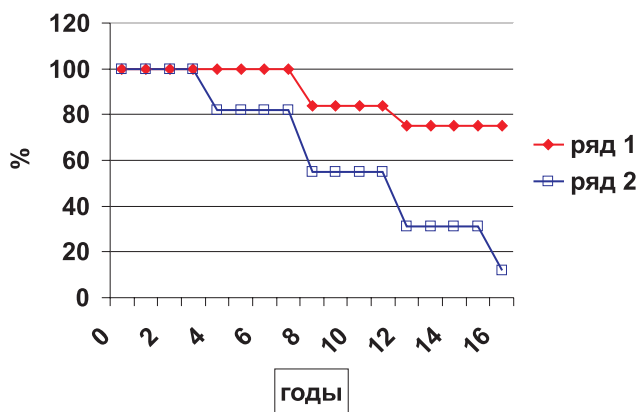


Рис. 2. Динамика суточной протеинурии у больных диабетической нефропатией при монотерапии периндоприлом и комбинированной терапии периндоприлом и верапамилом ($p=0,023$).



1 – нормолипидемия (уровень ТГ = $1,26 \pm 0,04$ ммоль/л ($n=23$))
2 – гиперлипидемия (уровень ТГ = $2,28 \pm 0,14$ ммоль/л ($n=18$))

Рис. 3. Актуальная выживаемость больных мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом с нормо- и гиперлипидемией (Смирнов А. В., Добронравов В. А., 1994).

дило повышение S_{cr} . В среднем отмечены статистически достоверные различия между показателями этой и первых двух выборок.

Сопоставление двух первых групп больных по темпам изменения Ссг также показало, что скорость прогрессирования ХБП во второй группе достоверно выше. Полученные результаты, несомненно, свидетельствуют об отчетливом замедлении прогрессирования ХПН у пациентов на МБД по сравнению с больными, получающими диету без ограничения белка. В то же время МБД с соевым изолятом в данном плане явно более эффективной, чем стандартная.

Длительное, в течение 2,5 лет, использование больными с ХБП в додиализном периоде малобелковых диет не приводило к развитию отрицательного азотистого баланса, который, как известно, способствует ускорению прогрессирования заболеваний почек.

Гиполипидемическая терапия. Результаты наших длительных исследований однозначно указывают, что ДЛП ассоциируется с более низкой актуальной выживаемостью больных мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом (рис. 3).

Использование статинов у больных ХБП позволяет снизить уровень общего ХС плазмы крови на 27-28%, ЛНП-ХС также на 27-28%, понизить содержание апопротеина в плазме крови на 18-29%. Показано, что применение ловастатина в суточной дозе 20-60 мг в течение 12 месяцев при невоспалительных нефропатиях (фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранозный гломерулонефрит, нефросклероз) сопровождалось положительной ди-

намикой основных показателей: активности: протеинурии, гипоальбуминемии, гиперлипидемии, отеков.

Коррекция нарушений в системе перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита у больных с хронической болезнью почек. При обследовании 373 больных с ХБП показано, что у пациентов имеется стимуляция ПОЛ и истощение факторов АОЗ крови. Так, в плазме уровень диеновых конъюгатов составил в среднем 2,79 DE/мл, что в 1,5 раза больше значений у доноров ($p < 0,05$), а в эритроцитах происходило накопление конечного метаболита ПОЛ – малонового диальдегида (28,8 по сравнению с 22,9 нмоль/мг липидов у здоровых людей, $p < 0,05$). В то же время, количество восстановленных тиоловых групп плазмы составило всего 65% от значений у доноров (0,500 мкмоль/мл, $p < 0,05$). В группе из 35 пациентов были проведены две схемы антиоксидантной терапии, длительностью по 4 недели, несколько отличающиеся по дозам и сочетанию препаратов. На первом этапе обеих программ терапии больным назначался ежедневно в/в 30% раствор тиосульфата натрия в течение 14 дней. В течение 3-й и 4-й недели пациентам вводили по 1 мл 10% масляного раствора токоферола 2 раза в сутки в/м. Терапия привела к снижению уровней диеновых конъюгатов плазмы и малонового диальдегида эритроцитов практически до нормальных значений.

Поступила в редакцию 09.10.2003 г.

© Б.И.Шулутко, 2004
УДК 616.61-008.331.1-08

Б.И. Шулутко

ЕСЛИ СУЩЕСТВУЕТ ПОЧЕЧНАЯ СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, ТО КАКОВЫ ОСОБЕННОСТИ ЕЕ ЛЕЧЕНИЯ?

B.I. Shulutko

IF THERE IS RENAL SYMPTOMATIC HYPERTENSION - WHAT ARE SPECIFIC METHODS OF ITS TREATMENT?

Санкт-Петербургский медицинский институт Международного университета фундаментального обучения, Россия

Ключевые слова: почки, артериальная гипертензия, лечение.

Key words: kidneys, arterial hypertension, treatment.

Актуальность темы – вне обсуждения. Достаточно посмотреть содержание кардиологических журналов и все новые рекомендации по лечению артериальной гипертензии в различных условиях, сомнений в нерешенности проблемы ни у кого не останется.

Мы уже привыкли к тому, что отечественные кардиологи в зависимости от степени корысти и нежности любви к той или иной фармацевтической фирме будут считать рекомендуемые препараты препаратами первой линии. Автор был свидетелем двух выступлений ведущего отечественного кардиолога А.И.Карпова, который в 1-м докладе обозначил лучшим в лечении артериальной гипертензии кальциевые блокаторы, а часом позже – с тем же одушевлением отстаивал приоритет ингибиторов АПФ.

В журнале *Kidney International* в приложении №82, Vol.62, за 2002 год приведены материалы по лечению артериальной гипертензии при заболевании почек. К сожалению, ситуация полностью повторилась. В статье T.Rosenthal [1] – главные препараты в лечении артериальной гипертензии – кальциевые блокаторы. Приводится обоснование этого положения. В статье S.Klahr и J.Morrissey [2] с той же убедительностью показаны преимущества ингибиторов АПФ. Так же обоснованно показана эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина II [3]. Все статьи предельно убедительны. Кто у кого учился? Но если они у нас, то ученики очень способные.

Показательно, что такой всеми признанный антигипертензивный препарат, как селективный ингибитор β -адреноблокатор – атенолол, давно уже появившийся на страницах журналов, упоминается вскользь. Его продвигать не нужно.

Нельзя двигаться дальше, не процитировав главного специалиста страны по гипертензии – И.Е.Чазову. В ее лекции на объявленную тему последовательно названы все (!) возможные препараты. Каких-либо альтернативных схем не предложено. И все же некоторые комментарии.

Поскольку тема статьи – лечение артериальной гипертензии (АГ) при заболеваниях почек или, как любят говорить, «почечной гипертензии», требуется уточнить некоторые понятия, дать представление о «почечной гипертензии». Детально этот вопрос изложен нами в многочисленных журнальных работах, монографиях. Здесь же попытаемся примирить различные взгляды. Начнем с того, что сегодня генетическая природа эссенциальной гипертензии (ЭГ) ни у кого сомнений не вызывает. Вопрос о роли генетических расстройств при «почечной гипертензии» в литературе стыдливо обходится. Так да или нет?! Говорить сегодня о симптоматической «почечной гипертензии», обходя роль генетических расстройств, по меньшей мере уподобляться страусу. Поскольку наши оппоненты этот вопрос не обсуждают, приведем собственные данные.

Исходя из положения об адекватности критерия наследственной отягощенности понятию генетической обусловленности [4], мы изучили этот показатель у больных артериальной гипертензией и гломерулонефритом [5, 6]. Выяснилось, что у 61% наших больных, у которых гломерулонефрит протекает с АГ, родители болеют ЭГ. В то же время у больных гломерулонефритом с нормальным уровнем АД родители болеют ЭГ только в 12% случаев. Достоверность в высшей степени убедительная. Далее, если родители больны ЭГ, то у их детей, страдающих гломерулонефритом, в 72% случаев АД бу-

дет повышено, а если родители нормотоники, то у их детей, болеющих гломерулонефритом, АД в дебюте заболевания будет повышено только в 18% случаев. Такая связь «симптоматической» АГ при гломерулонефрите и генетически обусловленной ЭГ у родителей не могла бы состояться, если бы эти формы АГ были совершенно различны по своей природе. И это еще не все. При ЭГ отягощенная наследственность у детей и у взрослых составляет 62-64%, при гломерулонефрите – достигает 82%, при вазоренальной гипертензии – 54%. Эти данные, полученные нами в 1985 г. [7], позже подтвердили М. Schmid и соавт. [8], которые у 68,7% больных с гипертензивным гломерулонефритом обнаружили отягощенную по АГ наследственность (ОАГН), причем у 50% из этих больных АД было повышено у обоих родителей. В следующей работе М. Schmid et al. [9] показан также повышенный риск развития АГ у больных гломерулонефритом, имеющих ОАГН.

Частота эссенциальной АГ в популяции и «симптоматической» среди больных заболеваниями почек одинакова. Так, частота ЭГ в разных возрастных группах колеблется от 10 до 45%, АГ при почечных паренхиматозных заболеваниях без почечной недостаточности – от 15 до 21%, при амилоидозе – 15%, склерозе почечной артерии – 33%, сахарном диабете – 34%. Мы бы не настаивали на этих данных, если бы они не совпали с результатами больших эпидемиологических исследований, опубликованными в мировой литературе. Обратите внимание, везде саkraментальная треть человечества, треть любой выборки, будь то здоровые или больные заболеваниями почек, надпочечников, почечных артерий.

Очевидно, что приведенные закономерности случайностью быть не могут. Иного объяснения, кроме наследственной предрасположенности, нам в голову не приходит. Означает ли сказанное, что без генетической предрасположенности артериальное давление при заболевании почек не может повышаться? Нет, ни в коем случае.

Прежде чем говорить о таких случаях, несколько слов о широко известных механизмах гипертензии. Итак, известно, что заболевание почек, почечных сосудов неизбежно сопровождается стимуляцией ангиотензина II, задержкой натрия и воды, снижением секреции депрессорных простагландинов. Не обошлось без обнаруженных нарушений функции эндотелия.

На роли эндотелия остановимся подробнее. Мы надеемся, что прочтение этой статьи позволит читателю не только участвовать в дискуссии, но и получить некую информацию, которая до сих пор не стала широко известной. Несколько слов об эндотелинах. Последние являются семейством пептидов, состоя-

щих из 21 аминокислоты, продуцируемой эндотелием. Существует три изоформы эндотелина: эндотелин 1, эндотелин 2, эндотелин 3. Все эти три изоформы продуцируются в почечной ткани (подчеркнуто нами, – Б.Ш.). Эндотелин 1 обладает мощным вазоконстрикторным действием, особенно в почечных сосудах, и это действие сохраняется очень долго. Эндотелин продуцируется из преэндотелина путем многоступенчатого процесса. Обычно преэндотелин конвентируется сначала в так называемый большой эндотелин, который обладает несущественной вазоконстрикторной активностью, затем образуется эндотелин под действием специфической эндопептидазы, называемой эндотелин-конвертирующий фермент. В почках находится два рецептора для эндотелина: эндотелин-А – рецептор, который присутствует на гладкой мускулатуре и благодаря стимуляции этого рецептора осуществляется наиболее мощный вазоконстрикторный эффект эндотелина 1; и эндотелин-В – рецептор, который локализуется в основном на эндотелиальных клетках, и их стимуляция приводит к выработке эндотелий-релаксирующего фактора. Таким образом, осуществляется механизм обратной связи. Итак, повреждение эндотелия может приводить к длительной интраваскулярной вазоконстрикции.

Еще одним фактором, вызывающим стойкую медуллярную ишемию, и, как следствие, вазоконстрикцию, является застой и обструкция капилляров мозгового слоя эритроцитами, тромбоцитами и лейкоцитами, что также может иметь место при воспалении. Ведущая роль принадлежит лейкоцитам. И хотя их роль в патогенезе нефропатий до конца не ясна, известно, что выделение лейкоцитами медиаторов воспаления и увеличение лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии вызывает мощное эндотелиальное повреждение. Дисбаланс между эндотелином и вырабатываемым эндотелием NO (EDNO) может быть ассоциирован с активацией лейкоцитов.

Обратите внимание на то, что все названные механизмы не являются специфическими для ЭГ или гломерулонефрита (любого другого ренопаренхиматозного заболевания). Трудности «разведения» симптоматической и эссенциальной гипертензий вынуждают Е.Е.Гогина говорить об «эссенциализации» длительно текущих «симптоматических» гипертензий. Но «эссенциализация» – это не только обретение свойств известной нозологической формы, но и необходимость выявления обязательного для последней конкретного генетического «полома». В случае выявления такого полома о какой симптоматической гипертензии можно говорить?

Итак, описанные изменения неизбежно поведут к повышению АД. Чем же отличается ситуация с АГ при ЭГ и ГН?

На наш взгляд, суть развития в следующем: «генетически здоровая» система регуляции АД, находясь в состоянии стресса, должна отреагировать усилением сердечного выброса, повышением общего периферического сопротивления (ОПСС), ростом объема циркулирующей крови – ОЦК (задержка натрия). Кончается стресс, устраняется стимуляция – АД нормализуется. Именно это мы видели неоднократно у наших больных. Такую АГ мы предлагаем называть обратимой, а поскольку ВОЗ артериальную гипертензию при ЭГ обозначила как хроническую, описанную выше можно назвать острой. Это положение принципиально отличается от традиционного взгляда на понятие «симптоматическая АГ», в которую, согласно традиционному взгляду, включена любая артериальная гипертензия, при которой можно было бы обнаружить какие-либо симптомы вовлечения почек.

В связи со сказанным уместно вспомнить Г.Ф.Ланга [10], который описывал весьма значительные изменения почек при гипертонической болезни. А.Л.Мясников [11] также указывал на почечные симптомы гипертонической болезни (ГБ), особенно ярко проявляющиеся в период гипертонического криза.

В противоположность ситуации с острой артериальной гипертензией при генетической дефектности системы регуляции АД последняя неспособна восстанавливаться после «удара» и начинает функционировать в режиме, хорошо известном нам из описаний механизмов повышения артериального давления при артериальной гипертензии.

Здесь позвольте отвлечься и вспомнить, что термины «эссенциальная гипертензия» и «гипертоническая болезнь» появились значительно позже, чем узнали о самой гипертонии. И далеко не всегда ее связывали с заболеваниями почек. В книге «Брайтова болезнь почек» в 1914 году ее авторы Т.Фарр и Ф.Фольгард [12] использовали термин «доброкачественный нефросклероз». И дело не только в двусмысленности терминологии.

Обозначенная выше неопределенность понятий вынуждает блуждать и в разделе терапии, искусственно придумывая различные схемы лечения «разных» форм гипертоний.

Мы предлагаем следующие пути «примирения».

1. Основополагающее понятие – нозологическая форма – гипертоническая болезнь или эссенциальная гипертензия, что можно считать синонимами, это стойкое хроническое повышение систолического и/или диастолического давления, вызванное изначально генетическими расстройствами (генетические полигенные структурные дефекты), обуславливающими патологически высокую активность прессорных механизмов длительного действия. Гипертензия

закрепляется с момента истощения депрессорной функции почек. Важным критерием нозологичности АГ можно считать структурные изменения миокарда (гипертрофия), сосудов (утолщение меди, периваскулярный склероз).

2. Названные выше «причины» считать факторами риска, дополнить их заболеваниями почек, гипопиза, почечных артерий, надпочечников. Реализация заболевания возможна исключительно (!) при наличии генетической предрасположенности. Иначе говоря, поражение органов, принимающих участие в регуляции артериального давления, является не причиной (этиологией) АГ, а провоцирующим закрепление артериальной гипертензии фактором (фактором риска).

3. Возникшие АГ при заболеваниях почек, гипопиза, почечных артерий, надпочечников и исчезающие с выздоровлением от основного заболевания считать «обратимыми» (острыми), дезадаптационными [13] и не имеющими ничего общего со стойкой хронической АГ. Для такой (обратимой) АГ гипертрофия миокарда, утолщение меди сосудов, периваскулярный склероз не характерны.

4. Считать основными патогенетическими механизмами закрепления АГ нарушения РААС, натрий-объем-зависимые расстройства и патологию эндотелия при важнейшем факторе – утрате депрессорной функции почек.

Вот теперь можно обсудить проблемы терапии и ответить на поставленный в названии статьи вопрос.

Итак, какие отправные ориентиры для решения проблемы лечения АГ при наличии тех или иных изменений в почках?

Из вышеизложенного должно было стать очевидным, что патогенетической терапии «симптоматической почечной АГ» не существует. С другой стороны – без участия почек, без нарушения почечных механизмов баростата закрепления АГ при ее эссенциальном варианте произойти не может. Сказанное диктует единый подход к ведению всех больных с АГ. И, отдавая дань исконно отечественному подходу – лечить больного, а не болезнь, будем учитывать особенности АГ у конкретного больного, имея в виду поражение почек.

Непреложной остается необходимость устранения факторов риска (ожирение, атеросклероз, ИБС, курение, гиподинамия). Следующим ориентиром мы бы считали учет постоянно существующего переизбытка натрия у всех больных АГ. Сегодня в увлечении генетикой, новыми данными о роли эндотелия, возникает определенный перекося в нашем представлении. Это можно понять, но не принять. Напомним (может быть, кого-нибудь проймет) давно известные истины. Обычно наша пища содержит около 10–15

граммов соли каждый день (3–4 чайные ложки). Это значительно превышает норму. Известно, что в состоянии физиологического равновесия натрий (как известно, химическая формула соли NaCl) выводится из организма в минимальных количествах, так что в принципе человеку достаточно 0,5 граммов соли в сутки. Избыток соли – основная причина возникновения избытка жидкости. При этом увеличивается общее количество циркулирующей крови (ее жидкой части – плазмы) в сосудах. Отсюда увеличение нагрузки на сердце и, естественно, подъем давления. Однако Na является неотъемлемой частью жизнедеятельности каждой клетки живого организма, поэтому он проникает во все клетки вместе с водой, вызывая их отек, в том числе и в клетки, выстилающие (в один слой) внутреннюю стенку всех сосудов, – эндотелиальные клетки. Они отекают и уменьшают просвет сосудов, что является вторым, весьма важным компонентом механического подъема АД. Отекшие эндотелиальные клетки значительно снижают свою функциональную способность, а ведь именно они являются основными регуляторами давления. Как уже было сказано, эндотелиальные клетки выстилают все сосуды в один слой, а капилляры и вовсе состоят только из них, и если их собрать и взвесить, то вес составит почти 2 кг – это больше чем вес печени! После механического подъема артериального давления начинают «работать» различные эндокринные, гормональные и другие факторы, направленные на подъем и поддержание давления. Простая логика – из-за сужения сосудов в различные органы ткани организма начинает поступать меньше крови, а для их полноценного кровоснабжения сердце начинает сокращаться чаще – вот вам причина тахикардии при подъеме АД. Однако при этом может значительно уменьшаться сердечный выброс и организм принимает «волевое» решение еще больше сузить сосуды, то есть поднять давление. Данная ситуация напоминает адаптивную реакцию на кровопотерю. Продолжающееся неадекватное снабжение органов кровью (несмотря на «принятые организмом меры») вызывает задержку выделения Na, чтобы увеличить количество (объем) крови (помните, Na задерживает воду!), и, таким образом, замыкается масса порочных кругов, вызывающих и поддерживающих высокое давление. Другими словами, возникает гипертоническая болезнь.

Вы уловили нашу позицию? Мы настаиваем на том положении, что задержка натрия играет исключительно важную роль в поддержании АД. Вклад задержки натрия может быть различным у каждого больного, но, по нашему глубокому убеждению, без устранения этой задержки полноценное лечение АД невозможно.

Не повторяясь, отметим исключительную важность полного исключения соли из рациона. И пусть это требование не покажется формальным. До «полного обессоливания» организма эффективного лечения артериальной гипертензии самыми мощными гипотензивными препаратами добиться невозможно. Поскольку в данной статье речь идет о гипертензии на фоне почечного заболевания, настоящая рекомендация особенно актуальна. Но, по нашему мнению, обессоливание актуально при любой форме АД.

И еще. Рекомендуется использовать пищу, богатую калием (калий является в некотором роде антагонистом Na, т.е. вытесняет его из клетки). Такие продукты, как чернослив, абрикосы, тыква, капуста, картофель, шиповник, грецкие орехи, изюм.

Следующим ориентиром должно быть четкое представление о различной силе гипотензивных средств. Знание и учет механизма действия лекарственного препарата очень важно, но сила препарата должна приниматься во внимание в первую очередь. Такой подход не исключает невозможности использования нужного по адекватности препарата при наличии противопоказаний или индивидуальных особенностей развития заболевания.

Поскольку речь идет о выраженной гипертензии (с «мягкой» и «пограничной» можно справиться ограничением соли), то попробуем обосновать наше предложение. Итак, выбираем «сильные» препараты. Это атенолол и диуретики (фуросемид). Напомним механизмы антигипертензивного действия β -адреноблокаторов: 1) уменьшение сердечного выброса в результате ослабления сократительной способности миокарда левого желудочка и урежения ритма сокращений сердца; 2) торможение секреции ренина; 3) перестройка барорефлекторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса; 4) уменьшение высвобождения норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон в результате блокады пресинаптических β_2 -адренорецепторов; 5) увеличение высвобождения вазодилатирующих веществ (простагландинов E_2 и I_2 , оксида азота, предсердного натрийуретического фактора и др.); 6) уменьшение общего периферического сопротивления; 7) влияние на сосудодвигательные центры продолговатого мозга.

β_1 -селективные адреноблокаторы практически безопасны у больных с обструктивными заболеваниями легких (бронхиальной астмой и хроническим бронхитом), не вызывают существенных нарушений липидного состава крови и метаболизма глюкозы. Как известно, β_1 -селективные адреноблокаторы представлены довольно большим числом препаратов. Убедительных данных о преимуществе того или иного конкретного препарата мы не видели. Естествен-

но, больше пишут о новых препаратах. Атенолол – патриарх в этой группе, о нем уже столько написано, что ничего нового не придумаешь. От себя добавим, что атенолол прекрасно тарифируется, его терапевтическая широта огромна (от 12,5 до 150 мг/сут), привыкание даже при длительном применении бывает редко. Но, повторим: все сказанное «работает» только при обессоливании!

О диуретиках уже ничего нового не скажешь. Но все же. Мы уже упоминали целесообразность использования «петлевых диуретиков», к которым относятся препараты, действующие в петле Генле нефрона: фуросемид, этакриновая кислота, буметанид. Эти препараты скорее диуретики, чем гипотензивные средства, их натрийуретическое действие более сильное, диуретический эффект наступает сравнительно быстро. Еще раз повторим, нам необходимо максимально быстро освободить организм гипертоника от соли. При их достаточном диуретическом действии возможен и гипотензивный эффект. Начало действия препаратов при в/в введении – уже через 5 мин., продолжительность – до 2 час. При приеме внутрь эти же показатели составляют соответственно 30 мин. и 6 час. В практике лечения АГ их можно использовать для купирования криза. Терапевтическая широта диуретиков данного класса достаточно велика и составляет для фуросемида – 40–120 мг, этакриновой кислоты – 50–100 мг, буметанида – 0,5–2 мг. Но в случае необходимости (почечная недостаточность) доза фуросемида, например, может быть повышена до 1200 мг.

Естественно, мы боимся потерь калия. Не следует переоценивать возможности спиронолактона. Лучше использовать комбинацию спиронолактона и массивного введения калия с продуктами.

Согласитесь, ничего подобного Вы в последние годы не читали! Но мы вынуждены были сгущать краски. Иначе мы написали бы 1001-ю статью на тему о лечении гипертонии. Прибавление в название «новейшее», «современное», «новое» справедливо только для заголовка.

Но не надо впадать в крайности. Все существующие препараты для лечения артериальной гипертонии имеют право на использование. К ним надо обращаться при весьма незначительном подъеме артериального давления. Не надо забывать об индивидуальной непереносимости любого (!) препарата. Это касается любого, еще раз подчеркнем – любого препарата. Больного нужно предупредить о такой возможности.

Затем не менее важным нужно считать необходимость тонкого тарифирования дозы и схемы назначения того или иного препарата. Существующий стандартный подход с назначением лекарств на более или менее длительный срок в лучшем случае с самоконтролем, не дает нужного результата. Перекладывание решения на плечи больного или, что еще хуже, жесткая схема назначения, независимо от реакции сосудистого тонуса, являются глубоко ошибочными.

В заключение, не хотим обидеть фармацевтические фирмы – они так стараются, они поддерживают нашу медицину, врачей, особенно ведущих клиницистов, как особо нуждающихся. Надо сказать, что предлагаемые препараты действительно не плохи, но большинство из них хороши для лечения мягкой гипертонии.

Закончим хорошо известным призывом: предлагаемые схемы лечения, стандарты, хороши, составлены очень грамотными клиницистами, знающими предмет разговора не только в теории, но лечим мы конкретного больного со всеми особенностями течения конкретного заболевания и, что не менее важно, его характерологическими особенностями. И, последнее: как ни заманчиво сделать приятное той или иной фармацевтической фирме, исходите из интересов только больного.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Rosenthal T. Role of calcium channel blockers in the future, in view of the INSIGHT Study. *Kidney Int* 2002; 62 [Suppl 82]: S-32
2. Klahr S, Morrissey J. Comparative effects of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in the prevention of renal damage. *Kidney Int* 2002; 62 [Suppl 82]: S-23
3. Fernandes-Vega F, Abellan J, Vegazo O et al. Angiotensin II type 1 receptor blockade to control blood pressure in postmenopausal women: Influence of hormone replacement therapy. *Kidney Int* 2002; 62 [Suppl 82]: S. 36
4. Лилин ЕТ, Богомазов ЕА, Гофман-Кадошников ПБ. *Генетика для врачей*. Медицина, М., 1990
5. Шулуто БИ. *Артериальная гипертония*. Ренкор, СПб, 2000; 382
6. Шулуто БИ. *Нефрология*. Ренкор, СПб., 2002; 780
7. Шулуто БИ, Перов ЮЛ. *Артериальная гипертония*. Лига, СПб, 1993; 304
8. Schmid M, Meyer S, Wegner R, Ritz E. Genetic risk of hypertension in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1989; 36, Abstr: 319
9. Schmid M, Meyer S, Wegner R, Ritz E. Increased genetic risk of hypertension in glomerulonephritis? *J Hypertens* 1990; 8: 573-578
10. Ланг ГФ. *Гипертоническая болезнь*. Медгиз, Л., 1950; 495
11. Мясников АЛ. *Гипертоническая болезнь*. Медгиз, М., 1954; 392
12. Volhard F, Fahr Th. *Die Bright'she Nierenkrankheit Klinik, Pathologie und Atlas*. Springer, Berlin, 1914
13. Гогин ЕЕ. Синдром артериальной гипертонии как признак дезадаптационных нарушений. *Клин мед* 2002; (11): 4-11

Поступила в редакцию 28.05.2004 г.

© А.М.Есаян, 2004
УДК 616.633.96-07

А.М. Есаян

ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ ПРОТЕИНУРИИ

A.M. Essaian

ASSESSMENT OF THE DEGREE OF PROTEINURIA

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

Ключевые слова: протеинурия, выраженность, оценка.

Key words: proteinuria, degree, assessment.

Вопрос:

Спрашивает Т.А.Ягунова – врач-нефролог, Коми республиканской больницы г.Сыктывкара

– При обследовании пациентов с патологией почек важную информацию дает определение суточной протеинурии. Однако не всегда это возможно, особенно в амбулаторной практике. Существуют ли альтернативные методы оценки протеинурии, не требующие сбора суточной мочи?

Ответ:

Отвечает доктор медицинских наук, профессор, руководитель курса нефрологии и диализа факультета последипломного образования Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова А.М.Есаян

– Прежде, чем говорить о методах диагностики интенсивности протеинурии, остановимся на некоторых терминологических и методологических аспектах данной проблемы.

Термином «протеинурия» обозначают повышенную экскрецию с мочой альбумина или каких-либо других протеинов, термин «альбуминурия» указывает на повышенную экскрецию именно альбумина. «Микроальбуминурия» – это экскреция альбумина с мочой, превышающая нормальные значения у здоровых (> 30 мг/24 ч), но ее концентрация в моче не достигает уровня чувствительности рутинного теста на альбумин (< 300 мг/24 ч) и требует использования специальных высокоточных методов.

В норме у здоровых людей в моче определяются следы белка (< 150 мг/24 ч).

Повышенная экскреция альбумина является чувствительным маркером повреждений почек, вызванных сахарным диабетом, гломерулопатия-

ми, артериальной гипертензией. При тяжелых деструктивных повреждениях базальной мембраны капилляров клубочков в моче определяются также крупномолекулярные белки – глобулины. В этом случае говорят о неселективной протеинурии. Если при электрофорезе белков мочи определяются только альбумины ($> 90\%$), говорят о селективной протеинурии. Селективная протеинурия характерна для болезни минимальных изменений. Присутствие в моче низкомолекулярных белков (легких цепей) может указывать на некоторые варианты тубулоинтерстициальной патологии (диспротеинемии).

Наличие белка в моче – это более, чем диагностический тест при заболеваниях почек. Результаты крупных многоцентровых исследований показали: 1) что наличие или даже следы белка или альбумина в моче являются ранними предикторами повреждения почек; 2) персистирующая протеинурия ассоциирует с прогрессирующим снижением функции почек; 3) выраженность протеинурии прямо коррелирует со скоростью прогрессирования почечной недостаточности; 4) терапевтические вмешательства, способствующие снижению протеинурии, приводят к замедлению темпов прогрессирования почечной недостаточности; 5) протеинурия является строгим и независимым предиктором повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности, особенно у диабетиков, гипертоников и пожилых, а также у лиц с почечной патологией; 6) существует прямая корреляция между величиной протеинурии и смертностью от сердечно-сосудистой патологии [1].

Таким образом, важна не только констатация факта протеинурии, но также достаточно точное определение ее интенсивности. «Золотым стандартом» является определение суточной протеинурии, которая позволяет нивелировать влияние фактора суточных колебаний интенсивности экскреции бел-

ка с мочой. Методика эта общеизвестна и нет необходимости в ее описании. Однако она не лишена недостатков. В первую очередь это относится к необходимости точного определения объема суточной мочи, что не всегда возможно, особенно в амбулаторных условиях.

Метод расчета отношения концентраций белка в моче (U_{pr}) к креатинину мочи (U_{cr}) – (U_{pr}/U_{cr}) в разовых порциях мочи (обычно утренней) лишен этих недостатков. Он исключает фактор ошибки определения объема суточной мочи, сложности сбора мочи у тяжелых постельных больных (необходимость катетеризации!) и, немаловажно, существенно дешевле. Данный показатель высоко достоверно коррелирует с величиной суточной протеинурии [2, 3]. Такая закономерность была доказана у больных с диабетической нефропатией [4] и при недиабетических поражениях почек [5].

Эта простая процедура достаточно точна и не зависит от выраженности протеинурии, степени почечной недостаточности и исходного почечного заболевания [2].

Так, P. Ruggenti et al. [5], обследовав 177 пациентов с недиабетической нефропатией, пришли к заключению, что: 1) отношение U_{pr}/U_{cr} , определенное в разовой утренней порции мочи является простым и адекватным индикатором суточной экскреции белка; 2) данный показатель является надежным предиктором прогрессирования почечного заболевания у пациентов с недиабетической нефропатией; 3) по сравнению с определением суточной протеинурии отношение U_{pr}/U_{cr} в утренней моче даже в большей степени соответствует темпам снижения скорости клубочковой фильтрации и прогрессированию почечной недостаточности. Следовательно – это простая и недорогостоящая процедура оценки выраженности почечной патологии и ее прогноза.

Числовые значения при этом выражаются в миллиграммах на децилитр и соответствуют суточной экскреции белка в граммах. Например, если концентрация белка в разовой порции мочи паци-

ента равна 150 мг/дл, а креатинина – 50 мг/дл, то предполагаемая суточная протеинурия должна быть равна 3 г/24 часа.

У нас в стране принята система измерений СИ, поэтому крайне важно правильно преобразовать единицы измерений.

Для перерасчета концентрации креатинина в моче, выраженной в мкмоль/л на мг/дл, используется коэффициент 88,4.

Для наглядности приводим пример из клинической практики:

У больного N при обследовании в нашей клинике были установлены следующие параметры:

U_{cr} – 4,4 ммоль/л

U_{pr} – 3,2 г/л

Следовательно,

U_{cr} – 4,4 ммоль/л = 4400 мкмоль/л = (4400 : 88,4) мг/дл = 50 мг/дл,

U_{pr} – 3,2 г/л = 320 мг/дл

Таким образом, U_{pr}/U_{cr} = 6,4 г/24 часа.

Суточная потеря белка, определенная обычным методом, у нашего пациента была равна 5,7 г/24 часа, что вполне согласуется с полученным нами результатом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Levey A, Coresh J, Balk E, et al: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-147
2. Schawab SJ, Christensen RL, Dougherty K, et al. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. *Arch Intern Med* 1987; 147: 943-944
3. Lemann J, Doumas BT. Proteinuria in health and disease assessed by measuring the urinary protein/creatinin ratio. *Clin Haematol* 1987; 33: 297-299
4. Rodby RA, Rohde RD, Sharon Z, et al. The urine protein to creatinine ratio as a predictor of 24 hour urine protein excretion in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 904-909
5. Ruggenti P, Gaspari F, Perna A, et al. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein:creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *BMJ* 1998; 316: 504-509

Поступила в редакцию 11.07.2004 г.

© С.В.Лашутин, 2004
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:92

С.В. Лашутин

МИРОВАЯ ИСТОРИЯ ГЕМОДИАЛИЗА

S.V. Lashutin

WORLD HISTORY OF HEMODIALYSIS

Клиника терапии и профзаболеваний им. Е.М. Тареева, Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Ключевые слова: почечная недостаточность, гемодиализ, история.

Key words: renal failure, hemodialysis, history.

История гемодиализа прошла долгий и трудный путь. Основные ее вехи мы постарались кратко суммировать в таблице.

В 1828 г. немецкий химик Вёлер (Wohler), учившийся у известного шведского химика Берцелиуса, синтезировал мочевины и описал ее молекулярную структуру [26], опровергнув господствующие в то время в философии взгляды о божественной природе органических веществ. Считалось, что только Бог мог создавать органические вещества, которые лежат в основе жизни. Вёлер получил органическое вещество – мочевины из двух неорганических веществ: аммония и углекислого газа.

В 1854 г. шотландский профессор химии Томас Грэхэм опубликовал свой труд «Осмотическая сила» [1], где впервые описал применение полупроницаемой мембраны из обработанного пергамента для разделения коллоидных и кристаллоидных растворов. Томас Грэхэм спроектировал диализатор в форме «обруча», экспериментально доказав законы диффузии и осмоса, ставшие классическими и заложившие основы современного диализа. Процесс диффузии кристаллоидов через пергаментную бумагу был назван *диализом* [2].

Кроме того, он описал взаимосвязь скорости диффузии растворенного вещества с размером его молекулы, показав, что чем больше молекула, тем медленнее скорость диффузии. Грэхэм предсказал, что некоторые из полученных им данных, особенно имеющие отношение к осмосу, найдут применение в медицине.

Следующим важнейшим этапом в истории развития гемодиализа является создание первого устройства для удаления растворенных в крови животных веществ через полупроницаемую мембрану в фармакологической лаборатории Медицинской школы Джона Хопкинса в Балтиморе спустя почти 50 лет.

Джон Джекоб Абель и его коллеги Раунтри (Rowntree) и Тёнер (Turner) [3] проводили экспериментальные исследования на нефрэктомизированных собаках при помощи своего аппарата «vividiffusion», который они назвали *искусственной почкой*. Они показали, что с его помощью у животных могли быть удалены существенные количества небелкового азота. Однако площадь диализирующей поверхности (0,32 м²) в их аппарате была небольшой и недостаточной для применения у человека.

Абель использовал в качестве противосвертывающего средства гирудин, который он получал по собственной методике разрушением головок пиявок.

Первый клинический гемодиализ больному уремией выполнил врач из Германии Джордж Хаас [5] в октябре 1924 г. В качестве антикоагулянта он использовал очищенную форму гирудина, антигенные свойства которого не позволили проводить процедуры более 30–60 минут.

В 1925 г. Хаас после многих неудач смог проинформировать свою первую партию гепарина, внимание к которому привлекла работа американских профессоров Ховелла и Холта (1918)* [27]. В экспериментах на животных Хаас выявил высокую эффективность гепарина и в 1927 г. впервые использовал его в лечении больного гемодиализом.

Таким образом, Хаас впервые сложил все части вместе. Он разработал диализатор с большой поверхностью мембраны (1,5–2,1 м²), нашел рабочую мембрану с адекватным распределением крови, стал применять насос по крови и очищенную форму гепарина.

* Первооткрывателем гепарина является молодой американский студент – медик из Бостона Джей Маклин, работавший в физиологической лаборатории госпиталя Джона Хопкинса в Балтиморе, который экстрагировал гепарин из печени собак и первым описал его антикоагулянтные свойства [4].

История гемодиализа

1854	Томас Грэхэм (Thomas Graham)	Определение законов диффузии и осмоса [1], термин «диализ» [2]
1913	Джон Джекоб Абель (John Jacob Abel)	Первый экспериментальный гемодиализ (на собаках) [3], термин «искусственная почка»
1916	Джей Маклин (Jay McLean)	Открытие гепарина [4]
1924	Джордж Хаас (George Haas)	Первый клинический гемодиализ (больной с уремией) [5]
1943	Вильям Кольф (Willem Kolff)	Первый аппарат «Искусственная почка», пригодный для клинического применения [6,7]
1945		Первый больной, спасенный благодаря гемодиализу [8]
1946	Нильс Олваль (Nils Alwall)	Первое руководство по гемодиализу [9]
1946		Первый диализатор с контролируемой ультрафильтрацией [10,11]
1960	Фредерик Киил (Frederik Kiil)	Первый эффективный и надежный диализатор [12]
1960	Белдинг Скрибнер (Belding Scribner)	Тефлоновый а/в шунт Скрибнера–Квинтона [13]
1964	Альберт Бэбб (Albert Babb)	Начало хронического гемодиализа [14]
1964	Чарльз Мион (Charles Mion)	Центральная распределительная система [15], диализный концентрат [16]
1964		Ацетатный гемодиализ [17]
1966	Джеймс Чимино (James Cimino)	EDTA – Европейская Ассоциация диализа и трансплантации [18]
1966	Ричард Стюарт (Richard Stewart)	Артериовенозная фистула [19,20]
1967	США	Капиллярный диализатор [21]
1973		Закон по финансированию диализной программы через систему социального обеспечения [22]
1982		Вакцина против гепатита В
1985	Джозеф Эшбах (Joseph W Eschbach)	Начало применения ЭПО [23]
1985	Франк Готч (Frank Gotch) и Джон Сарджент (John Sargent)	Оценка адекватности диализа (Kt/V) [24]
1997	США	Практические рекомендации NKF-DOQI [25]

К сожалению, эти ранние технические успехи в лечении больных с почечной недостаточностью оставались незамеченными, пока более поздняя работа Вильяма Кольфа снова не доказала, что диализ был жизнесохраняющей формой лечения больных, страдающих от почечной недостаточности. К этому времени произошли и другие перемены, способствовавшие дальнейшему развитию гемодиализа: промышленное производство гепарина (1933 г.) и эффективных целлофановых мембран (1935 г.).

В 1937 г. Вильям Толхаймер из Нью-Йорка опубликовал результаты своих экспериментов у нефрэктомизированных собак [28]. Толхаймер заинтересовался проблемой искусственной почки, будучи студентом Абеля в Университете Джона Хопкинса. Он модернизировал устройство Абеля, заменив коллодиевую мембрану доступной и эффективной целлофановой мембраной. В качестве антикоагулянта использовался гепарин. Недостатком была малая площадь поверхности мембраны.

Молодой врач Вильям Кольф, работавший в Гронингенском университете (Голландия), начал экспериментировать с первыми собственными конструкциями аппарата «Искусственная почка» еще до начала Второй мировой войны. Им двигало глубокое потрясение от смерти 22-летнего сына фермера с уремией, которого он лечил в начале своей медицинской практики.

К 1943 г. Кольф совместно с Берком [6] создал аппарат с большой поверхностью мембраны, пригодный для клинического применения. Аппарат представлял собой цилиндрический барабан, на

который наматывали целлофановую трубку длиной 30–40 м. Нижняя часть вращающегося в горизонтальной плоскости барабана погружалась в стационарный резервуар, содержащий 70 л (позднее 100 л) диализующего раствора.

С 17 марта 1943 г. по 27 июля 1944 г. на его аппарате лечилось 15 больных, и только один выжил. Это был мужчина, леченный сульфаниламидами от долевой пневмонии. Анурия на фоне лечения сульфаниламидами была в то время частым осложнением. Больному проведена одна процедура гемодиализа со снижением мочевины крови от 220 до 102 мг%. На следующий день мочеточники больного были разблокированы от сульфаниламидных кристаллов, и у больного восстановился диурез. Сам Кольф считал, что применение искусственной почки не было определяющим фактором в выздоровлении этого больного.

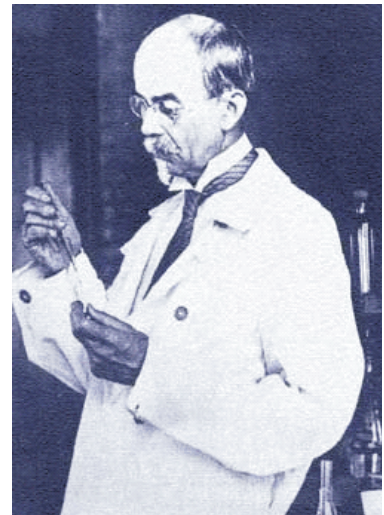
Поэтому первой больной, которая выжила благодаря лечению искусственной почкой, считается пациент №17 – 67-летняя женщина, поступившая 3 сентября 1945 г. с ОПН, также, вероятно, вызванной сульфаниламидами, назначенными ей по поводу холецистита. Состояние ее прогрессивно ухудшалось. Уровень мочевины крови увеличился от 200 до 400 мг%. Гемодиализ продолжался 11 часов. Кольфу удалось вывести больную из уремической комы. Функция почек восстановилась, и больная осталась в живых. 11 сентября 1945 г. Кольф смог продемонстрировать, что его устройство эффективно для лечения больных с ОПН. Это было критической вехой в развитии гемодиализа, потому что впервые был осознан ее спасительный потенциал.



Немецкий химик Вёлер



Томас Грэхэм (1805–1869)



Джон Джекоб Абель (1857–1938)

В 1946 г. Кольф издал свой классический труд «Новые пути лечения уремии» [9], ставший первым в мире руководством по лечению больных гемодиализом.

В то же время (1945) группа исследователей в Швеции, возглавляемая Нильсом Олвалем, начала гемодиализ на почке вертикального барабанного типа [10,11]. Некоторые уникальные технические концепции устройства Олваля позволили преодолеть многие из проблем системы Кольфа. Устройство Олваля позволяло выполнять ультрафильтрацию как за счет положительного давления со стороны крови, так и отрицательного давления со стороны диализата. Клинический диализ в Швеции был начат в 1946 г. [29].

С 1948 г. Олваль начал эксперименты на кроликах по разработке «приживаемых» катетеров [30]. Он первым описал технику артериовенозного шунтирования, но выбор материалов (стеклянные канюли) не обеспечивал длительного функционирования сосудистого доступа.

Работы Кольфа и Олваля стимулировали появление диализных бригад, а также разработку и промышленное производство аппаратов «искусственная почка» (АИП) во всем мире.

Во время войны в Корее в 1952 г. широко использовались АИП Кольфа–Бригэма (Kolff–Brigham). Военный врач, полковник Поль Тешан (Paul Teschan) столкнулся с проблемой гиперкалиемии у тяжелораненых солдат, которым проводились массивные заместительные переливания крови. Применение гемодиализа оказалось успешным, множество врачей узнали об искусственной почке и были обучены работе на ней.

Слабым местом оставалось устройство диализатора (большой объем заполнения, трудности сборки, постоянные просачивания крови во время процедуры). Эти проблемы были решены в норвежской университетской клинике в Осло (1960) доктором Фредериком Киилом [12], который модернизировал диализатор Скеггса–Леонардса. Его



Джордж Хаас (1886–1971)



Вильям Кольф



Нильс Олваль (1904–1986)



Белдинг Скрибнер

устройство обеспечивало большую рабочую поверхность, уменьшился объем заполнения кровью. В результате замены целлюлозно-ацетатной мембраны на купрофановую возросла эффективность диализатора. Он стал легким в обращении, не требовал насоса по крови.

Белдинг Скрибнер, посетив Европу, натолкнулся на один из диализаторов Киила и купил его за 1000 \$. Возвратившись в Сиэтл с устройством, ему удалось за 6 месяцев воспроизвести первый диализатор Киила, который не пропускал и не шунтировал кровь из одной дорожки крови в другую. Важнейшим усовершенствованием было дальнейшее уменьшение объема заполнения кровью за счет сокращения количества секций диализатора до двух (в оригинальной модели было 4 секции) и некоторого изменения геометрии потока диализирующего раствора.

Началом хронического гемодиализа считают 1960 г. Это стало возможным благодаря тому, что Белдингу Скрибнеру и Вейну Квинтону удалось решить проблему долговременного сосудистого доступа. 10 апреля 1960 г. на чикагской встрече ASAO Квинтон (Quinton), Диллард (Dillard) и Скрибнер [13] впервые сообщили об устройстве, позволившем проводить повторные процедуры гемодиализа больным с ХПН. Две канюли из тонкостенных тефлоновых трубок имплантировались в лучевую артерию и подкожную вену (v. Cephalica) в нижней части предплечья. Наружные концы шунта соединялись изогнутой тефлоновой байпасной трубкой.

Клайд Шилдс (Clyde Shields), 39-летний машинист, поступил в центр острого гемодиализа Вашингтонского университета с прогрессирующей почечной недостаточностью. 9 марта 1960 г. ему был установлен артериовенозный шунт, и он стал первым больным, которого лечили хроническим

гемодиализом. Вторым больным был Харви Гендри (Harvey Gentry), 23-летний продавец обуви. Артериовенозный шунт ему имплантировали 23 марта 1960 г. Результаты лечения обоих больных оказались успешными. Они были полностью реабилитированными хроническими диализными больными.

Клайд Шилдс прожил более 11 лет на интермиттирующем гемодиализе и умер в 1971 г. в возрасте 50 лет от инфаркта миокарда. Харви Гендри в 1968 г. была произведена пересадка почки от матери и он умер, играя в гольф, от инфаркта миокарда в 1987 г., спустя 27 лет от начала лечения [31].

Рост популяции хронических диализных больных стимулировал поиск и разработку более простых и дешевых АИП и вспомогательного оборудования. В 1964 г. в Вашингтонском университете в Сиэтле были решены еще две крупные проблемы, что способствовало последующему быстрому распространению хронического гемодиализа во всем мире.

Биоинженер Бэбб с коллегами [15,16] разработал концепцию пропорционального смешивания концентрированных диализных растворов с водой. Была создана система централизованного приготовления диализирующего раствора из концентрата. Эта система была рассчитана на 10 диализных мест. Она имела 3 пропорциональных насоса, в том числе и для бикарбонатного концентрата, необходимость в котором отпала после разработок Миона и соавторов [17]. Система обеспечивала смешивание концентрата с водой в соотношении 1:34. Применявшаяся ранее скорость подачи диализирующего раствора (2 л/мин) была уменьшена до 500 мл/мин.

Тем не менее оставались проблемы, связанные с преципитацией карбоната кальция и магния. Мион и соавторы [17] предложили заменить бикарбонатный диализирующий раствор ацетатным для решения этой проблемы. Это предложение базировалось на открытии 1949 г., сделанном Mudge, Manning и Gilman [32], что ацетат натрия может быть источником оснований. Ацетат стал стандартом и продолжал использоваться до середины – конца 70-х годов.

В те же годы Бэббом и соавторами была сконструирована мини-система для домашнего диализа. Эта система использовала пропорциональное разведение концентрата для индивидуальных машин, что позднее стало прототипом прикроватных диализных систем, используемых сейчас во всем мире. Интересно, что эти аппараты позднее вернулись в больницы, так как обеспечивали мониторинг диализных параметров и позволяли подбирать

состав диализата для потребностей отдельных больных – преимущество, недоступное для центральных систем.

Заметную роль в развитии диализа играли ASAIO – Американское Общество искусственных внутренних органов (первая конференция в июне 1955 г.) [33] и EDTA – Европейская Ассоциация диализа и трансплантации (сентябрь 1964 г.) [18]. Эти организации позволяли специалистам встречаться, представлять и обсуждать результаты своих исследований и клинических экспериментов.

Одна из наиболее важных прогрессивных разработок в развитии хронического диализа была сделана доктором Джеком Чимино совместно с Майком Бресчия (Mike Brescia), Кеном Эппелом (Ken Appel) [19,20]. В 1964 г. он выполнил первый диализ, используя артериализированную вену. Появилась и стала широко использоваться артерио-венозная фистула, которая помогла расширить интерес к хроническому диализу.

В 1956 г. молодой врач из Мичиганского университета Ричард Стюарт [21] увлекся разработкой половолоконных (так называемых «капиллярных») диализаторов. Потребовалось 11 лет, пока первые диализаторы стали доступны для тестирования.

Важной вехой в ускорении дальнейшего развития гемодиализа стало принятие в 1973 г. в США закона по финансированию диализной программы через систему Социального обеспечения [22]. С появлением адекватного финансирования центры начали расширяться и открываться повсюду в Соединенных Штатах. Кроме того, другие страны начали принимать подобные программы.

В середине 60-х был открыт австралийский антиген, а в 1977 г. Мартин Фэверо (Martin Favero), руководитель Центра контроля и предупреждения заболеваний в США, с соавторами опубликовал набор рекомендаций по предупреждению гепатита В на гемодиализе. Суть рекомендаций: тестирование всех больных на поверхностный антиген В и в случае его обнаружения проведение таким больным процедур гемодиализа на отдельных машинах и с отдельным персоналом, а также тщательная очистка и дезинфекция поверхностей оборудования. Результаты были ошеломляющими, охват гепатитом В среди больных и персонала снизился десятикратно. Это было обусловлено как выполнением рекомендаций, так и доступностью с 1982 г. вакцины против гепатита В. Нефрологические медсестры более, чем какая-либо другая группа в диализном сообществе, были «командос» инфекционного контроля [34].

В середине 70-х использование диализаторов с большой поверхностью увеличило ацетатную на-

грузку на больных. Это привело к увеличению гемодинамических осложнений во время гемодиализа и последующему возврату бикарбонатного диализа с отдельными пропорциональными насосами.

Основная литература по истории гемодиализа

• А.Я. Пытель, С.Д. Голигорский, М.Д. Джавад-Заде и Н.А. Лопаткин. Искусственная почка и ее клиническое применение (под редакцией и с предисловием проф. А. Я. Пытеля). М., Медгиз, 1961, 292 стр.

• W Drukker. Haemodialysis: a historical review. In: Maher JF, ed. *Replacement of renal function by dialysis: a textbook of dialysis*, third edition – updated and enlarged, 1989; 20-86.

• PT McBride. The development of hemodialysis and peritoneal dialysis. In: Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE, eds. *Clinical dialysis*. – 3rd ed., 1995; 1-25.

• CM Kjellstrand. Early History of Dialysis: Men and Ideas. Part One and part Two. May 13, 1997. <http://www.hdcn.com>

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Graham T. Osmotic force. *Philos Trans R Soc Lond* 1854; 144: 177-228
- Graham T. Liquid diffusion applied to analysis. *Phil Trans Roy Soc London* 1861: 151- 183
- Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. On the removal of diffusible substances from the circulating blood by means of dialysis. *Trans Assoc Am Physicians* 1913; 28: 51
- McLean J. The thromboplastic action of cephalin, 1916
- Haas G. Versuche der Blutauswaschung am Lebenden mit Hilfe der Dialyse. *Klin Wochenschr* 1925; 4: 13
- Kolff WJ, Berk HThJ. De kunstmatige nier: een dialysator met groot oppervlak. *Ned Tijdschr Geneesk* 1943; 87: 1684
- Kolff WJ, Berk HThJ, ter Welle M et al. De kunstmatige nier: een dialysator met groot oppervlak. *Geneesk Gids* 1943; 21: 409
- Kolff WJ. De Kunstmatige Nier, MD Thesis, University of Groningen, The Netherlands, Kampen, JH Kok NV, 1946
- Kolff W. *New ways of treating uremia*. J.A. Churchill, London, 1946
- Alwall N. On the artificial kidney. I. Apparatus for dialysis of blood in vivo. *Acta Med Scand* 1947; 128: 317
- Alwall N, Norviit L. On the artificial kidney. II. The effectivity of the apparatus. *Acta Med Scand [Suppl]* 1947; 196: 250
- Kiil F (Amundsen B). Development of a parallel flow artificial kidney in plastics. *Acta Chir Scand* 1960; [Suppl] 253: 142
- Quinton W, Dillard D, Scribner BH. Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1960; 6: 104
- Scribner BH, Buri R, Caner JEZ et al. The treatment of chronic uremia by means of intermittent dialysis: a preliminary report. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1960; 6: 114
- Grimsrud L, Cole JJ, Lehman GA et al. A central system for the continuous preparation and distribution of hemodialysis fluid. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1964; 10: 107
- Babb A, Grimsrud L, Bell R, Layno S. Engineering aspects of artificial kidney streams. In: *Chemical Engineering in Medicine and Biology*. NY: Plenum, New York, 1967; 389-331
- Mion CM, Hegstrom RM, Boen ST, Scribner BH. Substitution of sodium acetate for bicarbonate in the bath fluid

- for hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1964; 10: 110
18. Drukker W. The birth of the EDTA revisited. *Nieren und Hochdruckkrankheiten* 1986; 15: 309
 19. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwich BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 1966; 275:1089
 20. Cimino J, Brescia M, Alvrdy R. Simpler venipuncture for hemodialysis. *N Engl J Med* 1967;276: 609-609
 21. Stewart R, Cerny J, Henry M. The capillary «kidney» preliminary report. *Univ Michigan Med Center J* 1964; 30: 116-118
 22. PT McBride. The development of hemodialysis and peritoneal dialysis. In: Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE, eds. *Clinical dialysis*, 3rd ed. 1995: 1-25
 23. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *New Engl J Med* 1987; 316: 73-78
 24. Gotch F, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985; 28:526
 25. New York, National Kidney Foundation, 1997. NKF DOQI Clinical Practice Guidelines, Executive Summaries
 26. Wohler F. Ueber kunstliche Bildung des Harnstoffs. *Annalen der Physik Series 2. (Poggendorff's Annalae)* 1828; 12: 253-256
 27. Howell WH, Holt LE. Two new factors in blood coagulation – heparin and pro-antithrombin. 1918
 28. Thalhimer W. Experimental exchange transfusion for reducing azotemia. Use of the artificial kidney for this purpose. *Proc Soc Exp Biol Med* 1937; 37: 641
 29. Alwall N. Therapeutic and diagnostic problems in severe renal failure. *Scandinavian University Books*, Stockholm, 1963; 2
 30. Alwall N. On the artificial kidney. *Acta Med Scand* 1949; 133: 397-398
 31. W Drukker. Haemodialysis: a historical review. In: Maher JF, ed. *Replacement of renal function by dialysis: a textbook of dialysis*. Third edition – updated and enlarged. 1989; 20-86
 32. Mudge GH, Manning JA, Gilman A. Sodium acetate as a source of fixed base. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 71: 136
 33. Salisbury PF. History of the American Society for Artificial Internal Organs. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1960; 6: 11
 34. Favero MS. Infection control. *Dial & Transplant* 1996; 25: 699-702

Поступила в редакцию 28.05.2004 г.

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях, методы эфферентной терапии и т.д.). Журнал представляет информацию в следующем виде:

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения
- Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.)
- Материалы для последипломного образования по нефрологии
- Реклама.

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, выполненные преимущественно по заказам редакции.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12 через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210х295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста.

Текст и таблицы должны быть продублированы на дискете (3,5 дюйма)! Текстовый файл должен иметь расширение, соответствующее тому редактору, в котором он был набран (ТХТ или DOC), в нем не должно быть переносов, имена файлов должны быть латинскими. Желательно не выравнивать правую границу текста, не делать в набранном тексте никаких выделений (полужирный шрифт, курсив и т.д.). Все выделения следует отмечать в распечатке. Не надо вводить нецифровые символы (квадраты, кружки и т. д.).

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) введение; 5) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); 6) результаты; 7) обсуждение; 8) заключение; 9) таблицы; 10) подписи к рисункам; 11) иллюстрации; 12) библиографический список; 13) сведения об авторах.

Для обзоров, лекций, дискуссионных статей наличие реферата не требуется. Рубрикация этих работ может быть произвольной.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10 – 15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6 – 8 страниц, лекций и обзоров – 20 – 25 страниц.

При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки

даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В библиографические списки не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Титульный лист должен содержать: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа (аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т. д., недопустимы).

Реферат печатается на отдельной странице, он должен быть структурированным и *включать четыре обязательные рубрики:* а) цель исследования; б) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); в) результаты; г) заключение. Объем реферата должен быть не более 200 – 250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упомянуты все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывайте производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах.

Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в который помещается номер рисунка или таблицы.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей, не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы.

Объединение рубрик (например, «Результаты и обсуждение») недопустимо!

Таблицы. Каждая таблица печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упомина-

нию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При представлении на дискете таблицы следует записывать в отдельный файл (т.е. если статья содержит таблицы, желательно иметь два файла, текст без таблиц и отдельно таблицы). При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Подписи к иллюстрациям печатаются на отдельной странице через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в двух экземплярах (фотографии – на глянцева бумага). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации желательно продублировать на дискете в форматах *PCX, *TIF, *BMP, *JPG.

Библиографический список печатается на отдельном (ых) листе (ах) через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. Порядок составления библиографического списка следующий: а) автор (ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую), после точки с запятой – номера страниц, на которые конкретно ссылается автор. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В» («In») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее.

В библиографическом описании статьи из журнала

(после ее названия) приводится сокращенное название журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой (в скобках) – 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 журнал газета</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">индекс издания 45860</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">НЕФРОЛОГИЯ</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">наименование издания</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Куда почтовый индекс _____ адрес _____</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Кому _____ фамилия, инициалы _____</td> </tr> </table>	Абонемент на журнал газета	индекс издания 45860	НЕФРОЛОГИЯ		наименование издания		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 журнал газета</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">индекс издания 45860</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">НЕФРОЛОГИЯ</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">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 colspan="2" style="text-align: center;">Куда почтовый индекс _____ 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 журнал газета	индекс издания 45860	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 журнал газета	индекс издания 45860																														
НЕФРОЛОГИЯ																															
наименование издания																															
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12																															
Куда почтовый индекс _____ адрес _____																															
Кому _____ фамилия, инициалы _____																															
Доставочная карточка на журнал газета	индекс издания 45860																														
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																																						